

Medikamentöse Therapie und Strahlentherapie bei endokriner Orbitopathie

Es gibt keine Therapie, welche die endokrine Orbitopathie (EO) heilen kann. Jedoch stehen für fast jeden Teilaspekt Behandlungen zu Verfügung, die die Beschwerden lindern und ihre Prognose verbessern können. Angefangen bei den Risikofaktoren und Auslösern über die chronische Entzündung sowie die dadurch entstehende Gewebeschädigung und Raumforderung, bis hin zu den Symptomen und Befunden finden sich pharmakologische, strahlentherapeutische und chirurgische Angriffspunkte (Abb. 1). Eine wichtige Rolle kommt hier antientzündlichen und spezifischen Pharmaka zu. Auch für die Strahlentherapie als lokale antientzündliche Maßnahme ergeben sich definierte Behandlungsindikationen. Die chirurgische Therapie ist Gegenstand des Folgeartikels.

Bei der antientzündlichen pharmakologischen Therapie kommen

- Steroide und
- ggf. andere Immunsuppressiva

zur Anwendung.

Pharmaka für spezifische Krankheitsmanifestationen sind

- Tränenersatzmittel,
- Medikamente zur Behandlung von Hyper- bzw. Hypothyreose,
- Medikamente zur Tabakentwöhnung,
- Botulinumtoxin.

Die Strahlentherapie bei EO (Retrobulbärbestrahlung) hat einen besonderen Stellenwert bei der entzündlich bedingten Augenmotilitätsstörung.

Sowohl die frühzeitige Einstellung der Schilddrüsenhormonspiegel als auch der Tabakverzicht sind von hoher Bedeutung für den Verlauf der Erkrankung. Die diesbezüglichen Therapeutika werden in diesem Beitrag nicht abgehandelt, sondern es wird eine Übersicht über die anderen genannten Pharmaka sowie die Retrobulbärbestrahlung gegeben. Die Rolle von Antiglaukomatosa bei EO-Patienten mit erhöhtem Augendruck wird gesondert diskutiert. Die Empfehlungen sind in Übereinstimmung mit dem Konsensus-Stateiment der European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO; [1]).

Pharmakotherapie der EO

Indikation für eine antientzündliche Therapie

Dem richtig indizierten Einsatz antientzündlicher Therapie fällt bei der Behandlung der EO eine Schlüsselrolle zu. Eine antientzündliche Therapie ist erforderlich bei aktiver EO bei mäßigem oder höherem Schweregrad, hingegen ist bei inaktiver EO von ihr abzusehen. Diese Empfehlungen leiten sich aus den pathophysiologischen Eigenschaften der jeweiligen EO-Phasen ab. Während der aktiven (= entzündlichen) Phase erzeugt die Krankheit fortlaufend reversible und irreversible Veränderungen, deren Sum-

me den jeweils aktuellen EO-Schweregrad ausmacht. Die aktive Phase ist zeitlich begrenzt (Abb. 2).

➤ **Eine rechtzeitige Entzündungshemmung vermindert das Ausmaß der bleibenden Veränderungen**

Das Ausmaß der bleibenden Veränderungen (z. B. Exophthalmus, Lidretraktion, Schielen) ist umso höher, je ausgeprägter die Entzündung während der aktiven Phase war. Eine rechtzeitige und nachhaltige Entzündungshemmung lindert daher nicht nur die aktuellen Symptome, sondern vermindert v. a. das Ausmaß der bleibenden Veränderungen [2]. Die Indikation zu einer antientzündlichen Therapie setzt voraus, dass die Entzündungsaktivität korrekt (s. die Kriterien im Vorartikel) und rechtzeitig erkannt wird. Dabei verlangt das Bestreben, irreversible Veränderungen so gut wie möglich zu vermeiden, eine eher großzügige Indikation. Andererseits soll der Patient nicht unnötig etwaigen unerwünschten medikamentösen Nebenwirkungen ausgesetzt werden. Bei eindeutig inaktiver EO lässt sich antientzündlich nichts mehr ausrichten; in dieser Phase lassen sich nur operativ substanzielle Verbesserungen erzielen. Die Krankheitsaktivität stellt somit das Hauptkriterium für die Indikation einer antientzündlichen Therapie dar; als Nebenkriterium fließt aber auch der Schweregrad in die Entscheidung mit ein (Tab. 1).

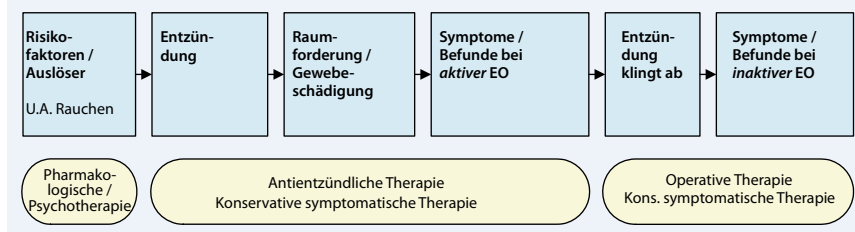


Abb. 1 ▲ Therapeutische Angriffspunkte im Verlauf der Pathogenese des M. Basedow/der endokrinen Orbitopathie. Eine Darstellung der Pathogenese findet sich in Abb. 2 im Vorartikel

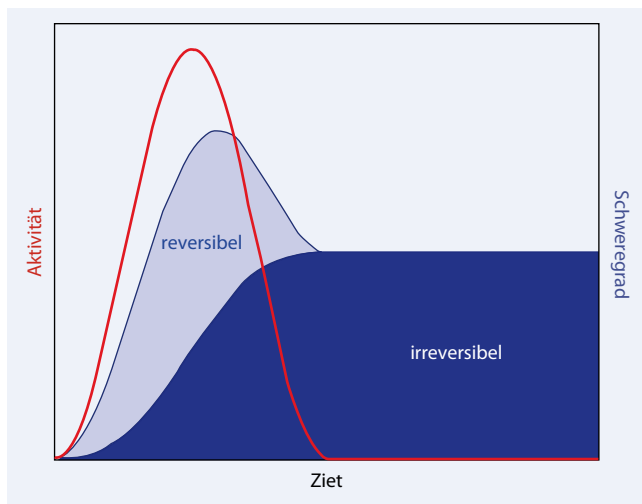


Abb. 2 ▲ Zeitlicher Verlauf der EO in Bezug auf Aktivität (rot, linke Ordinate) und Schweregrad (blau, rechte Ordinate). Die aktive Phase (rote Kurve über null) besteht meist während der ersten 18–24 Krankheitsmonate, danach folgt die inaktive Phase (rote Kurve auf Nulllinie). Während der aktiven Phase bilden sich reversible und irreversible Veränderungen. Die Summe irreversible + reversible Veränderungen (blaue Kurven, additive Darstellung) ergibt den jeweils aktuellen Schweregrad. In der inaktiven Phase bestehen nur noch irreversible Veränderungen

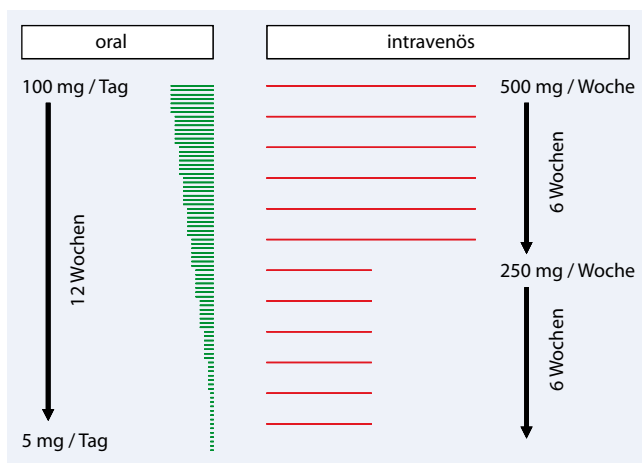


Abb. 3 ▲ Studie zum Vergleich oraler und i.v.-Steroidgabe [4] bei mäßiger bis schwerer, aktiver EO, Applikationszeitpunkte und Einzeldosen: Die grünen Linien stellen orale (täglich), die roten intravenöse (wöchentlich) Einzelgaben dar. Die Länge der Linien kennzeichnet die jeweils verabreichte Dosis. In der Summe kommen die oralen Gaben auf eine vergleichbare Gesamtdosis wie die intravenösen (4,5 bzw. 4 g)

Die milde aktive EO wird meist nicht antientzündlich behandelt, da bei geringer Symptomatik der Nutzen der Therapie oft niedriger ist als ihre Nebenwirkungen und Risiken. Hiervon kann jedoch abgewichen werden, wenn die geringen Veränderungen vom Patienten subjektiv als belastend empfunden werden oder wenn es gilt, eine Verfestigung aktueller (wenn auch minimaler) Veränderungen zu vermeiden. Da die Augenpartie ein sozial wichtiger Aspekt der individuellen äußeren Erscheinung ist, sollte die Bedeutung subtiler Veränderungen nicht unterschätzt werden [3]. Letztlich ist auch die Bewertung von Therapienutzen und -nebenwirkungen für den Patienten eine subjektive.

Höhere EO-Schweregrade (mäßig bis schwer, augenlichtbedrohend) werden bei vorliegender Aktivität nach Möglichkeit immer antientzündlich behandelt. Bei augenlichtbedrohender EO durch Optikusneuropathie wird grundsätzlich, auch in Abwesenheit sonstiger Aktivitätszeichen, von Aktivität ausgegangen und entsprechend antientzündlich behandelt. Bei augenlichtbedrohender EO durch Hornhautulcus/-perforation hingegen ist nicht zwingend von Aktivität auszugehen.

Steroide

Glukokortikosteroide, kurz Steroide, wirken antiphlogistisch und immunsuppressiv. Sie werden bei EO in der Regel systemisch verabreicht [4]. Peribulbäre Steroidinjektionen sind ebenfalls wirksam [5], sind aber in dem entzündeten, geschwollenen Gewebe und bei Exophthalmus mit einem erhöhten Risiko verbunden und damit weniger empfehlenswert [6]. Übliche Wirkstoffe für die systemische Anwendung sind Prednison, Prednisolon und Methylprednisolon, aber auch Fluocortolon oder Triamcinolon. Ihre glukokortikoiden Potenzen (4- bis 5-mal so stark wie Cortisol) unterscheiden sich nur geringfügig untereinander. Der Therapieerfolg besteht in einem Rückgang der Entzündungszeichen und indirekt oft auch anderer Befunde, wie z. B. Motilitätsstörungen. Es muss jedoch eingeräumt werden, dass nicht alle Patienten mit aktiver EO auf die Therapie ansprechen (■ Tab. 2). Die systemische Ga-

be kann oral oder intravenös erfolgen. In einer randomisierten, einfach verblindeten Vergleichsstudie an 70 Patienten mit mäßiger bis schwerer, aktiver EO wurde untersucht, ob einer der beiden Applikationswege überlegen ist [4]. Hierzu wurden die Patienten auf eine orale und eine i.v.-Therapiegruppe aufgeteilt. Die orale Therapie bestand in täglichen Gaben einer mäßigen Steroiddosis (100 mg täglich, über 12 Wochen ausschleichend), die i.v.-Therapie in wöchentlichen Gaben einer hohen Dosis (500 mg wöchentlich für 6 Wochen, dann 250 mg wöchentlich für 6 Wochen). Die Behandlung erstreckte sich in beiden Gruppen über den gleichen Zeitraum von 12 Wochen, die kumulative Dosis lag vergleichbar bei 4,5 bzw. 4 g (■ **Abb. 3**).

► Die i.v.-Gabe ist der oralen überlegen

Der Vergleich erbrachte, dass die i.v.-Gabe der oralen überlegen ist, sowohl hinsichtlich der Ansprechrate als auch der Nebenwirkungen (■ **Tab. 2**). Vor allem gastrointestinale Nebenwirkungen kamen bei i.v.-Gabe seltener vor.

Bei augenlichtbedrohender EO durch Optikusneuropathie werden intravenöse Steroide in initial hochintensiver Dosierung eingesetzt, z. B. 500 mg täglich über 1 Woche, mit anschließendem Übergang auf die bei mäßiger bis schwerer EO übliche Dosierung. Der hoch dosierten Steroidtherapie folgt oft eine chirurgische Orbitadekompression ([7]; s. Folgeartikel).

Der Erfolg einer Steroidtherapie wird durch Rauchen beeinträchtigt [8]. Eine Radiojodtherapie kann eine aktive EO verschlimmern. Dies kann durch eine begleitende Steroidtherapie vermieden werden [9].

Bei der systemischen Steroidtherapie sind mögliche Interaktionen mit anderen Medikamenten sowie Kontraindikationen zu beachten. Außerdem kann es zu verschiedenen, zum Teil erheblichen unerwünschten Nebenwirkungen kommen [10]:

- gastrointestinale Beschwerden bis hin zu Blutungen, Ulzera oder Perforationen,
- Myopathie, Muskelatrophie,

- Schlaflosigkeit, Gereiztheit, Depressivität,
- erhöhte Infektanfälligkeit,
- Natrium- und Wasserretention, Kaliumverlust,
- erhöhter Blutdruck,
- erhöhte Thromboseneigung,
- cushingoides Aussehen,
- Diabetes mellitus,
- Osteoporose,
- symptomatische Nebennierenrindeninsuffizienz nach Absetzen der Steroide,
- akute Hüftkopfnekrose,
- Augendruckerhöhung.

Kumulative Steroiddosen über 8 g in einer Behandlung werden vermieden, da sie das Risiko eines Leberversagens bergen [11]. Wir empfehlen, eine Steroidtherapie durch einen Internisten, idealerweise durch den betreuenden Endokrinologen, durchführen bzw. mitbetreuen zu lassen. Zum Teil können die Nebenwirkungen aufgefangen werden, z. B. durch Magensäurehemmer zur Vermeidung gastrointestinaler Beschwerden oder durch Kalzium, Vitamin D und Bisphosphonate zur Osteoporoseprophylaxe.

Eine mögliche Schwäche der genannten Steroidtherapie bei mäßiger bis schwerer EO ist ihre zeitliche Beschränkung auf 12 Wochen. Da die aktive Krankheitsphase meist deutlich länger anhält, wird sie durch die Steroidgabe nicht abgedeckt, und es kann nach Absetzen der Steroide zu einem Rezidiv kommen. Bei einem Rezidiv kann eine Steroidtherapie zwar wiederholt werden, allerdings ist bei nur kurzer Pause zwischen 2 Behandlungen die Gefahr einer schädlichen Dosisakkumulation zu beachten. Außerdem wäre es günstiger, wenn ein Rezidiv von vornherein verhindert werden könnte. Hieraus leitet sich der Wunsch nach einer kontinuierlicheren antientzündlichen Abdeckung ab.

Andere Immunsuppressiva und Kombinationen mit Steroiden

Andere Immunsuppressiva haben gegenüber Steroiden den Vorteil, dass sie längerfristig verabreicht werden können. Andererseits ist ihre Wirkung auch oft geringer als die von Steroiden. Zum Beispiel

Zusammenfassung · Abstract

Ophthalmologe 2011 · 108:425–431
DOI 10.1007/s00347-010-2187-7
© Springer-Verlag 2011

F. Beisse · W.A. Lagrèze · M. Schmucker Medikamentöse Therapie und Strahlentherapie bei endokriner Orbitopathie

Zusammenfassung

Medikamentöse Therapie und Strahlentherapie richten sich bei endokriner Orbitopathie (EO) vornehmlich gegen die Entzündung der orbitalen Weichteilgewebe. Eine rechtzeitige und nachhaltige antientzündliche Therapie lindert nicht nur aktuelle Symptome, sondern soll v. a. das Ausmaß bleibender Veränderungen begrenzen. Sie ist indiziert bei aktiver EO mäßigen oder höheren Schweregrads. Pharmakologisch werden Glukokortikosteroide und ggf. andere Immunsuppressiva, z. B. Ciclosporin, verwendet. Unerwünschte Nebenwirkungen können die Behandlung erschweren. Die Retrobulbärstrahlung wird v. a. bei Diplopie aufgrund von Motilitätsstörungen während der aktiven Phase eingesetzt.

Schlüsselwörter

Endokrine Orbitopathie · Morbus Basedow · Glukokortikosteroide · Immunsuppressiva · Strahlentherapie

Drug therapy and radiotherapy in Graves' orbitopathy

Abstract

Drug therapy and radiotherapy in Graves' orbitopathy (GO) aim mainly at the inherent soft tissue inflammation. A timely and sustained anti-inflammatory therapy not only alleviates the current symptoms but particularly intends to limit the degree of permanent alterations. It is indicated in active GO of moderate or higher severity. Pharmacologically, glucocorticoids and if appropriate other immunosuppressive agents, such as cyclosporine are given. Adverse effects can complicate the treatment. Retrobulbar irradiation is applied against diplopia due to eye muscle involvement during the active phase.

Keywords

Graves ophthalmopathy · Graves disease · Glucocorticoids · Immunosuppressive agents · Radiotherapy

Tab. 1 Indikation zur antientzündlichen Therapie

		Aktivität	
		Aktiv	Inaktiv
Schweregrad	Mild	Ggf.	Nein
	Mäßig bis schwer	Ja	
	Augenlichtbedrohend	Ja ^a	Nein ^a

Indikation in Abhängigkeit von Aktivität und Schweregrad.^aBei EO-bedingter Optikusneuropathie wird grundsätzlich von entzündlicher Aktivität ausgegangen, bei Hornhautulkus/-perforation hingegen nicht zwingend.

Tab. 2 Vergleich oraler und i.v.-Steroidgabe [4] bei mäßiger bis schwerer, aktiver EO

Applikation	Ansprechrate (%)	Nebenwirkungen (%)
Oral	51	51
Intravenös	77	17

sprachen in einer randomisierten, einfach verblindeten Studie an 36 Patienten [12] nur 22% auf Ciclosporin an, während 61% auf orale Steroide hin eine Besserung zeigten; allerdings traten bei Ciclosporin auch weniger unerwünschte Nebenwirkungen auf. Patienten, die auf die jeweilige Einzeltherapie nicht ansprachen, profitierten in 50% der Fälle von einer anschließenden Kombination aus Steroiden und Ciclosporin. Die Idee einer Kombination aus eher kurzfristig verabreichten Steroiden mit einem längerfristig verabreichten anderen Immunsuppressivum erscheint plausibel. Möglicherweise lässt sich so auch die notwendige Steroiddosis reduzieren. In einer Studie mit 40 Patienten wurde eine Kombination aus Steroiden und Ciclosporin mit einer Steroidmonotherapie verglichen. Die Ciclosporin-Gabe der ersten Gruppe erstreckte sich über 12 Monate, die Steroidgabe beider Gruppen über die ersten 10 Wochen. Die Kombinationstherapie zeigte nicht nur eine stärkere, sondern v. a. auch eine länger anhaltende Wirkung (95 vs. 60% Rezidivfreiheit über 12 Monate; [13]). Ebenso wie die Steroidtherapie wird auch eine Ciclosporin-Behandlung internistisch überwacht. Die Dosis liegt bei ca. 5 mg/kg täglich, wird aber entsprechend dem Talspiegel im Blut laufend angepasst. Unerwünschte Nebenwirkungen können Bluthochdruck, Hepato- oder Nephrotoxizität sein [6].

Als weitere Alternative kommen intravenös verabreichte Immunglobuline in Betracht. In 3 Studien zeigten sie eine den oralen Steroiden ebenbürtige Wirkung, bei anscheinend weniger unerwünschten Nebenwirkungen [14, 15,

16]. Die Infusionen wurden über eine Dauer von 5–10 Monaten alle 3 Wochen an je 1–5 hintereinander folgenden Tagen verabreicht. Der verhältnismäßig guten Wirkung der Immunglobuline stehen die hohen Kosten dieses Blutprodukts gegenüber.

Auch Etanercept und Rituximab scheinen bei der EO ein therapeutisches Potenzial zu haben [17, 18], dies muss aber noch in kontrollierten Studien überprüft werden. Für die Immunsuppressiva Azathioprin und Ciamexon konnte in Studien kein Nutzen bei EO nachgewiesen werden [19, 20]. Somatostatinanaloga wie Octreotid schienen wegen ihrer inhibitorischen Wirkung auf orbitale Lymphozyten, Fibroblasten und Adipozyten vielversprechend für die Behandlung der EO, zeigten in mehreren Studien jedoch nur eine geringe therapeutische Wirkung [21].

Tränenersatzmittel

Bei allen EO-Patienten ist von einer mehr oder minder ausgeprägten Benetzungsstörung auszugehen. Diese rührt von einer entzündlichen Schädigung der Tränendrüse, einer Lidspaltenverengung, einem verminderten Lidschlag und ggf. einem Lidschlussdefizit her. Insofern profitieren alle EO-Patienten von einer je nach Ausprägung mehr oder minder intensiven Oberflächentherapie mit konservierungsfreien Tränenersatzmitteln (Tropfen oder Gel tagsüber sowie Salbe zur Nacht). Eine erfolgreiche Benetzungstherapie lindert das oft beklagte retrobulbäre Druckgefühl und verhindert Hornhautkomplikationen.

Botulinumtoxin

Botulinumtoxin kann durch Lähmung der Lidhebemuskeln zur pharmakologischen Behandlung einer Lidretraktion eingesetzt werden. Es sind 2 Arten einer solchen Therapie zu unterscheiden:

1. Verminderung einer Lidretraktion mittels Injektion in den M. tarsalis (Müller-Muskel; [22, 23]): Die Therapie erfolgt im aktiven Stadium, wenn noch keine wesentliche Fibrose besteht. Injiziert wird am ektropionierten Oberlid von subkonjunktival her am Tarsusoberrand. Die Anfangsdosis beträgt z. B. 5–7,5 IE Botox®. Das Risiko für Diplopie oder Ptosis liegt bei 10–20%.
2. Herbeiführung einer protektiven, kompletten Ptosis bei EO-bedingtem Hornhautulkus mittels Injektion in den M. levator palpebrae [24]: Die Injektion erfolgt transkutan unter elektromyographischer Kontrolle und verwendet eine Dosis von z. B. 15 IE Botox®.

Rolle von Antiglaukomatosa bei EO-Patienten mit erhöhtem Augendruck

Bei rund 5% der Patienten mit EO ist der Augendruck erhöht [25]. Dies rührt v. a. von einem gesteigerten Widerstand für den Kammerwasserabfluss über das komprimierte orbitale Venensystem her. Allerdings haben nur 0,8% der EO-Patienten auch Glaukomschäden, was der Prävalenz in der Normalbevölkerung entspricht. Außerdem muss bei EO eine kompressive Optikusneuropathie als Ursache von Gesichtsfeldausfällen ausgeschlossen werden. In Anbetracht der oben genannten Zahlen stellt sich die Frage, ob Fälle von manifestem Glaukom bei EO vielleicht unabhängig von der EO bestehen. Und es drängt sich die Vermutung auf, dass rein EO-bedingte Augendruckerhöhungen als eher harmlos einzustufen sind. Dies mag zum Teil am selbstlimitierenden Charakter der EO und dem somit verhältnismäßig kurzen Zeitraum der Druckerhöhung liegen. Außerdem ist wegen der nicht nur intraokular, sondern auch orbital bestehenden Druckerhöhung, anders als bei anderen Glaukomformen, der auf die Pa-

pille wirkende Druckgradient zwischen intra- und extraokular nicht erhöht.

➤ **Rein EO-bedingte Augendruckerhöhungen sind als eher harmlos einzustufen**

Entsprechend ist in den meisten Fällen EO-bedingter Augendruckerhöhung eine drucksenkende Therapie wahrscheinlich gar nicht nötig. Hinzu kommt, dass wegen des erhöhten episkleralen Venendrucks die ansonsten üblichen drucksenkenden Augentropfen oder Operationen weniger erfolgreich als beim primären Offenwinkelglaukom sind. Die erfolgreichste, wenn auch invasivste, augendrucksenkende Maßnahme wäre hier die operative Orbitadekompression, da sie den orbitalen Abflusswiderstand wieder normalisieren kann. Auch die Rücklagerung eines fibrotischen Muskels kann zu einer Normalisierung des Augendrucks beitragen [25]. (Zur operativen Therapie der EO s. den Folgeartikel.) Bei aktiver EO können ggf. sogar Steroide paradoxerweise – durch ihre abschwellende Wirkung auf das Orbitagewebe – den Augendruck normalisieren. Ob in Fällen von EO und hohem Augendruck die Augendruckerhöhung EO-bedingt ist oder unabhängig von ihr besteht, lässt sich in der Praxis nicht mit letzter Gewissheit unterscheiden. Eine Zunahme der Druckwerte mit zunehmendem Aufblick („Blickrichtungstonometrie“) spräche immerhin dafür, dass die EO wahrscheinlich zumindest einen Anteil an der Druckerhöhung trägt.

Strahlentherapie bei EO (Retrobulbärbestrahlung, Orbitaspitzenbestrahlung)

Physikalisch-biologische Wirkungsweise

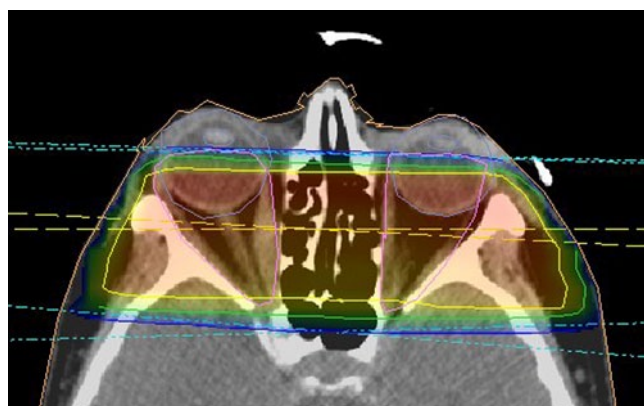
Retrobulbärbestrahlung hat bei EO einen antiinflammatorischen und antiproliferativen Wirkansatz über:

- Induktion einer Apoptose orbitaler Lymphozyten,
- Proliferationshemmung von Fibroblasten,
- Hemmung der Glykosaminoglykan-Produktion.

Abb. 4 ▶ Lagerung in der thermoplastischen Maske während der Bestrahlung



Abb. 5 ▶ Bestrahlungsplanung. Homogene Dosisverteilung im Zielvolumen bei optimaler Linsenschonung. Innerhalb der gelben Linie landen 95% der Strahlenenergie (sog. 95%-Isodose)



Die Wirkung der Strahlentherapie tritt im Gegensatz zur Steroidtherapie verzögert im Verlauf von Monaten ein [26].

Indikation gemäß Studienlage

Strahlentherapie wird bei EO seit über 70 Jahren eingesetzt. In einer randomisierten, doppelblinden Studie an 60 Patienten [27] besserte sich die Motilität bei 60% der bestrahlten Patienten im Gegensatz zu 30% in der Placebogruppe. Andere Parameter wie Exophthalmus und Lidschwellung zeigten keine Besserung. Die motilitätsverbessernde Wirkung der Strahlentherapie war zwar von statistischer Signifikanz, jedoch von begrenzter klinischer Relevanz: Nur 25% der bestrahlten Patienten blieb im weiteren Verlauf eine ergänzende Augenmuskeloperation erspart.

➤ **Nach den Empfehlungen der EUGOGO ist die Strahlentherapie bei mäßiger bis schwerer, aktiver EO mit Augenmotilitätsstörung/Diplopie indiziert**

Die Wirksamkeit der Retrobulbärbestrahlung wurde in weiteren kontrollierten, randomisierten Studien zum Teil bestätigt [28], zum Teil aber auch infrage gestellt [29]. Nach den Empfehlungen der EUGOGO ist die Strahlentherapie bei mäßiger bis schwerer, aktiver EO mit Augenmotilitätsstörung/Diplopie indiziert. Vergleicht man Steroidtherapie mit Bestrahlung, sind die Ergebnisse nach 24 Wochen ähnlich [30]. Die Kombination mit einer Steroidtherapie erhöht die Effizienz der Bestrahlung. Die Steroidgabe beginnt parallel mit der Bestrahlung in einer Dosis von etwa 1 mg/kg/Tag und wird über die nächsten 5–6 Monate ausgeschlichen [31]. Hinsichtlich des Symptoms Diplopie zeigte sich jedoch auch bei kombinierter Therapie in einer aktuellen retrospektiven Fallserie mit 23 Patienten [32] zwar eine Verbesserung; diese reichte jedoch überwiegend nicht aus, um Fahrtauglichkeit wiederherzustellen. Die Retrobulbärbestrahlung wird nicht für die Therapie der augenlichtbedrohenden EO durch Optikusneuropathie empfohlen, da ihre antientzündliche Wirkung hierfür nicht schnell genug eintritt. Kurz-

fristige Nebenwirkungen der Strahlentherapie sind in der Regel gering: Bei Dosen >10 Gy kann es zu einem milden Erythem und Hauttrockenheit kommen, die nach Ende der Therapie rasch abklingen. Bei Patienten mit Diabetes oder Hypertonie kann es zu einer milden strahlenbedingten Retinopathie kommen. Daher stellen diese Erkrankungen eine relative Kontraindikation für die Retrobulbärbestrahlung dar. Sekundär malignome wurden bisher bei jahrzehntelanger Nachbeobachtung nicht verzeichnet; letzte Zweifel, v. a. bei jungen Patienten, können jedoch nicht mit abschließender Sicherheit ausgeräumt werden [33].

Durchführung der Bestrahlung

Die Strahlentherapie der EO wird an einem Linearbeschleuniger mit Photonen der Energiestufe 4–6 MeV durchgeführt. Zur Dokumentation des Ausgangsbefundes sind aktuelle ophthalmologische und bildgebende Befunde erforderlich. Nach einem Beratungsgespräch über Ziel der Behandlung und mögliche Nebenwirkungen erhält der Patient einen Termin zur Anfertigung einer thermoplastischen Maske und einer Computertomographie in Maskenhalterung. Die Maske dient der Immobilisation und Reproduzierbarkeit der Patientenlagerung während der Therapie (Abb. 4).

Die Computertomographie in Bestrahlungslage liefert die notwendigen Daten zur 3-dimensionalen Bestrahlungsplanung. Das Planungszielvolumen umfasst das gesamte retrobulbäre Gewebe einschließlich der Augenmuskulatur (Abb. 5).

Die Bestrahlung erfolgt über isozentrische Gegenfelder mit einer Kippung des Zentralstrahls um 3–6° nach dorsal zur Schonung der Linse. Bei asymmetrischer Ausprägung der EO kann wahlweise auch nur eine Orbita bestrahlt werden. Appliziert wird in den meisten Zentren eine Gesamtdosis von 10–20 Gy in 5–10 Fraktionen à 1,8–2 Gy über einen Zeitraum von 2 Wochen. Möglicherweise sind sogar bereits niedrigere Gesamtdosen um 2,4 Gy ebenso wirksam [34]. Die Kosten werden von den Krankenkassen übernommen.

Fazit für die Praxis

- Die Therapie der endokrinen Orbitopathie ist meist multimodal.
- Antientzündliche Pharmaka wie Glukokortikosteroide und ggf. andere Immunsuppressiva sind bei aktiver EO mäßigen oder höheren Schweregrads indiziert.
- Bei aktiver EO milden Schweregrads sollten sie nur bei hohem subjektivem Leidensdruck eingesetzt werden.
- Die Therapie wird unter internistischer Überwachung durchgeführt.
- Bei Steroiden ist die intravenöse Gabe der oralen im Regelfall vorzuziehen.
- An unterstützenden Medikamenten bei EO werden regelmäßig Tränenersatzmittel und gelegentlich augendrucksenkende Pharmaka oder Botulinumtoxin verwendet.
- Die Retrobulbärbestrahlung wird v. a. bei Motilitätsstörungen mit Diplopie während der aktiven Phase eingesetzt, ggf. mit gleichzeitiger Steroidapplikation.

Korrespondenzadresse

Dr. F. Beisse



Universitäts-Augenklinik
Freiburg
Killianstr. 5, 79106 Freiburg
flemming.beisse@
uniklinik-freiburg.de

Literaturempfehlung

Wiersinga WM, Kahaly GJ (2010) Graves' orbitopathy – a multidisciplinary approach – questions and answers, 2. rev. Auflage. Karger, Basel

Danksagung. Wir danken Dr. Sven Heinrich für die Erstellung der Abb. 2.

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A et al (2008) Consensus statement of the European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. Eur J Endocrinol 158(3):273–285

2. Terwee CB, Prummel MF, Gerding MN et al (2005) Measuring disease activity to predict therapeutic outcome in Graves' ophthalmopathy. Clin Endocrinol (Oxf) 62(2):145–155
3. Gerding MN, Terwee CB, Dekker FW et al (1997) Quality of life in patients with Graves' ophthalmopathy is markedly decreased: measurement by the medical outcomes study instrument. Thyroid 7(6):885–889
4. Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, Dittmar M (2005) Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. J Clin Endocrinol Metab 90(9):5234–5240
5. Ebner R, Devoto MH, Weil D et al (2004) Treatment of thyroid associated ophthalmopathy with periorbital injections of triamcinolone. Br J Ophthalmol 88(11):1380–1386
6. Kahaly GJ (2007) Management of moderately severe Graves' orbitopathy In: Wiersinga WM, Kahaly G (Hrsg) Graves' orbitopathy: a multidisciplinary approach. Karger, Basel, S 120–152
7. Wakelkamp IM, Baldeschi L, Saeed P et al (2005) Surgical or medical decompression as a first-line treatment of optic neuropathy in Graves' ophthalmopathy? A randomized controlled trial. Clin Endocrinol (Oxf) 63(3):323–328
8. Bartalena L, Marcocci C, Tanda ML et al (1998) Cigarette smoking and treatment outcomes in Graves' ophthalmopathy. Ann Intern Med 129(8):632–635
9. Tallstedt L, Lundell G, Torring O et al (1992) Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. The Thyroid Study Group. N Engl J Med 326(26):1733–1738
10. Karow T, Lang-Roth R (2010) Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 18 Aufl., Köln
11. Le Moli R, Baldeschi L, Saeed P et al (2007) Determinants of liver damage associated with intravenous methylprednisolone pulse therapy in Graves' ophthalmopathy. Thyroid 17(4):357–362
12. Prummel MF, Mourits MP, Berghout A et al (1989) Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy. N Engl J Med 321(20):1353–1359
13. Kahaly G, Schrezenmeier J, Krause U et al (1986) Cyclosporin and prednisone v. prednisone in treatment of Graves' ophthalmopathy: a controlled, randomized and prospective study. Eur J Clin Invest 16(5):415–422
14. Kahaly G, Pitz S, Muller-Forell W, Hommel G (1996) Randomized trial of intravenous immunoglobulins versus prednisolone in Graves' ophthalmopathy. Clin Exp Immunol 106(2):197–202
15. Antonelli A, Saracino A, Alberti B et al (1992) High-dose intravenous immunoglobulin treatment in Graves' ophthalmopathy. Acta Endocrinol (Copenh) 126(1):13–23
16. Baschieri L, Antonelli A, Nardi S et al (1997) Intravenous immunoglobulin versus corticosteroid in treatment of Graves' ophthalmopathy. Thyroid 7(4):579–585
17. Paridaens D, Bosch WA van den, Loos TL van der et al (2005) The effect of etanercept on Graves' ophthalmopathy: a pilot study. Eye (Lond) 19(12):1286–1289
18. Salvi M, Vannucchi G, Campi I et al (2007) Treatment of Graves' disease and associated ophthalmopathy with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab: an open study. Eur J Endocrinol 156(1):33–40

19. Perros P, Weightman DR, Crombie AL, Kendall-Taylor P (1990) Azathioprine in the treatment of thyroid-associated ophthalmopathy. *Acta Endocrinol (Copenh)* 122(1):8–12
20. Kahaly G, Lieb W, Muller-Forell W et al (1990) Ciamexone in endocrine orbitopathy. A randomized double-blind, placebo-controlled study. *Acta Endocrinol (Copenh)* 122(1):13–21
21. Dickinson AJ, Vaidya B, Miller M et al (2004) Double-blind, placebo-controlled trial of ocreotide long-acting repeatable (LAR) in thyroid-associated ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 89(12):5910–5915
22. Uddin JM, Davies PD (2002) Treatment of upper eyelid retraction associated with thyroid eye disease with subconjunctival botulinum toxin injection. *Ophthalmology* 109(6):1183–1187
23. Wabbel B, Forl M (2007) Botulinum toxin treatment for crocodile tears, spastic entropion and for dysthyroid upper eyelid retraction. *Ophthalmology* 104(9):771–776
24. Adams GG, Kirkness CM, Lee JP (1987) Botulinum toxin A induced protective ptosis. *Eye (Lond)* 1(Pt 5):603–608
25. Kalmann R, Mourits MP (1998) Prevalence and management of elevated intraocular pressure in patients with Graves' orbitopathy. *Br J Ophthalmol* 82(7):754–757
26. Leer JW, Houtte P van, Seegenschmied H (2007) Radiotherapy of non-malignant disorders: Where do we stand? *Radiother Oncol* 83(2):175–177
27. Mourits MP, Kempen-Harteveld ML van, Garcia MB et al (2000) Radiotherapy for Graves' orbitopathy: randomised placebo-controlled study. *Lancet* 355(9214):1505–1509
28. Prummel MF, Terwee CB, Gerding MN et al (2004) A randomized controlled trial of orbital radiotherapy versus sham irradiation in patients with mild Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 89(1):15–20
29. Gorman CA, Garrity JA, Fatourehchi V et al (2001) A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmology* 108(9):1523–1534
30. Prummel MF, Mourits MP, Blank L et al (1993) Randomized double-blind trial of prednisone versus radiotherapy in Graves' ophthalmopathy. *Lancet* 342(8877):949–954
31. Bartalena L, Marcocci C, Chiovato L et al (1983) Orbital cobalt irradiation combined with systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: comparison with systemic corticosteroids alone. *J Clin Endocrinol Metab* 56(6):1139–1144
32. Sterker I, Tegetmeyer H, Papsdorf K, Fuhrer-Sakel D (2009) Effect of combined intravenous glucocorticoids and orbital radiotherapy in restoring driving competency in patients with Graves' orbitopathy. *Horm Metab Res* 41(5):391–396
33. Wakelkamp IM, Tan H, Saeed P et al (2004) Orbital irradiation for Graves' ophthalmopathy: Is it safe? A long-term follow-up study. *Ophthalmology* 111(8):1557–1562
34. Gerling J, Kommerell G, Henne K et al (2003) Retrobulbar irradiation for thyroid-associated orbitopathy: double-blind comparison between 2.4 and 16 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55(1):182–189

Schacknow, Paul N.; Samples, John R.
The Glaucoma Book
 A Practical, Evidence-Based Approach to Patient Care
 2010, 1000 S., 667 Abb., (ISBN 978-0-387-76699-7), Hardcover, 171.00 EUR

Weltweit ist Glaukom die häufigste Ursache vermeidbarer Blindheit, und überall wird Glaukom unterdiagnostiziert. Umso wichtiger ist die Aufgabe, der sich Paul N. Schacknow und John R. Samples gestellt haben mit der Herausgabe des Buches „The Glaucoma Book. A Practical, Evidence-Based Approach to Patient Care“ (Springer Verlag, 2010): Glaukom all denjenigen näher zu bringen, die täglich Patienten mit potentiell Glaukom sehen. „The Glaucoma Book“ gibt auf über 1000 Seiten einen umfassenden Überblick über Glaukom, Diagnose und Therapie heute, und wendet sich dabei im besonderen an praktizierende Augenärzte, Assistenzärzte und Optometristen. Das Buch ist gut strukturiert in sechs Einheiten unterteilt: Im ersten Teil werden Grundlagen besprochen wie Risikofaktoren, Genetik, Physiologie, aber auch die Analyse von ophthalmologischer Fachliteratur, und Indikationen zur Therapie. Auf eine Rekapitulation der Anatomie wurde weitgehend verzichtet. Der zweite Teil ist der klinischen Untersuchung gewidmet: Jay Katz gibt in einem der Untersuchung des Sehnervenkopfes gewidmeten Kapitel eine schrittweise Anleitung zur Kategorisierung des Sehnervenkopfes nach der DDLS (Disc Damage Likelihood Scale). Die zur Verfügung stehenden computerbasierten Untersuchungsmethoden der Sehnervenstruktur wie OCT, HRT und GDx werden ausführlich beschrieben. Sehr gut zusammengefasst und verglichen werden die unterschiedliche Methoden zur Untersuchung der visuellen Funktion (Standard Gesichtsfeld, SWAP, FastPac etc.). Im dritten Teil, betitelt „The Glaucomas“, werden die ursächlich unterschiedlichen Glaukome, wie z. B. das Pigmentdispersionsglaukom oder das Neovaskularisationsglaukom, in insgesamt 17 einzelnen Kapiteln behandelt. Dieser Teil eignet sich gut zum Nachschlagen und Auffrischen der neuesten klinischen Erkenntnisse.

Den vierten und fünften Teil umfassen die konservative und chirurgische Therapie vom Glaukom. Ein Kapitel ist dabei den alternati-

ven und nicht traditionellen Medikamenten wie Gingko Extrakt, Ginseng, und Omega-3 Fettsäuren gewidmet. Robert Ritch fasst hier die Wirkweisen der Präparate zusammen und erläutert den potenziellen Benefit beim Glaukom, am ehesten im Sinne einer Verbesserung der Blutzirkulation des Sehnervenkopfes oder durch neuroprotektive Effekte. Der letzte Teil gibt einen forschungsorientierten spekulativen Ausblick in die Zukunft. Paul N. Schacknow, MD, ein erfahrener Kliniker, und John R. Samples, MD PhD, Arzt und Wissenschaftler haben in diesem Buch nicht nur das „who is who“ der internationalen Glaukomwelt zu Wort kommen lassen, sondern auch Glaukomspezialisten mit großer klinischer Expertise, die die neuesten Errungenschaften auf dem Gebiet des Glaukoms in ihre tägliche Praxis inkorporiert haben. Dadurch wird das gesamte Spektrum der Glaukomklinik abgedeckt – von der rechtzeitigen Diagnose des Niedrigdruckglaukoms über die Frage der Lebensqualität und Entscheidung zur Therapie bis zu den verschiedenen Therapieoptionen. Jedem Autor wurde unbegrenzter Freiraum bei der Gestaltung der Kapitel gelassen. Dadurch entstehen sehr unterschiedliche und persönliche Kapitel. Einige Autoren weihen den Leser quasi in ihre klinischen Kniffe ein. Jedes Kapitel ist in sich geschlossen und kann separat gelesen werden. Beim systematischen Durchlesen des Buches besteht naturgemäß zwischen einigen Kapiteln eine gewisse Redundanz. Das Buch eignet sich sowohl als akademisches Nachschlagewerk als auch zum gemüthlichen Schmökern. Gute Illustrationen und Fotos, sowie „klinische Perlen“ und über 30 grau-hinterlegte Nebenaspekte zu Themen wie Laborerhebung bei Glaukompatienten mit Uveitis, Glaukomoperation und Antikoagulation, Kontaktlinsen beim Glaukompatienten, erleichtern die Lektüre und steigern das Lesevergnügen. Auch wenn einige Kapitel sich sehr am amerikanischen Gesundheitssystem orientieren (medizin-rechtliche Aspekte bei der Behandlung des Glaukompatienten, Kodierung und Abrechnung mit der Krankenkasse) werden Augenärzte im deutschen Sprachraum dieses Buch mit Interesse und Kurzweile lesen, und letztendlich unsere Patienten davon profitieren.

C. Latz, Bonn