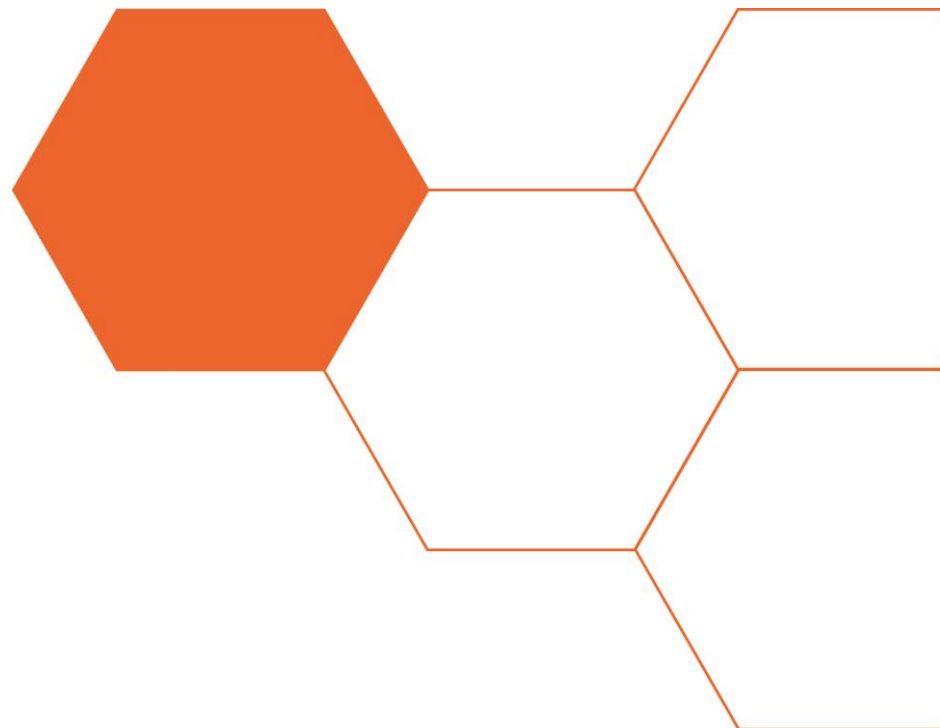


Vårdprogram endokrin oftalmopati

Ett regionalt vårdprogram är ett styrande dokument som utförare av hälso- och sjukvård i Region Skåne ska följa såvida inte särskilda skäl föreligger. Regionala vårdprogram tas fram i nära samverkan med berörda sakkunniggrupper och fastställs av ansvariga för hälso- och sjukvård inom Region Skånes koncernledning.



Innehåll

Dokumentinformation	3
Vårdprogramsgrupp.....	4
Förankring och remissyttrande.....	4
Avgränsning och definition.....	4
Förkortningar	4
Epidemiologi	4
Riskfaktorer, prevention.....	4
Symtom och kliniska fynd.....	5
Journalmallar	6
Diagnostik.....	6
Screening.....	7
Behandling.....	7
Ansvarsområden/remissrutiner.....	11
Bilagor	13

Dokumentinformation

	Namn	Position	E-postadress
Huvudförfattare	Peter Åsman	Universitetslektor, överläkare	Peter.Asman@skane.se
Fastställt av	Ingrid Bengtsson- Rijavec	Hälso- och sjukvårdsdirektör	Ingrid.Bengtsson-Rijavec@skane.se
Sakkunniggrupp	Expertgrupp ögon		
Kontaktperson Koncernkontoret	Sven Oredsson	Medicinsk rådgivare	Sven.Oredsson@skane.se
Administrativ kontaktperson	Christel Johansson	Publicerare	Christel.B.Johansson@skane.se

Giltighet

	Giltigt från och med	Giltigt till och med	Ansvarig/huvudförfattare
Ursprunglig version	2016-02-01	2018-02-01	Peter Åsman
Revidering			
Revidering			
Revidering			
Revidering			

Sökord

Vårdprogramsgrupp

Vårdprogrammet har tagits fram av en grupp bestående av:

- Doc. Peter Åsman, Universitetslektor/Överläkare, Ögonkliniken, Skånes Universitetssjukhus
- Doc. Mikael Lantz, Överläkare, Endokrinologiska kliniken, Skånes Universitetssjukhus
- Med. Dr. Pernilla Sahlstrand Johnson, Öron-, näs och halskliniken, Skånes Universitetssjukhus

Förankring och remissyttrande

Vårdprogrammet har förankrats med expertgruppen för ögonsjukvård och skickats på remiss till samtliga ögonkliniker i Region Skåne samt till AKO-organisationen i Region Skåne. Texten har reviderats utifrån inkomna synpunkter.

Avgränsning och definition

Vårdprogrammet avser den inflammatoriska reaktion i ögonhålan och ögonlocken som kan relateras till tyreoidesjukdom, framför allt autoimmun tyreoidesjukdom såsom Graves hypertyreos och autoimmun tyreoidit.

Ögonlocksretraktion i samband med hypertyreos omfattas ej av definitionen.

Förkortningar

TRAK: TSH receptor antikroppar

TPO-ak: Tyreoideaperoxidas antikroppar

Epidemiologi

Data för Sverige saknas men en incidens på 16/100 000 kvinnor och 3/100 000 män har rapporterats för USA. Endokrin oftalmopati är associerat med såväl Graves sjukdom och autoimmun tyreoidit. Uppskattningsvis 1/3 av patienter med Graves sjukdom utvecklar endokrin oftalmopati. Inom Region Skåne kan man därför uppskatta antalet nya fall per år till cirka 115 (ref till Lantz 2009). Endokrin oftalmopati förekommer i undantagsfall även hos barn.

Riskfaktorer, prevention

Risken att utveckla endokrin oftalmopati vid Graves sjukdom är cirka 1/3. De starkaste riskfaktorerna är rökning och behandling med radioaktivt jod (Träisk 2009). Rökstopp är därmed den viktigaste preventiva åtgärden. Dessutom är det visat att patienter med en genetisk variation i genen för CYR-61 är associerad till en mer än fyra gånger ökad risk att utveckla oftalmopati hos rökare (Planck 2014).

Symtom och kliniska fynd

Symptomen vid endokrin oftalmopati härrör ur ett flertal olika kliniska problem och kan förekomma ensamma eller i kombinationer.

SYM TOM SOM TECKEN PÅ MJUKDELSENGAGEMANG

Ljuskänslighet, skavningskänsla, gruskänsla, ökat tårflöde, retrobulbär värk. Utseendeförändring är vanligt och betingas av ögonlocksretraktion, ögonlockssvullnad, ögonmuskelpåverkan samt exoftalmus.

Ögonmuskelsymptom

Rörelserelaterad värk, stramhetskänsla, tröghet vid ögonrörelser eller dubbelseende.

Synnedläggning

Kan relateras till tårfilmsproblem, korneala sår eller synnervspåverkan

KLINISKA FYND

Mjukdelsfynd

Dessa fynd är direkt relaterade till den inflammatoriska aktiviteten vid endokrin oftalmopati.

Konjunktival injektion, konjunktival svullnad (chemos) samt ögonlocksödem. Måttlig till uttalad kemos kan ses med hjälp av blotta ögat men lindrig kräver spaltlampeundersökning.

Exoftalmus

Betingas av ökad volym av retrobulbär fettvävnad, och eller vätska. Normalvärden för svenska förhållanden mätt med exoftalmometer är upp till 22 mm. En ökning med mer än 2 mm jämfört med ett utgångsvärde anses vara signifikant ökning. Graden av exoftalmus bör mätas med hjälp av exoftalmometer.

Ögonmuskelpåverkan

Inflammation och så småningom fibros i ögonmusklerna leder till begränsad ögonrörlighet och i vissa fall dubbelseende och/eller tvångshuvudhållning. Dubbelseende inom 30° blickfält är inte tillåtet för vanligt körkort.

Korneala sår

Såväl ytliga punktformade förändringar som djupare eller mer utbredda ulcerationer kan förekomma i samband med uttorkning antingen relaterat till förändrad tårfilm eller till hög exoftalmus.

Påverkan av nervus opticus

Såväl direkt kompression av nerven eller dess kärl som utsträckning kan leda till försämrad nervfunktion. Utredning av funktionen kräver ögonläkarundersökning.

Ögonlocksretraktion

Ögonlocksretraktion är inte relaterat till den inflammatoriska processen utan betingas av ökad sympatikustonus. Den kan vara unilateral eller bilateral liksom intermittent eller konstant. Enbart vidgad rima är därmed ej tecken på oftalmopati

Journalmallar

Exempel på journalmallar där viktiga anamnestiska och statusmässiga aspekter hanteras finns i bilagor sid. 15–16.

Diagnostik

I tydliga fall kan diagnosen ställas på icke-ögonläkarnivå baserat på rodnad, ögonlocksödem, exoftalmus eller motilitetsinskränkning i samband med Graves sjukdom. I oklara fall bör diagnosen ställas av ögonläkare där närmare undersökning av synfunktion, hornhinnestatus och ögonmotilitet utgör underlag.

VÅRDCENTRAL

Yttre inspektion med bedömning av rodnad och ögonlockssvullnad. Rodnaden förväxlas ofta med allergiska tillstånd.

INTERNMEDICINSK NIVÅ

Yttre inspektion med bedömning av rodnad och ögonlockssvullnad. Ögonmotilitetsundersökning.

ENDOKRINOLOGISK ICKE HÖGSPECIALISERAD NIVÅ

Yttre inspektion med bedömning av rodnad och ögonlockssvullnad. Ögonmotilitetsundersökning. Exoftalmometri.

ICKE HÖGSPEC ÖGONSJUKVÅRD

Bedömning av rodnad, kemos och ögonlockssvullnad. Ögonmotilitetsundersökning. Synskärpeundersökning, datoriserad synfältsundersökning och/eller färgsinnesundersökning. Exoftalmometri.

HÖGSPEC ÖGON- OCH ENDOKRINOLOGISK NIVÅ (UNIVERSITETSSJUKHUS)

Samordnat besök med yttre inspektion med bedömning av rodnad, kemos och ögonlockssvullnad. Ögonmotilitetsundersökning med ortoptisk bedömning efter behov. Synskärpeundersökning, datoriserad synfältsundersökning med personal med vana vid undersökning av denna patientgrupp och färgsinnesundersökning. Exoftalmometri.

Gemensam bedömning av endokrinolog och ögonläkare efter samordnat besök (se fig). Beslut om intravenös steroidbehandling i högdos (2-veckorsschema), kirurgisk eller onkologisk behandling skall tas vid multidisciplinär oftalmopatikonferens som ska hållas med intervaller om 4–6 veckor. Beslut om intravenös steroidbehandling i lägre dos (12-veckorsschema) kan tas även i icke högspecialiserad nivå i samråd mellan ögonläkare och endokrinolog.

LABORATORIEMEDICINSK UTDREDNING

Vid misstanke om endokrin oftalmopati ska TSH, f-T3, f-T4, TRAK, TPO-antikroppar kontrolleras.

AKTIVITETSPARAMETRAR

Nedanstående parametrar används för bedömning av aktivitetsgraden vid endokrin oftalmopati:

- Konjunktival rodnad
- Kemos
- Ögonlocksödem
- Ögonlocksrodnad
- Svullnad av karunkula
- Retrobulbär värk spontant eller vid ögonrörelser
- Klinisk försämring över tid särskilt avseende ögonmotilitet och bulbprotrusion

SVÅRIGHETSPARAMETRAR

Var och en av nedanstående kliniska problem utgör enskilt hållpunkter för svår endokrin oftalmopati:

- Optikuspåverkan
- Inskränkt ögonmotilitet
- Korneal ulceration
- Kraftig bulbprotrusion med risk för kornealulceration
- Livskvalitetsnedsättande värk
- Livskvalitetsnedsättande utseendeförändring

Nedanstående symptom och fynd sammantaget utgör hållpunkter för lindrig endokrin oftalmopati:

- Normal synfunktion och synnerv
- Normal ögonmotilitet
- Normal kornea
- Ingen eller lindrig ögonlockssvullnad
- Ingen eller lindrig bulbprotrusion
- Inga eller lindriga symptom av ljuskänslighet, gruskänsla, tårögdhet

Screening

Alla patienter med nyupptäckt Graves sjukdom skall screenas för endokrin oftalmopati genom dels anamnes inkluderande rökning, ljuskänslighet, gruskänsla, skav, synnedsättning, dubbelseende, spontan eller ögonrörelserrelaterad retrobulbär värk samt utseendeförändring, dels undersökning inkluderande undersökning av rodnad, ögonlocksödem, ögonmotilitet.

Misstänkta fall bör preliminärt bedömas med avseende på svårighetsgrad och vid mer än lindrig sådan skall patienten remitteras för bedömning hos endokrinolog och ögonläkare.

Behandling

VAL AV BEHANDLING FÖR AUTOIMMUN TYREOIDEASJKDOM

Vid kronisk tyreoidit sätt in L-tyroxin (Levaxin / Euthyrox). Åstadkom eutyreoidism så snart som möjligt med TSH i nedre delen av referensintervallet. Sänkt TSH minskar inte risken för försämring av oftalmopati.

Vid Graves sjukdom ta kontrollen över tyreotoxikosen så snart som möjligt. Tyreostatika enligt högdosmodellen ("block and replace") får anses vara ett förstahandsval då det är viktigt att snabbt göra patienten eutyroid och att undvika hypotyreos.

Operation med total tyreoidektomi ökar inte chansen till utläkning av oftalmopati men om patienten uppvisar parametrar såsom stor struma, höga tyreoidhormoner vid diagnos av hypertyreos eller höga TRAK bör man planera för operation då risken för recidiv är ökad efter utsättande av tyreostatika.

Radiojod bör undvikas vid aktiv svår oftalmopati men kan vara ett alternativ vid lindrig till måttlig oftalmopati. Om radiojodbehandling planeras bör patienten vid påvisad oftalmopati erhålla tillägg med prednisolon 0,4–0,5 mg/kg under en månad och därefter nedtrappning. I samband med radiojodbehandling kan man i tidigt skede sätta in tyroxin (50 mikrogram efter 2–3 veckor) för att undvika hypotyreos och risk för försämring av eller utveckling av oftalmopati. Risken för förmaksflimmer och en förlängd hypertyreot fas får vägas in i bedömningen.

Vad gäller patienter utan oftalmopati och val av behandling så är det visat att TRAK >6,3 och eller anti-TPO <20 ger en ökad risk för utveckling av oftalmopati vilket man bör ta hänsyn vid val av behandling av tyreotoxikosen (Lantz et al 2014).

SPECIFIK BEHANDLING FÖR OFTALMOPATIN I AKTIV FAS

När man väljer att ge specifik behandling för oftalmopatin bör man först bedöma aktivitet och svårighetsgrad av oftalmopatin vilket med fördel sker gemensamt mellan ögonläkare och endokrinolog.

Faktaruta 1 – Indikationer för tilläggsbehandling av oftalmopati i aktiv fas:

Diklofenak

- Retrobulbär värk
- Lindrig oftalmopati där indikationen för glukokortikoider inte anses tillräckligt stark

Glukokortikoider

- Mjukdelssymptom
- Ögonmuskelsymptom (om ej fibros)
- Optikussymptom

Retrobulbär strålbehandling

- Ögonmuskelpåverkan där glukokortikoider inte haft tillräcklig effekt
- Optikuspåverkan där patienten inte svarat på glukokortikoider och inte kan genomgå operation

Orbital dekompression:

- Optikuspåverkan som inte svarar på steroidbehandling
- Retrobulbär värk
- Protrusion med slutningssvårigheter och expositionskeratit
- Beroende av glukokortikoider
- Rehabiliterande skäl
- Uttalad exoftalmus

LINDRIG TILL MÅTTLIG OFTALMOPATI

Behandling med tårsubstitut (Viscotears m.m.) för att minska risken för uttorkning och vid ljuskänslighet solglasögon. Om patienten har värk och eller påtagliga periorbitala ödem kan behandling med NSAID såsom diklofenak vara ett alternativ.

MÅTTLIG TILL SVÅR OFTALMOPATI UTAN OPTIKUSPÅVERKAN

Beslutet om patienten anses vara i behov av behandling med kortikosteroider kan var svårt och bör ske efter diskussion mellan ögonläkare och endokrinolog.

Planera för infusion med metylprednisolon 500 mg en gång per vecka i 6 veckor och om patienten svarat på behandling fortsätter man med 250 mg per vecka i ytterligare 6 veckor varefter behandlingen avslutas. Behandlingen ges utan mellanliggande peroral steroidbehandling men ibland kan man i slutet av kuren behöva ge ett litet tillägg med peroralt prednisolon. Fördelen med intravenös behandling är att det ger färre biverkningar och att patienten ofta känner sig bättre omhändertagen.

Behandling med dagligt intag av peroralt prednisolon får idag anses vara ett andrahandsalternativ men kan användas om det blir opraktiskt för patienten att komma för injektion en gång per vecka. Initialt ges prednisolon 40 mg/dag med utvärdering av effekten efter 3–4 veckor varefter långsam dosreduktion kan ske men vid utebliven effekt så trappas kortisonet ut så snabbt som möjligt.

Om patienten inte svarar på steroidbehandling eller blir sämre efter avslutad behandling bör man remittera patienten till regionklinik för ställningstagande till retrobulbär strålbehandling efter diskussion på oftalmopatirond. Särskilt god effekt av strålbehandling vid ögonmuskelpåverkan uppnår man med ett litet tillägg av prednisolon 20 mg som anses potentiella effekten av strålningen och minska risken för ökade besvär i samband med behandlingen. Det är viktigt att patienten slutat röka då rökning försämrar effekten av strålbehandlingen som ges fraktionerat med 2 Gy per dag till vardera orbita och totalt ges 20 Gy. Kontraindikationer är diabetes med tanke på eventuell försämring av ögonbottenförändringar.

SVÅR OFTALMOPATI MED OPTIKUSPÅVERKAN

Behandling påbörjas så snart som möjligt och man bör i tidigt skede ta kontakt med regionklinik.

Förstahandsbehandling är infusion av solumedrol 1 gram per dag i 3 dagar under två på varandra följande veckor och efter avslutad infusion med tillägg av prednisolon 40 mg/dag peroralt. Prednisolon trappas långsamt ut av endokrinolog parallellt med regelbundna bedömningar av optikusfunktion hos ögonläkare.

Vid utebliven effekt av högdos solumedrol så planeras patienten för orbital dekompression vilket kan ske medialt och/eller lateralt. Medial dekompression har en snabbt avlastande effekt på *n. opticus* men risken för postoperativt dubbelseende är stor. Den laterala dekompressionen ger oftast inget dubbelseende men den avlastande effekten på *n. opticus* är långsammare. Numer erbjuder vi kombinerad dekompression (både medial och lateral) vilket ger en mer balanserad avlastning av orbita och nerv med mindre risk för dubbelseende.

SPECIFIK BEHANDLING FÖR OFTALMOPATIN I KRONISK FAS

När patienten är i kronisk fas och om besvär kvarstår såsom dubbelseende, periorbital svullnad, protrusion kan rehabiliterande terapi bli aktuell.

Faktaruta 2 – Indikationer för rehabiliterande behandlingar av oftalmopati i kronisk fas:

Ögonmuskelkirurgi

- Dubbelseende där prismaglas inte har tillräcklig effekt

Ögonlocksplastik

- Kvarstående ögonlockssvullnad

Levatorplastik

- Ögonlocksretraktion

Orbital dekompression

- Protrusion och korneala sår
- Protrusion som påverkar utseendet

Lateral tarsorafi

- Protrusion och korneala sår
- Protrusion som påverkar utseendet

Vid kvarstående dubbelseende kan ögonmuskelkirurgi bli aktuell om patienten varit steroidfri 6 mån och inte haft tillräcklig effekt av behandling med prismaglas.

För att återställa utseendet till det normala kan plastikkirurgi med ögonlocksoperation bli aktuell när övrig behandling varit utsatt > 6 månader.

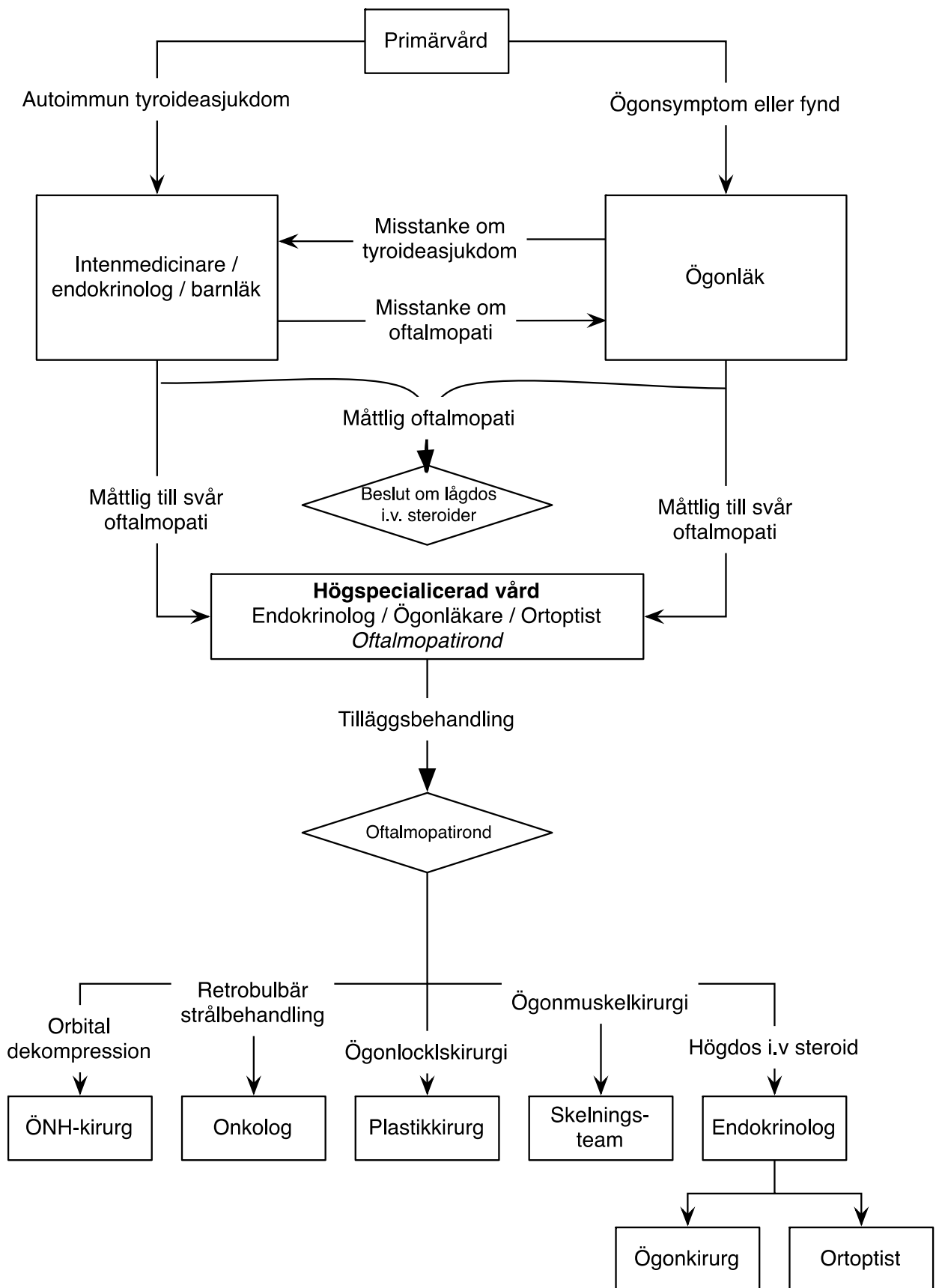
Patienter som är besvärade av ökad ögonprotrusion med återkommande korneala sår och/eller av kosmetiska skäl erbjuds lateral dekompression. Ett alternativ när det gäller besvär vid ökad ögonprotrusion kan vara en lateral tarsorafi.

Vid kvarstående ögonlocksretraktion kan levatorplastik övervägas.

FRAMTIDA BEHANDLING AV AKTIV OFTALMOPATI

I en italiensk undersökning av patienter med måttlig till svår oftalmopati utan optikuspåverkan har man jämfört infusion solumedrol 12 veckors kur med infusion av Rituximab (Mabthera) och visat att båda behandlingarna kan åstadkomma remission men att risken för återfall efter avslutad behandling är större i gruppen som erhållit solumedrol. I en kontrollerad studie skulle man därför kunna undersöka om behandling med rituximab kan vara ett alternativ till retrobulbär strålbehandling hos patienter med recidiv efter behandling med solumedrol.

Ansvarsområden/remissrutiner



Uppföljning

- Lindrig till måttlig oftalmopati bör skötas av endokrinolog i samarbete med ögonläkare.
- Måttlig till svår oftalmopati skall skötas inom högspecialiserad vård.
- Vid ökande sjukdomsbild skall patienten följas upp regelbundet och frekvent.
- Vid minskande sjukdomsbild kan uppföljningen glesas ut.

Referenser

Bartalena L¹, Baldeschi L, Dickinson A, Eckstein A, Kendall-Taylor P, Marcocci C, Mourits M, Perros P, Boboridis K, Boschi A, Currò N, Daumerie C, Kahaly GJ, Krassas GE, Lane CM, Lazarus JH, Marinò M, Nardi M, Neoh C, Orgiazzi J, Pearce S, Pinchera A, Pitz S, Salvi M, Sivelli P, Stahl M, von Arx G, Wiersinga WM; European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. Eur J Endocrinol 158:273-285 (2008)

Lantz M, Nordling M, Svensson J, Wallin G, Hallengren B. Immigration and the incidence of Graves' thyrotoxicosis, thyrotoxic nodular goitre and solitary toxic adenoma. Eur J Endocrinol 160:202–206 (2009).

Lantz M, Planck T, Åsman P, Hallengren B. Increased TRAb and/or low anti-TPO titers at diagnosis of Graves' disease (GD) are associated with an increased risk of developing ophthalmopathy after onset of GD. Experimental and Clinical Endocrinology&Diabetes. 122:113–118 (2014)

Träisk F, Abraham-Nordling M, Berg G, Calissendorff J, Hallengren B, Hedner P, Lantz M, Nyström E, Tallstedt L, Taube A, Törring O, Wallin G, Åsman P, Lundell G. Thyroid associated ophthalmopathy: occurrence after treatment for Graves' hyperthyroidism with iodine-131 or anti-thyroid drugs. J Clin Endocrinol Metab. 94:3700–3707 (2009).

Planck T, Shahida B, Sjögren M, Groop L, Hallengren B, Lantz M. Association of polymorphisms in CTLA4, BTG2, CYR61, ZFP36 and SCD with Graves' disease and ophthalmopathy. 2014 Apr 29 (Epub ahead of print).

Bilagor

UNDERSÖKNINGSMETODIK

Undersökningsmetodik utöver noggrann anamnes.

Område	Icke oftalmolog	Oftalmolog
Ögonlocksretraktion	Inspektion	Inspektion Fotodokumentation
Mjukdelar	Inspektion	Inspektion Spaltmikroskop Fotodokumentation
Exoftalmus	Exoftalmometer	Exoftalmometer
Ögonmuskler	Grov skattning	Grov skattning Lees/Hess skärm Fotodokumentation Prisma cover test Diploptest
Kornea	Ficklampa	Spaltmikroskop Färgning med fluoresceinnatrium eller Rose Bengal Break-up-time
Syner		Oftalmoskopi Biomikroskopi
	Synskärpebestämning med stenopeiskt hål Pupillreaktion Synfältsmätning med datorperimetri	
		Färgsinnesmätning

JOURNALMALLAR

Ögonstatus endokrinolog

Rima

normala, vidgat höger, vidgat vänster, vidgat bilateralt

Retrobulbärt motstånd

normalt eller ökad

Periorbital svullnad

ingen, lätt ökad, måttligt ökad, kraftigt ökad (se referensfoton)

Konjunktival injektion

ingen, lätt ökad, måttligt ökad, kraftigt ökad (se referensfoton)

Kemos

ingen eller ökad

Oftalmometri enligt Hertel/Krahn
bas (mm), höger (mm), Vänster (mm)

Ögonställning i primärposition
normala, inåt-/utåt-/uppåt-/nedåtroterat höger respektive vänster öga

Ögonrörelser
normala, inskränkt abduktion/adduktion/elevation/sänkning höger respektive vänster öga

Ögonstatus ögonläkare

Utöver vad som anges för endokrinolog:

Synskärpa
höger respektive vänster öga

Synfält
datorperimetri höger respektive vänster öga

Färgsinne
höger respektive vänster

Kemos
ingen, lindrig, måttlig, uttalad höger respektive vänster öga

Kornea
normal, punktat expositionskeratit, ulkus

Synnervspapill
normal, ödem, atrofi (patologi bör bilddokumenteras)

Ortoptiskt status
I förekommande fall med PCT (Prisma cover test), motilitetstest och ev. prismaordination