

Orbital dekompressionskirurgi for svær thyroidearelateret orbitopati

En efterundersøgelse

Overlæge Hans Callø Fledelius, afdelingslæge Peter Bjerre Toft & professor Jan Ulrik Prause

H:S Rigshospitalet, Øjenafdelingen

Resumé

Introduktion: Svær thyroidearelateret orbitopati (TAO) kan true synet gennem synsnervekompression eller gennem hornhindeeksposition. Hvor systemisk immundæmpende behandling ikke er tilstrækkelig, kan kirurgisk dekompression af øjenhulens vægge tilbydes. Resultaterne fra en efterundersøgelse af 25 konsekutivt valgte patienter meddeles.

Materiale og metoder: De 25 patienter blev opereret i tidsrummet fra den 1. april 1998 til den 31. marts 2002 på i alt 48 øjne. Orbitas gulf og medialvæg blev fjernet via en inferolateral adgang. Der var 20 kvinder (31-79 år) og fem mænd (26-74 år). TAO havde været til stede i 0,2-26 år med 12 måneder som median præoperativ varighed. Indikationen hvilede især på påvirkede synsparametre. Den mediane observationstid ved efteropfølgelsen var 33 mdr. (5-58 mdr.). Udkomparametrene var bedste korrigerede visus, eksoftalmometri, ultralydmålinger af de fire horisontale øjenmuskler og patientens tilfredshed.

Resultater: Seksogtredive øjne holdt visus inden for +/- 1 linje på Snellens synstavle. Ti øjne genvandt 2-7 linjer, mens to øjne tabte 3-4 linjer. En patient endte på 6/60. Eksoftalmometri målene lå præoperativt på 16-34 mm, og summen af de fire øjenmuskeltykkelse havde medianværdien 26,3 mm. Den mediane reduktion i de to parametre var 3,5 mm og 5,6 mm. To patienter angav at have fået »nyt« dobbeltsyn efter operationen. I efterforløbet udførtes der skele- og øjenlågskirurgi efter behov. Samlet angav 20 patienter tilfredshed med forløbet, mens fem ikke havde fået deres forventninger indfriet.

Diskussion: Vi har et kirurgisk behandlingstilbud til en marginal og synstruet »hale« af det kliniske TAO-spektrum. Indgrebet bør tilbydes, før den orbitale iskæmi har medført for dybt et synsfald.

Thyroidearelateret orbitopati (TAO) betegner de immunbaserede sygdomsmanifestationer i øjenhulen, som ofte ledsager Graves sygdom. T-lymfocytter initierer inflammatoriske forandringer i de eksterne øjenmuskler og i orbitas interstitielle væv [1-3]. De tidlige tegn er konjunktival injektion, bløddelshævelse og fremstående øjne. Motiliteten kan påvirkes, og der vil ofte være diplopi.

Initialt tilstræber man, at patienten gennem antityroid medikation gøres eutyroid, men desuagtet kan øjensygdommen

manifestere sig med årelange forløb og eventuelt progrediere til synstruende grader [3-5]. Dette kan ske gennem kompression af synsnerven bagtil i orbita, eller pga. okulær protrusion og manglende øjenlågsdække med udtørring af hornhinden.

TAO adskiller sig fra de helt unge kvinders øjenreaktion ved stofskifteforhøjelse, hvor manifestationerne typisk er symmetriske og adrenerge, med f.eks. øjenlåsretraktion og store blanke øjne. Med stofskiftet på plads vil disse træk normalt svinde, hvorimod den egentlige TAO kan udvikle sig og progrediere på et hvilket som helst tidspunkt i forløbet. Det kan endog ske mange år efter, og der er ingen klar forbindelse med de laboratiøsmæssige thyroideaparametre.

TAO-patienterne vil typisk være 30-70 år, der er flere mænd end i den unge gruppe, og sygdommen kan være asymmetrisk. En egentlig svulst skal udelukkes, når der foreligger ensidig protrusion og bevægelseskrænking. Skanning med ultralyd, eller CT/MRI vil altid være indiceret [4]. Ved TAO vil der ofte ses fortykkede eksterne øjenmuskler og eventuelt klemt synsnerve bagtil.

Ud over regulering af stofskiftet behandles sygdommen i sine lette former med f.eks. viskøse øjendråber. Ved mere udtalte manifestationer med hævede øjenlåg, protrusion og kemosis samt påvirkning af øjenmuskler, hornhinde og/eller synsnerve tilbydes der langvarig immundæmpende behandling (prednison, cyklosporin A). Supplerende retrobulbær strålebehandling kan være steroidbesparende og reducere de medikamentelle bivirkninger.

Hvor systemisk medicinsk behandling ikke tåles eller ikke kontrollerer tilstanden, tilbydes kirurgisk dekompression [6]. Man fjerner delvist øjenhulens ossøse vægge og mindsker iskæmi og stasekomponent gennem at give sygdommen mere plads i den ofte årelange fase, hvor den tidlige inflammation kulminerer [4, 5].

En dansk fireårsopfølgelse blev for nylig publiceret fra Odense Universitetshospital. Den foretrukne adgang var transkranial med fjernelse af orbitas lateralvæg og loft efter koronalsnit lige bag forreste hårgæns og nedklapning af pandeskælpen [7]. Resultaterne var gunstige. Efter indsendelsen af aktuelle arbejde er yderligere et dansk materiale fremkommet [8].

Nærværende opfølgelse er baseret på fire års konsekutivt valgte patienter (1998-2002, n=25), som med anterior adgang har fået foretaget kirurgisk dekompression til bihulerne. Offentliggørelsen skal tjene som en orientering til kolleger om, at

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

kirurgisk dekompression af øjenhuler også kan tilbydes i det østdanske område, desuden afspejler den en intern produkt-kontrol.

Materiale og metoder

Vort materiale omhandler 25 konsekutivt valgte patienter, som blev opereret på øjenafdelingen inden for perioden fra den 1. april 1998 til den 31. marts 2002. Der var 20 kvinder (31-79 år, median 52 år) og fem mænd (26-74 år, median 56 år).

Kirurgisk teknik: I generel anæstesi blotlægges nedre orbitakant forfra. Periost løftes fri af orbitas ossøse gulv, som fjernes sammen med nederste del af medialvæggen bagud til apex orbitae. Efter påfølgende fjernelse af den nedre periost (periorbita) kan orbitafedt nu prolabere ind i det underliggende bihulvolumen, kun adskilt ved bihulernes slimhinde. En komprimerende øjenforbinding skal ligge et døgn. Ved behov for bilateral aflastning opereres begge øjenhuler i en seance. Patienterne udskrives på andendagen, med kloramfenikol øjendråber $\times 6$ dagl. og ses til postoperativ kontrol på ugedagen.

Varigheden af konstateret TAO forud for den kirurgiske dekompression var 0,2-26 år, med 12 mdr. som medianværdi. Med en TAO-varighed på 2-6 mdr. blev fire opereret på tidlig akut indikation (nedsat syn trods systemisk kortikosteroid, inklusive højdosis intravenøs pulsbehandling). Fire sene tilfælde havde haft øjensymptomer i 8-26 år, men med aktuel forværing som indikation for indgrebet. Bortset fra en patient med blankt afslag havde alle været i prednisonbehandling, og 15 var det fortsat ved indgrebet. Treogtyve blev opereret på begge sider, to kun unilateralt; alle var laboratoriemæssigt eutyroide

Hovedindikationen for indgrebet var signifikant synspåvirkning, men kosmetiske hensyn kunne også indgå. Protrusion med okulær lukkedefekt og hornhindelæsion var den primære grund hos fire.

Ultralyd B-skanning af de eksterne øjenmuskler tilstræbtes løbende hos alle (NIDEK 2500 B-scan 10 MHz sektor-scan transducer [5]). Med CT præoperativt klarlagde man den ossøse anatomi. MR-skanning kunne eftervise kompression af synsnerven (manglende subaraknoidalvæske omkring nerven på T2-vægtede billeder).

Når kortikosteroider var seponeret, og permanente forhold var opnået efter indgrebet, blev der tilbudt skelekirurgi og plastikkirurgisk korrektion af øjenlåg efter behov.

Den mediane observationstid ved efterundersøgelsen var på 33 mdr., med en spredning på 5-58 mdr. De tre korteste observationstider (5-13 mdr.) vedrørte patienter fra Grønland og Færøerne, som angav problemfrihed efter operationen, og som derfor ikke blev kaldt ned til senkontrollen. En patient fra nærområdet afslog helt at komme under henvisning til manglende tilfredshed, men de relevante data er indhentet fra patientens egen øjenlæge.

Som udkommeparametre valgtes visus, Hertel-mål (eksoftalmometri), ultralydmålinger af de fire horisontale øjenmuskler og patientens egen bedømmelse af forløb og effekt.

Resultater

Synsstyrke

Der foreligger oplysninger fra alle 25 patienter, som repræsenterer 48 involverede øjne.

Den samlede spændvidde i præoperativt optimalt korrigeret visus var 0,1-1,25. Synsresultaterne fremgår af **Figur 1**.

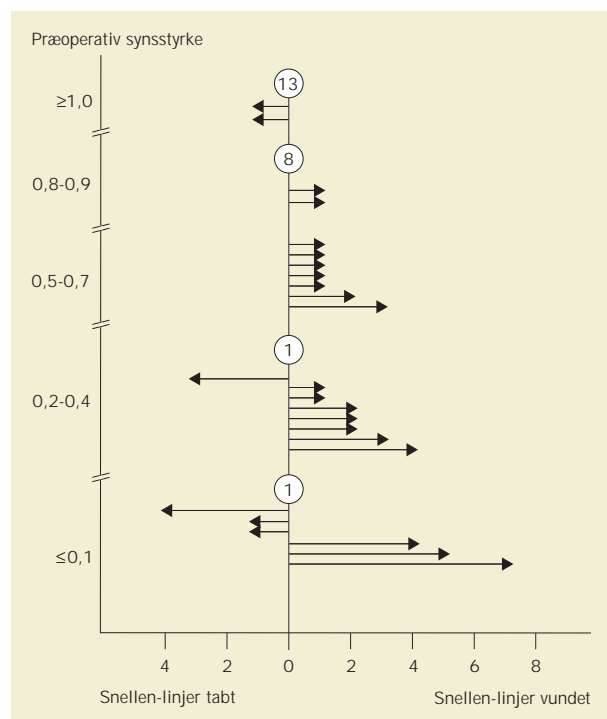
I alt 36 berørte øjne forblev stort set uændrede: 23 havde helt samme visus, mens ti øjne ved operationen vandt 2-7 linjer på Snellens synstavle. De sidste to øjne gik 3-4 linjer ned. Den ene patient havde visus 0,7 og 0,16 præoperativt. Højre øje steg til 0,9, mens venstre senere frembød synsnerveatrofi og visus 1/36. Den anden patient med signifikant synstab var en 45-årig mentalt retarderet kvinde. Vi noterede synstab på højre øje fra 0,25 til 1/24, mens venstre øje steg fra 1/60 til 0,4. Efterundersøgelsen afslørede klinisk recidiv af aktiv TAO, og revision af dekompressionsoperationen blev tilbudt.

En kvinde på 55 år med præoperative synsstyrker på $< 3/60$ bilateralt opnåede 6/60 på bedste øje, men synsstyrken faldt yderligere på det andet øje.

Hertel-eksoftalmometri

Målingen angiver positionen af hornhindens vertex i forhold til laterale orbitakant. Middelværdien hos voksne raske danskere ligger på mellem 16 mm og 17 mm [9].

Hvor begge øjne er opereret, er patienten repræsenteret ved en middelværdi. Spændvidden var præoperativt 16-34 mm, med 25 mm som medianværdi. I alt 22 havde Hertelmål



Figur 1. Ændringer i synsstyrke på Snellens tavle ved dekompressionskirurgi i 48 øjenhuler (n = 25). Pil angiver tabte eller vundne linjer på synstavlen; ring om tal = uforandret. På ordinaten: præoperative synsstyrkegrupperinger

inden for 20-29 mm. To patienter med stramme øjenhuler lå under 20 mm, og en lå over 30 mm.

Hos 21 af de 24, der fik opfølgende målinger, lå Hertel-målene ved efterundersøgelsen 2-6 mm lavere. Hos tre, hvoraf recidiv af TAO optrådte hos de to, var den målte ændring 0-1 mm. Den samlede spændvidde var 0-6 mm, og den mediane reduktion for hele gruppen 3,5 mm.

Horisontale øjenmuskeltykkelser

Den kumulerede værdi for de fire horisontale mm. rectis ultralydmålte tværmål er i et dansk normalmateriale angivet at være inden for 13,6-19,9 mm med 16,6 mm som medianværdi [5]. Hos 21 patienter forelå der præoperative målinger. Spændvidden var 19,3-36,3 mm, medianværdien var 26,3 mm.

Hos 17 bilateralt opererede patienter forelå der valide tværmål såvel præoperativt som ved efterundersøgelsen. Det mediane fald i kumuleret øjenmuskelmål var på 5,6 mm; den maksimale kumulerede reduktion androg 14,4 mm. En let forøgelse hos to patienter kunne sættes i forbindelse med tegn på recidiv af deres TAO.

Øjenmotorik og sensibilitet

Ved bedømmelsen af øjenbevægelser havde i alt syv patienter normal motilitet både før og efter indgrebet, og seks opnåede normalisering af deres berørte øjenmotorik. Hos fem noteredes mindre restriktion end før, og hos syv skønnedes den nedsatte motilitet at være uændret. En patient havde blivende følenedsættelse i infraorbitalisgebetet af kind og mundvinkel.

Dobbeltsyn

Seks patienter havde ingen diplopi hverken før eller efter indgrebet, og otte slap af med deres dobbeltsyn i hverdagen. Seks angav mindsket dobbeltsyn, hos en var det uændret, og to angav diplopi som et nyt fænomen. Den ene af disse blev siden skeleopereret med god effekt, den anden ønskede ikke skeleoperation. Der er udført i alt ti skeleoperationer, med angivelse af helbredelse for diplopien hos syv patienter, mens tre angav bedring i den daglige synssituation. En patient fik botox denervation.

Plastikkirurgi på øjenlåg

Der kunne tilbydes justering af øjenspaltestørrelse i form af levatorrecession, små tarsorafier eller relaxerende kirurgi på Müllers muskel i øvre øjenlåg. I alt 13 patienter fik sådanne indgreb udført i rolig slutfase.

Patienttilfredshed

Patienttilfredsheden blev vurderet på en skala med tre trin: »godt tilfreds«, »rimeligt tilfreds, eller bedre end før« og »ikke tilfreds«. Patienterne fordelte sig efter subjektiv bedømmelse med hhv. 11, ni og fem i de tre grupper.

Manglende tilfredshed skyldtes især uindfrie forventninger vedr. den kosmetiske symmetri i øjenregionen (n=3).

En oplevede manglende effekt af operationen og fik tilmed permanent lyskyhed og føleforstyrrelser på kinden. Hun overvejede at få kirurgisk dekompression i andet center.

Den 55-årige kvinde med svær bilateral synsnervepåvirkning var ulykkelig over, at hendes præoperative blindhed ikke kunne vendes. Der var blivende centralskotomer med »skanne-*visus*« 6/60 og <1/60, og synsnervepapillerne fremtrådte afblegede.

Diskussion

»Malign eksoftalmus« er det klassiske eponym til den tungeste del af nutidens TAO. Det afspejler klinisk »onde« forløb, hvor synet kan tabes pga. synsnervekompression eller hornhindeeksposition. Sådanne slutresultater bør være undtagelsen i dag, hvor såvel potent systemisk immundæmpende terapi som aflastning gennem kirurgisk dekompression kan tilbydes.

Ved de aflastende operationer kan den kirurgiske adgang til orbitas knoglevægge ske forfra, og her enten transkutant (som i vor serie), transantralt [6, 10] eller med adgang oppefra (efter koronalsnit og nedklapning af pandehuden [11]). Alternativt kan der anvendes en høj lateral neurokirurgisk transkranial adgang [2, 7]. Den klassiske Krönleins operation med fjernelse af anterior lateralvæg kan sjældent stå alene [6].

Sammenligningen af resultaterne ved brug af forskellige metoder er vanskelig, som det f.eks. diskuteres af *Mourits et al* [6]. De henviser til, at materialer i sagens natur ofte er små, at operationsmetoderne veksler (endog inden for de enkelte serier), og at der kan være forskelle i grad og fase af TAO-forløbene i materialerne og i indikationerne for operation. Således glider indikationerne i takt med indarbejdelsen af de orbitale kirurgiske metoder fra alene at bero på truet syn til også at omfatte komfort og udseende. Patienter med sidstnævnte problem har i reglen synsnerver med upåvirket karforsyning, og risikoen for komplikationer ved et indgreb synes at være mindre, end hvor synsnerveiskæmi allerede er til stede [Figur 1].

En højere risiko ved allerede påvirket synsfunktion synes således at være hovedforklaringen på de få dårlige synsforløb, vi har måttet notere i vor serie i øjne med udtalt synsreduktion før indgrebet. Vi har ikke kunnet sandsynliggøre egentlige peroperative komplikationer, men alene at synsnerveiskæmien åbenbart ikke lod sig vende.

Det skal understreges, at dekompressionen i sig selv næppe influerer stort på inflammationens forløb, når det drejer sig om tidlig aktiv fase af sygdommen. Når steroid søges reduceret efter operationen, vil inflammationen endog kunne tiltage og således mindske den synlige effekt af indgrebet og i hvert fald teoretisk også bidrage til nyopstået diplopi i operationens efterforløb (aktuelt hos to patienter i serien). Dette i modsætning til de sene tilfælde alene med øjenmuskelfibrose, hvor effekten kan aflæses mere entydigt.

Samlet har vi tolket vore resultater som gunstige og – med forbehold for materiale- og metodeforskelligheder – på linje med resultaterne i andre publicerede serier [2, 6, 10]. Det gæl-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

der visusforhold i hovedtræk og ændringerne i Hertelmål, som også delvist er afspejlet i de ultralydmålte øjemuskelstørrelser. Også motilitetsvurderingerne og den subjektive tilfredshedsscore ligger pænt.

Konklusionerne er: 1) at vi har et kirurgisk behandlingstilbud til en marginal og synstruet »hale« af det kliniske TAO-spektrum, 2) at indgrebet sandsynligvis bør tilbydes, før synet går for langt ned, og 3) at opgørelsen ikke har tilskyndet os til at skifte kirurgisk teknik.

Korrespondance: Hans C. Fledelius, Øjenafdeling E 2061, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail rh03217@rh.dk

Antaget: 12. maj 2004
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

- Laurberg P. Hyperthyreose. I: Lorenzen I, Bendixen G, Hansen NE, eds. Medicinsk Kompendium bind 2, 14 udg. København: Nyt Nordisk Forlag, Arnold Busck, 1994:2227-43.
- Linnet J, Hegedüs L, Bjerre PK. Neurokirurgisk behandling af patienter med svær thyreoidea-associeret oftalmopati. Ugeskr Læger 2002;164:2505-8.
- Åsman, P. Ophthalmological evaluation in thyroid-associated ophthalmopathy. Acta Ophthalmol Scand 2003;81:437-48.
- Rundle F, Wilson C. Development and course of exophthalmos and ophthalmoplegia in Grave's disease with special reference to the effect of thyroidectomy. Clin Sci 1945;5:177-94.
- Fledelius HC, Zimmermann-Belsing T, Feldt-Rasmussen U. Ultrasonically measured horizontal eye muscle thickness in thyroid-associated orbitopathy: cross-sectional and longitudinal aspects in a Danish series. Acta Ophthalmol Scand 2003;81:143-50.
- Mourits MP, Rose GE, Garrity JA et al. Surgical management of Graves' ophthalmopathy. I: Prummel MF, Wiersinga WM, Mourits MP et al, eds. Recent developments in Graves' ophthalmopathy. Boston: Kluwer Acad Publ, 2000:133-53.
- Linnet J, Hegedüs L, Bjerre P. Results of neurosurgical two-wall orbital decompression in the treatment of severe thyroid associated orbitopathy. Acta Ophthalmol Scand 2001;79:49-52.
- Larsen DA, Ehlers N, Bek T. Thyroid-associated orbitopathy (TAO) treated by lateral orbital decompression. Acta Ophthalmol Scand 2004;82:108-9.
- Fledelius HC. Eksoftalmometri og thyreoidea sygdom. Ugeskr Læger 1994;156:6528-31.
- Tallstedt L, Papatziomos G, Lundblad L et al. Results of transantral orbital decompression in patients with thyroid-associated ophthalmopathy. Acta Ophthalmol Scand 2000;78:206-10.
- Kalmann R, Mourits MP, van der Pol JP et al. Coronal approach for rehabilitative orbital decompression in Graves' ophthalmopathy. Brit J Ophthalmol 1997;81:41-5.

Hyppige lægemiddelinteraktioner i almen praksis

Seniorforsker Lars Bjerrum, lektor Morten Andersen, cand.pharm. Gert Petersen & professor Jakob Kragstrup

Syddansk Universitet, Forskningsenheden for Almen Praksis, og Institut for Sundhedstjenesteforskning, Klinisk Farmakologi, og Pharmakon, Apotekernes konference- og uddannelsescenter, Hillerød

Resumé

Introduktion: En lægemiddelinteraktion opstår, hvis effekten af et lægemiddel påvirkes af en samtidig eller forudgående indtagelse af et andet lægemiddel. Interaktionen har klinisk betydning, hvis den øger lægemidlets toksicitet eller hæmmer virkningen. Formålet med dette studie var at undersøge hyppigheden af lægemiddelordinationer, hvori der indgik lægemidler med potentielle lægemiddelinteraktioner, og at identificere, hvilke patienter der var i særlig risiko for at modtage disse ordinationer.

Materiale og metoder: Odense Universitets Farmakoepidemiologiske Database blev anvendt til identifikation af personer, som i 1999 var blevet eksponeret for polyfarmaci, og de anvendte lægemidler blev analyseret for potentielle lægemiddelinteraktioner.

Resultater: En tredjedel af den undersøgte befolkning var eksponeret for polyfarmaci, og 15% af disse fik lægemidler med potentielle interaktioner. Forekomsten af potentielle interaktioner steg med alderen. 25% af de 60-79-årige og 36% af de 80+-årige, der var eksponeret for polyfarmaci, var i behandling med lægemiddel med potentielle interaktioner. De lægemidler, der hyppigst var involveret i potentielle interaktioner, var diuretika, *non steroid anti-*

inflammatory drugs (NSAID), *angiotensin converting enzyme* (ACE)-hæmmere, digoxin, betablokkere, calciumblokkere, perorale antidiabetika og antikoagulerende lægemidler.

Diskussion: Forekomsten af potentielle lægemiddelinteraktioner er høj hos ældre personer, der er eksponeret for polyfarmaci, og disse patienter bør følges nøje, da de har en øget risiko for utilsigtede effekter af den medicinske behandling.

En lægemiddelinteraktion opstår, hvis effekten af et lægemiddel påvirkes af en samtidig eller forudgående indtagelse af et andet lægemiddel. Interaktionen har klinisk betydning, hvis den øger lægemidlets toksicitet eller hæmmer virkningen [1]. I den farmakologiske litteratur er der beskrevet over 2.000 forskellige lægemiddelinteraktioner, men kun få af disse har klinisk betydning [2]. I en dansk undersøgelse viste man, at ca. 10% af alle indlæggelser på medicinske afdelinger var lægemiddelrelaterede, men kun tre ud af 200 skyldtes en lægemiddelinteraktion [3]. Der er foretaget flere undersøgelser af forekomsten af lægemiddelinteraktioner på hospitaler og plejehjem, men vi har kun sparsom viden om hyppigheden af lægemiddelinteraktioner i almen praksis [4-7]. En dansk undersøgelse viste, at 4,4% af ældre med polyfarmaci var i behandling med lægemidler, der kunne medføre alvorlige interaktioner [6].

Formålet med dette studie var at undersøge hyppigheden