

Selen bei milder endokriner Orbitopathie

Das Ei des Kolumbus?

Matthias Stahl

Endokrinologie und Diabetologie, Kantonsspital Olten

Der Morbus Basedow ist eine Autoimmunerkrankung mit einer Prävalenz von 2 bis 3%. Er wird häufig im Alter zwischen 40 und 60 Jahren diagnostiziert, obwohl er in jedem Alter auftreten kann. Frauen sind zirka fünfmal häufiger betroffen als Männer, die Konkordanz bei eineiigen Zwillingen beträgt 35% [1]. Trigger für den Ausbruch der Erkrankung bei genetisch prädisponierten Personen sind belastende Lebensereignisse, Infekte und kürzlich stattgehabte Entbindungen [2]. Sehr viele Patienten haben extrathyreoidale Manifestationen, zirka die Hälfte eine Mitbeteiligung der Augen. Schwerere Formen dieser endokrinen Orbitopathie (EOP) können erfolgreich mit i.v.-Steroiden, einer lokalen Orbitabestrahlung oder beidem behandelt werden [3]. Für die milderen Formen, die jedoch subjektiv ebenfalls sehr störend sein können, gab es bislang keine Therapieoptionen; man konnte nur auf einen günstigen Spontanverlauf hoffen. Diese «wait-and-see»-Strategie wird allerdings von den Betroffenen häufig nicht allzu sehr geschätzt.

Pathophysiologisch spielen bei der Entstehung der EOP unter anderem eine vermehrte Bildung freier Sauerstoffradikale sowie inflammatorische und immunmodulierende Effekte eine Rolle. Deshalb testeten wir von EUGOGO, der *European Group on Graves Orbitopathy*, im Rahmen einer prospektiven doppelblinden plazebo-kontrollierten Studie die Effekte von Selen, einem Spurenelement, das eine antioxidative Wirkung hat, und Pentoxifyllin, einem unspezifischen Phosphodiesterasehemmer, der *in vitro* die Glykosaminglykanfreisetzung orbitaler Fibroblasten hemmen kann [4].

In der Zeit von Januar 2005 bis 2009 luden wir in sechs europäischen Zentren konsekutiv alle Patienten mit Symptomen oder Zeichen einer milden EOP von weniger als 18 Monaten Dauer ein, an dieser Studie teilzunehmen [4]. Von den 204 Patienten, die dafür qualifizierten, konnten 159 randomisiert werden, und zwar 52 in die Plazebo-, 55 in die Selen- und 52 in die Pentoxifyllin-Gruppe. Sie erhielten für sechs Monate entweder zweimal täglich 100 µg Natriumselenit (in Tablettenform), zweimal täglich 600 mg Pentoxifyllin oder identisch aussehende Plazebotabletten. Danach folgte ein sechsmonatiges Follow-up ohne Therapie. 137 Patienten beendeten nach einem Jahr die Studie. Ausgewertet wurden aber alle 152 Patienten, die zumindest noch die erste Kontrolle nach drei Monaten durchgeführt hatten.

Die beiden primären Endpunkte waren die Befunde, die nach sechs Monaten, also unmittelbar nach Therapieabschluss, und nach zwölf Monaten von Ophthalmologen erhoben wurden, die bezüglich der Behandlung verblindet waren, und die Lebensqualität, erfasst

mit dem validierten und spezifischen *Graves'-Orbitopathy-Quality-Of-Life-(GO-QOL)-Fragebogen* [5]. Dieser besteht aus Fragen, mit denen Betroffene angeben können, in welchem Ausmass sie durch ihre EOP in verschiedenen Alltagsaktivitäten eingeschränkt sind (Abb. 1). Er wurde von den ebenfalls verblindeten Patienten selbständig in ihrer Muttersprache ausgefüllt. Die augenärztlichen Untersuchungen beinhalteten unter anderem die Lidweite, die Proptose, die Weichteilschwellungen sowie die Motilität der Augenmuskeln. Daneben wurde auch der *Clinical Activity Score (CAS)* erfasst [6].

Für unsere Studie verwendeten wir die acht Fragen zur EOP im Allgemeinen. Zu Studienbeginn war die Beeinträchtigung der Lebensqualität in allen drei Gruppen mild bis moderat (77,8–84,0 Punkte, wobei 100 keine und 0 eine vollkommene Beeinträchtigung der Lebensqualität bedeuten). Nach sechs Monaten Therapie und auch nach dem sechsmonatigen Follow-up zeigte sich bei denjenigen Patienten, die mit Selen behandelt worden waren, ein Anstieg des Scores um 8,7–12,6 Punkte und somit eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität. Hingegen nahmen sowohl in der Plazebo- als

In welchem Ausmass waren während der letzten Woche die unten beschriebenen Tätigkeiten wegen der endokrinen Orbitopathie eingeschränkt?			
	Ja, sehr eingeschränkt	Ja, ein bisschen eingeschränkt	Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
Fahrradfahren			
<input type="checkbox"/> Ich kann nicht Fahrradfahren			
Autofahren			
<input type="checkbox"/> Ich habe keinen Führerschein			
Bewegung innerhalb der häuslichen Umgebung			
Bewegung ausserhalb der häuslichen Umgebung			
Lesen			
Fernsehen			
Hobbies / Freizeitbeschäftigungen (welche ?.....)			
	Ja, sehr	Ja, ein bisschen	Nein, überhaupt nicht
Die folgenden Fragen beziehen sich auf die endokrine Orbitopathie im Allgemeinen			
	Ja, sehr	Ja, ein wenig	Nein, gar nicht
Haben Sie den Eindruck, dass sich Ihr Aussehen durch die endokrine Orbitopathie verändert hat?			
Haben Sie den Eindruck, auf der Strasse wegen Ihres durch die endokrine Orbitopathie veränderten Aussehens angestarrt zu werden?			
Haben Sie den Eindruck, dass andere Menschen auf Sie wegen Ihrer endokrinen Orbitopathie unangenehm reagieren?			
Glauben Sie, dass die endokrine Orbitopathie Ihr Selbstvertrauen beeinflusst?			
Haben Sie das Gefühl, durch die endokrine Orbitopathie sozial isoliert zu sein?			
Glauben Sie, daß die endokrine Orbitopathie Ihre Fähigkeit, neue Freunde kennenzulernen, beeinflusst?			
Haben Sie den Eindruck, dass Sie wegen der endokrinen Orbitopathie weniger häufig auf Fotografien abgebildet sind als früher?			
Versuchen Sie, Veränderungen in Ihrem Aussehen, die durch die endokrine Orbitopathie verursacht wurden, zu verbergen?			


Abbildung 1

Validierter spezifischer Fragebogen zur Lebensqualität bei endokriner Orbitopathie (GO-QOL). Bei jeder Frage gibt es 1 Punkt für eine starke und 3 Punkte für keine Beeinträchtigung. Die Gesamtpunktzahl wird wie folgt errechnet: (raw score-8) ÷ 16 × 100.



Matthias Stahl

Der Autor hat keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

auch in der Pentoxifyllin-Gruppe die Punktezahlen um 0,2–2,6 ab (Abb. 2 ). Auch die ophthalmologisch erhobene Augenmitbeteiligung verbesserte sich in der Selengruppe deutlich resp. die Progredienz der EOP verlangsamte sich (Abb. 2). Hingegen fanden wir keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Pentoxifyllin- und der Placebogruppe.

Konkret verbesserte sich die EOP in der Selengruppe bei 33 von 54 Patienten (61%), in der Pentoxifyllin-Gruppe bei 17 von 48 Patienten (35%), und unter Placebo bei 18 von 50 Patienten (36%). Eine Verschlechterung der EOP trat unter Selen bei vier Patienten (7%) auf (Pentoxifyllin 10%, Placebo 26%). Nebenwirkungen hatte Selen keine.

Was haben diese Resultate nun für die bei uns in der Schweiz geschätzten 8000–120000 Patienten mit einer EOP für Konsequenzen? Für alle Betroffenen mit einer nur milde(re)n Form einer EOP dürfte eine sechsmonatige Behandlung mit Selen als Lösung zum Trinken (1 Selenase® Trinkampulle peroral à 100 µg zweimal täglich, in Tablettenform bei uns nicht erhältlich) zu einer signifikanten Steigerung ihrer Lebensqualität führen. Nicht ganz so unwichtig in der heutigen Zeit ist, dass diese Therapie relativ günstig ist (Tagespreis: CHF 2.38). Erfreulich ist aber auch, dass sich mit Selen nicht nur die Lebensqualität und das Aussehen verbessert haben,

sondern auch die Sehleistung. Denn diese beiden Dinge gingen Hand in Hand: Die Verbesserung der Lebensqualität wurde durch das gleichzeitig verbesserte Sehvermögen verstärkt! Oder anders ausgedrückt: Betroffene waren im Alltag durch ihre EOP praktisch nicht mehr eingeschränkt.

Zusätzlich kann Selen auch noch die medikamentöse thyreostatische Standardtherapie beim Morbus Basedow, die im Allgemeinen 15–18 Monate dauert, günstig beeinflussen. Denn bei Patienten mit EOP sind die Selenoprotein-P-Spiegel im Serum tiefer als bei Kontrollpatienten, was ein Hinweis für oxidativen Stress ist [7]. Behandelt man nun hyperthyreote Patienten zusätzlich mit Antioxidantien wie z.B. Selen, wird rascher eine euthyreote Stoffwechsellaage erreicht [8]. Und eine völlig euthyreote Stoffwechsellaage, d.h. mit einem TSH im Normbereich, muss ganz klar das Ziel jeder thyreostatischen Therapie bei Basedowpatienten mit EOP sein!

Eines darf aber trotz Selen nicht ganz vergessen werden: der Nikotinstopp! Denn dieser ist, ähnlich wie bei allen kardiovaskulären und vielen anderen Krankheiten, auch bei einigen Autoimmunerkrankungen wie dem Morbus Basedow extrem wichtig [9]! Deshalb müssen alle Patienten mit EOP, die immer noch rauchen, das Rauchen aufgeben! Denn es hilft wenig bis nichts, wenn wir sechs Monate lang Selen verschreiben, der oder die Betroffene aber munter weiterraucht.

Ob Selen in Zukunft auch noch bei anderen Krankheiten mit Erfolg eingesetzt werden kann, bleibt abzuwarten. Aktuelle Studien sind diesbezüglich (noch?) nicht konklusiv, obwohl dieses Spurenelement ganz offensichtlich neben seinen bekannten Effekten bei der Keshan-Krankheit auch positive Auswirkungen auf den Lipidstoffwechsel haben soll [10]. Hingegen waren in letzter Zeit die Ergebnisse aus der Onkologie nicht mehr ganz so ermutigend [11].

Zusammengefasst ist wohl leider auch Selen nicht das Ei des Kolumbus, aber zumindest bei der milden EOP ein kleiner Schritt in die richtige Richtung!

Korrespondenz:

Dr. med. Matthias Stahl
Chefarzt-Stv. Innere Medizin
Leitender Arzt Endokrinologie und Diabetologie
Kantonsspital
CH-4600 Olten
[matthias.stahl\[at\]spital.so.ch](mailto:matthias.stahl[at]spital.so.ch)

Literatur

– Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, Bartalena L, Prummel M, et al. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N Engl J Med.* 2011;364(20):1920–31.
Die komplette Literaturliste finden Sie online (www.medicalforum.ch) als Anhang an den Artikel.

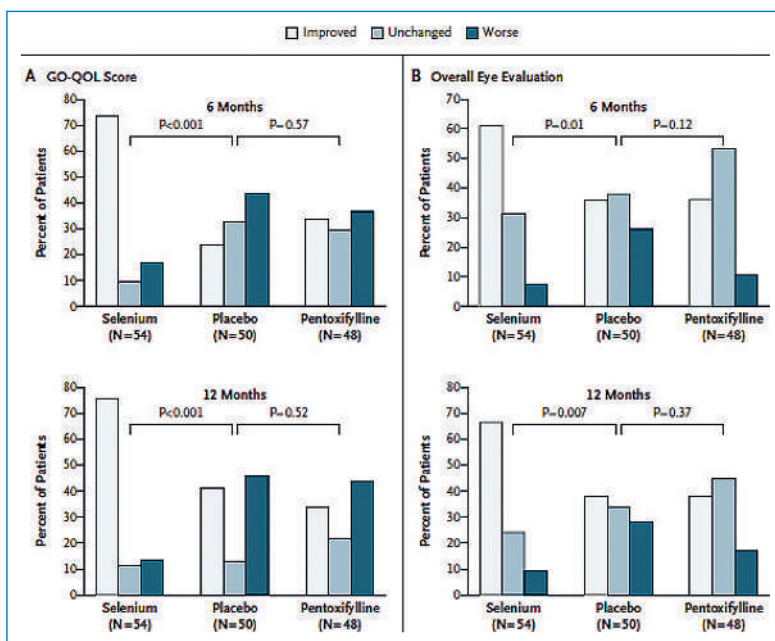


Abbildung 2

- A, links:** Veränderungen der Lebensqualität (GO-QOL) nach 6 und 12 Monaten, erhoben mit dem spezifischen GO-QOL-Fragebogen und ausgefüllt durch die verblindeten Patienten selbst.
- B, rechts:** Augenärztliche Befunde, erhoben von Ophthalmologen, die bezüglich der Behandlung ebenfalls verblindet waren.

Selen bei milder endokriner Orbitopathie / Sélénium et discrète orbitopathie endocrinienne

Literatur (Online-Version) / Références (online version)

1. Brent GA. Graves' Disease. *N Engl J Med.* 2008;358:2594-605.
2. Cooper DS. Hyperthyroidism. *Lancet.* 2003;362:459-68.
3. 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.
4. Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, et al. Selenium and the Course of Mild Graves' Orbitopathy. *N Engl J Med.* 2011;364:1920-31.
5. Terwee CB, Gerding MN, Dekker FW, et al. Development of a Disease Specific Quality of Life Questionnaire for Patients with Graves' Ophthalmopathy: the GO-QOL. *Br J Ophthalmol.* 1998;82:773-79.
6. Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM, et al. Clinical Activity Score as a Guide in the Management of Patients with Graves' Ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;47:9-14. [Erratum, *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;47:632].
7. Nehina NE, Minich W, Behrends T, et al. Circulating Selenoprotein P Concentrations are Decreased in Patients with Graves' Disease and Correlate Inversely to Severity of Orbitopathy. *Acta Med Port.* 2009;22:1.
8. Vrca VB, Skreb F, Cepelak I, et al. Supplementation with Antioxidants in the Treatment of Graves' Disease: The Effect on Glutathione Peroxidase Activity and Concentration of Selenium. *Clin Chim Acta.* 2004;341:55-63.
9. Holm IA, Manson JE, Michels KB, et al. Smoking and Other Lifestyle Factors and the Risk of Graves' Hyperthyroidism. *Arch Intern Med.* 2005;165:1606-11.
10. Rayman MP, Stranges S, Griffin BA, et al. Effect of Supplementation with High-Selenium Yeast on Plasma Lipids: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2011;154:656-65.
11. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ et al. Effect of Selenium and Vitamin E on Risk of Prostate Cancer and Other Cancers. The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA.* 2009;301:39-51.