

2004 -2024
20 Jahre EO-Check up:
was hat sich in der Therapie der
endokrinen Orbitopathie verändert

Dr. med. Elena Catalano
Leitende Ärztin Orbitapathologien
Augenklinik KSSG

- Einführung (für die jüngeren Kollege)
- Was hat sich über die Jahre verändert
- Neue medikamentöse Therapien

Einführung

Wie ist es entstanden?

- 2003 Fellowship in Amsterdam
- Bedürfniss seitens der Endokrinologie

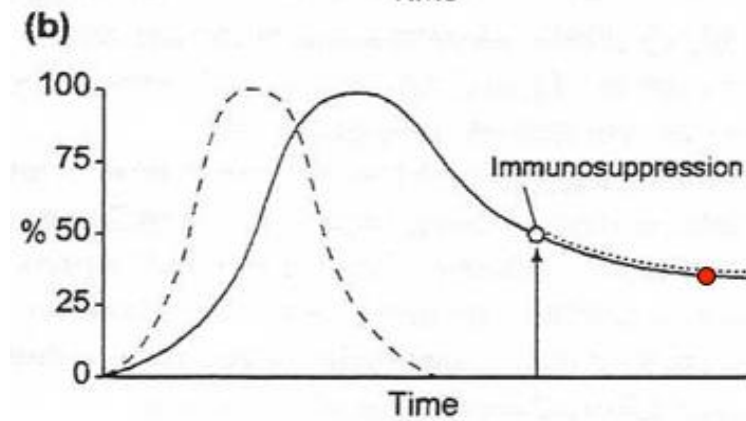
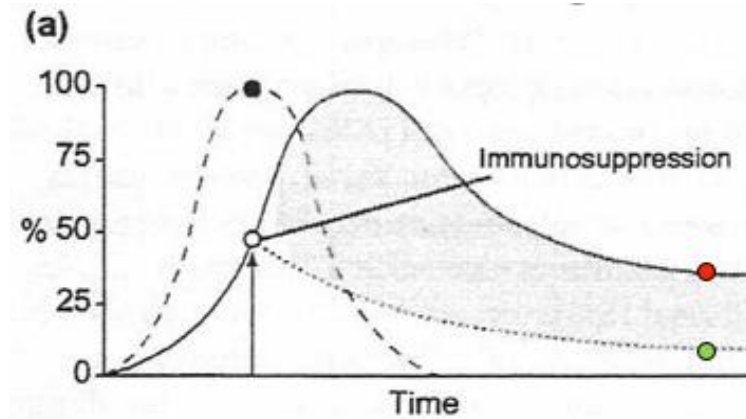
- 12.10.2004: erstes EO-Check up
 - Die erste und älteste Joint clinic der Schweiz!

Warum?

- Umfrage UK 2009:
 - 58% inkorrekte Diagnose
 - 26% mussten mehr als 12 Monate auf eine korrekte Diagnose warten

Estcourt et al. The patient experience of services for thyroid eye disease in the United Kingdom: results of a nationwide survey. Eur J Endocrinol 2009; 161: 483-487

Warum?



TRENDS in Endocrinology & Metabolism

Warum?

- EUGOGO- Empfehlung:
 - Jeder EO-Patient (ausser die sehr leichten Fälle) sollte in einer solchen joint clinic weitergewiesen werden

Warum?

- Optimale Schilddrüseneinstellung!
- CAVE: Hypothyreose
- CAVE: Radiojodtherapie

Wiersinga WM, Prummel MF: Graves' ophthalmopathy: a rational approach to treatment. Trends Endocrinol Metab 2002; 13: 280-287

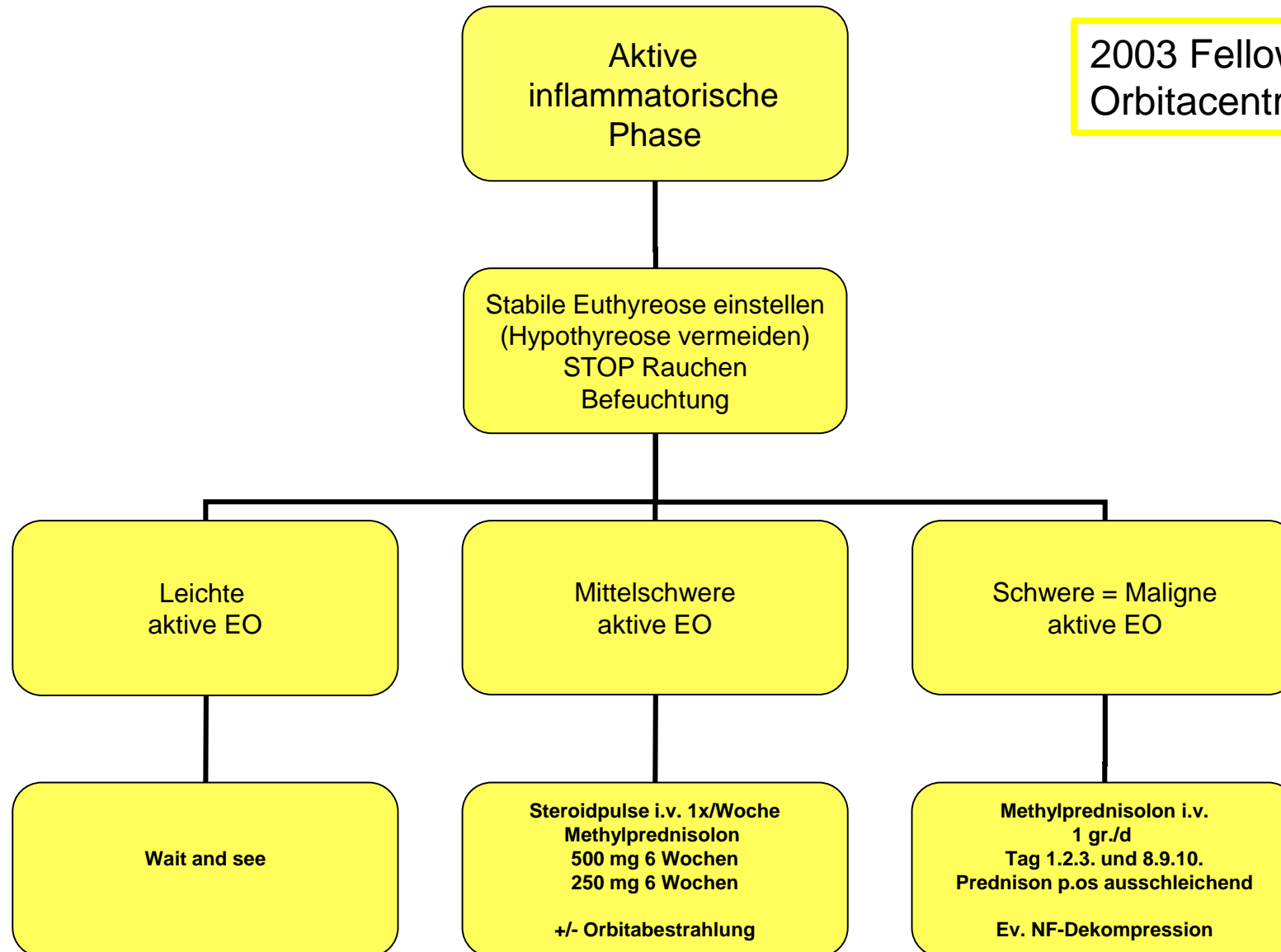
Probleme?

- Ausserkantonale Patienten
- Niedergelassene Endokrinologen
- Hausärzte

- Wir arbeiten mit Jedem zusammen!

Was hat sich über die Jahre verändert

2003 Fellowship
Orbitacentrum Amsterdam



Mittelschwere-schwere EO

- Verbesserung von Weichteilschwellung, Visus, Motilität und Diplopie, und Exophthalmus (aber max. 1-2 mm)
 - 63% nach Prednison p.os
 - 77% nach Methylprednisolon i.v.

Bartalena et al. (2000) Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. Endocr.Rev.21,168-199

Nebenwirkungen und Kontraindikationen

- Prednison p.os hochdosiert (81%)
 - Diabetes, Schwere Depression: 13%
 - Hypertension, Gewichtszunahme: 61%
 - Cardiovasc. NW 12%
 - Leichtere NW: 14%
- Glycocorticoide i.v. (39%)
 - Selten schwere Hepatitis (Fatal!)
 - > kritische kumulative Dosis von 8 gr. Nicht überschreiten
 - > 1 gr. Infusionen an alternierenden Tagen

Mittelschwere-schwere EO

- 60% nach Bestrahlung (10-20 Gy/Orbita)
 - CAVE: 30% Spontanverbesserung bei Scheinbestrahlung
 - Sign. Besserung der Motilität (Aufblick) und Diplopie
- 63% nach Bestrahlung + Steroide p.os
- 88% nach Bestrahlung + Steroide i.v.

Mourits et al. (2000) Radiotherapy for Graves' orbitopathy: randomized placebo-controlled study. Lancet 335, 1505-1509

Kahaly et al. (2000) Low-versus high-dose radiotherapy for Graves' ophthalmopathy: a randomized, single blind trial. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2000 85 102-108

Nebenwirkungen und Kontraindikationen

■ Bestrahlung

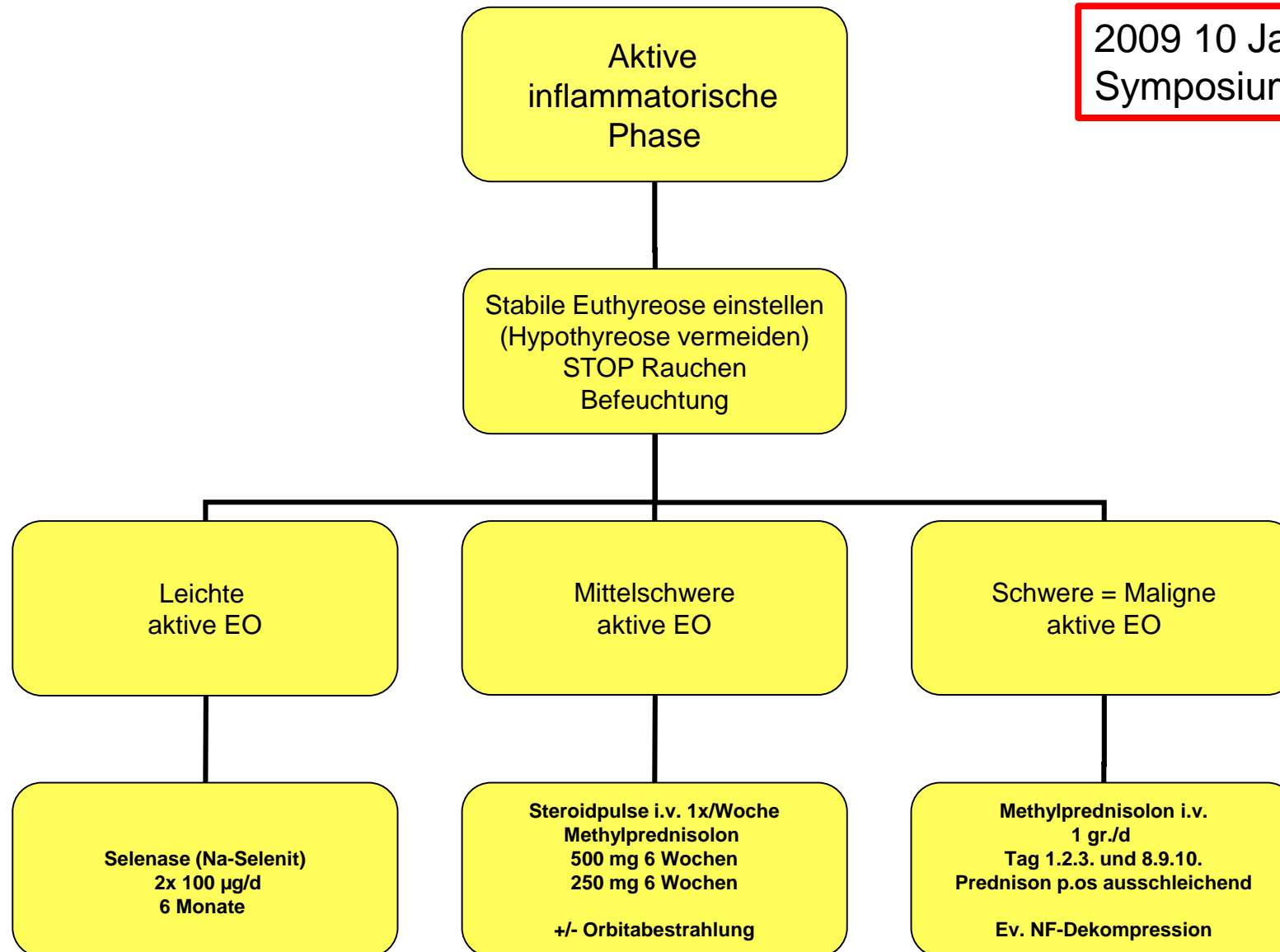
- Strahlenretinopathie (0,5-3 Jahre)
 - 5% der Pat. mit DM und Hypertension 10J nach 2Gy
 - Keine nach 1 Gy (17J Follow up)
- Tumorinduktion-Risiko: 0,2%-1,4%
 - Fatale Malignome: 0,1-0,7%

■ KI bei

- Diabetiker (auch ohne DRP)
- Retinopathien (diabetisch oder hypertensiv)
- Jüngere Patienten (< 35J)

Christiansen E et Kofoed-Enevoldsen A. Radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2001 86 2327-2328

2009 10 Jahre EUGOGO-
Symposium Amsterdam



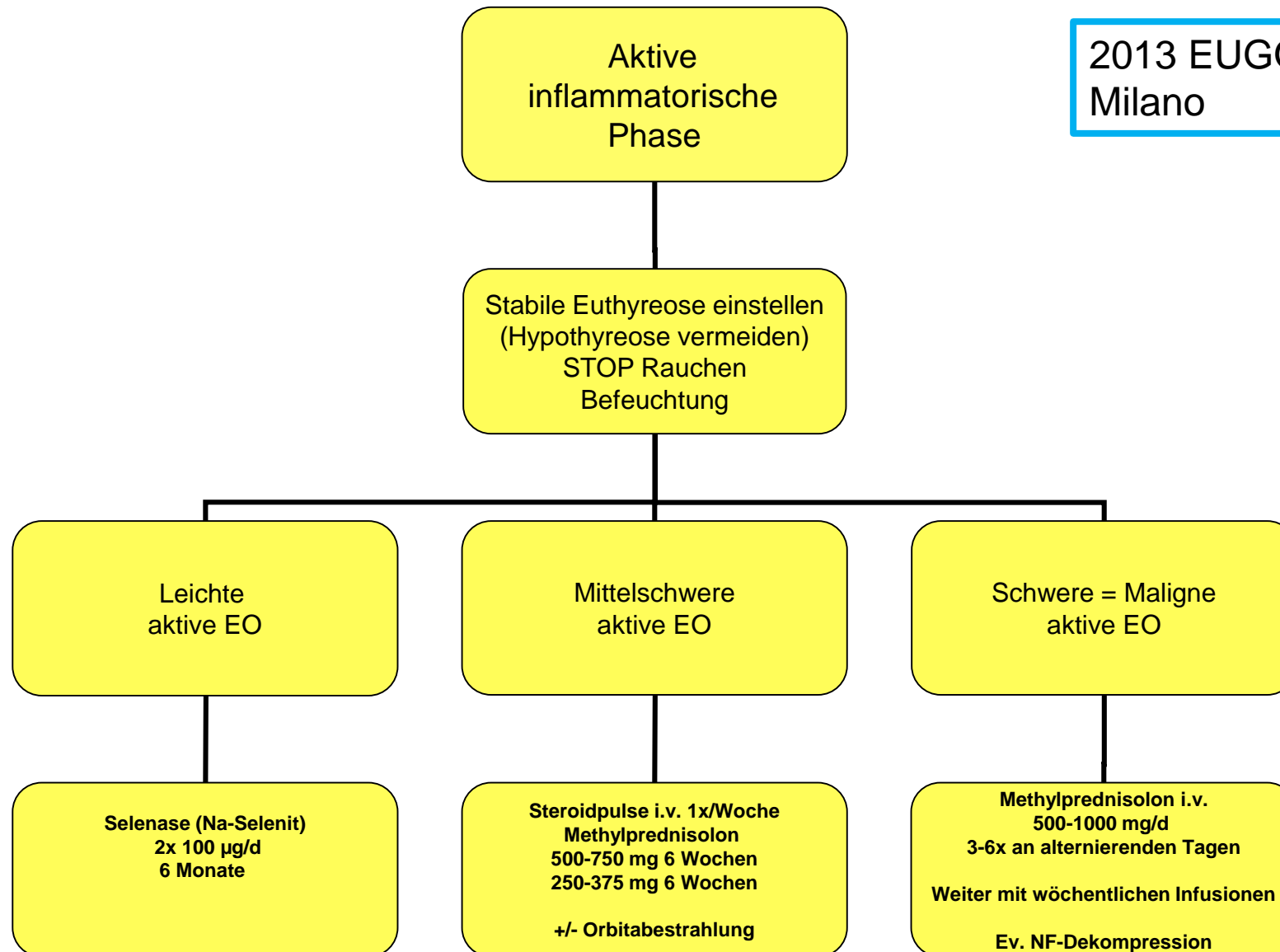
Leichte EO

- Verbesserung von Weichteilschwellung, Lidspalte, CAS, GO-QOL
 - 61% Selenium (75% GO-QOL appearance score)
 - 35% Pentoxifylline
 - 36% Placebo
- EO-Verschlechterung
 - 7% Selenium
 - 10% Pentoxifylline
 - 26% Placebo

Marcocci et EUGOGO: Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. NEJM 2011

Leichte EO

- Natriumselenit (Selenase®) 100 µg. 1-0-1
für 6 Monate mindestens
 - . Auf nüchternen Magen
 - . Im 1. Trimenon kontraindiziert



Mittelschwere-schwere EO

- Solumedrol iv 1x/Woche (kumulativ 4,5 g)
 - 500 mg für die ersten 6 Wochen
 - 250 mg für weitere 6 Wochen

- Bei schweren Motilitätsstörungen
 - Höhere Dosis (kumulativ 7,5 g)
 - +/- Orbitabestrahlung

Bartalena et EUGOGO: Efficacy and Safety of Three Different Cumulative Doses of Intravenous Methylprednisolone for Moderate to Severe and Active Graves' Orbitopathy. J Clin Endocrinol Metab, December 2012, 97(12):4454-4463

Mourits et al. (2000) Radiotherapy for Graves' orbitopathy: randomized placebo-controlled study. Lancet 335, 1505-1509

Marcocci et al. (2001) Comparison of the effectiveness and tolerability of intravenous or oral glucocorticoids associated with orbital radiotherapy in the management of severe Graves' ophthalmopathy: results of a prospective, single-blind randomized study. J Clin Endocrinol Metab. 86, 3562-3567

MINGO Studie

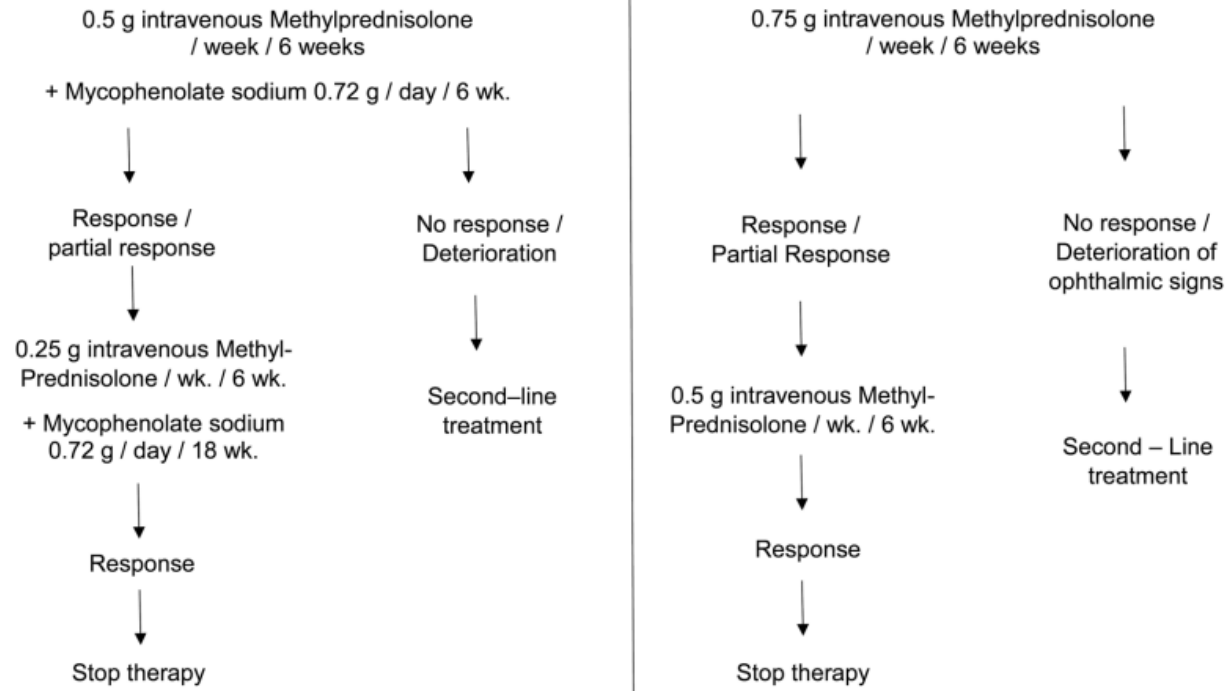
- 12 Wo Methylprednisolon i.v. vs.
- 12 Wo Methylprednisolon i.v. + Mycophenolat Sodium 720 mg/d 24 Wo
 - Bessere Antwort am Ende der Therapie (Wo 24): 53% vs. 71%
 - Anhaltende Antwort Wo 36: 45.5% vs. 67%
- Besser im CAS, Lidschwellung, Karunkelschwellung, Chemose, Schmerz, Auf- und Abblick, funktionelles GO-QoL
- Keine schwerwiegende Komplikationen

Kahaly GJ, Riedl M, König J, Pitz S, Ponto K, Diana T, Kampmann E, Kolbe E, Eckstein A, Moeller LC et al. Mycophenolate plus methylprednisolone versus methylprednisolone alone in active, moderate-to-severe Graves' orbitopathy (MINGO): a randomised, observer-masked, multicentre trial. *Lancet: Diabetes and Endocrinology* 2018 6 287–298

**MODERATE-TO-SEVERE AND ACTIVE GO
FIRST – LINE TREATMENT**

General Recommendations

- Referral to thyroid-eye clinic for counseling and treatment plan shared with patient
- Stop smoking
- Treat thyroid dysfunction with antithyroid drugs
- Avoid iatrogenic hypothyroidism in treating patients with GD/GO

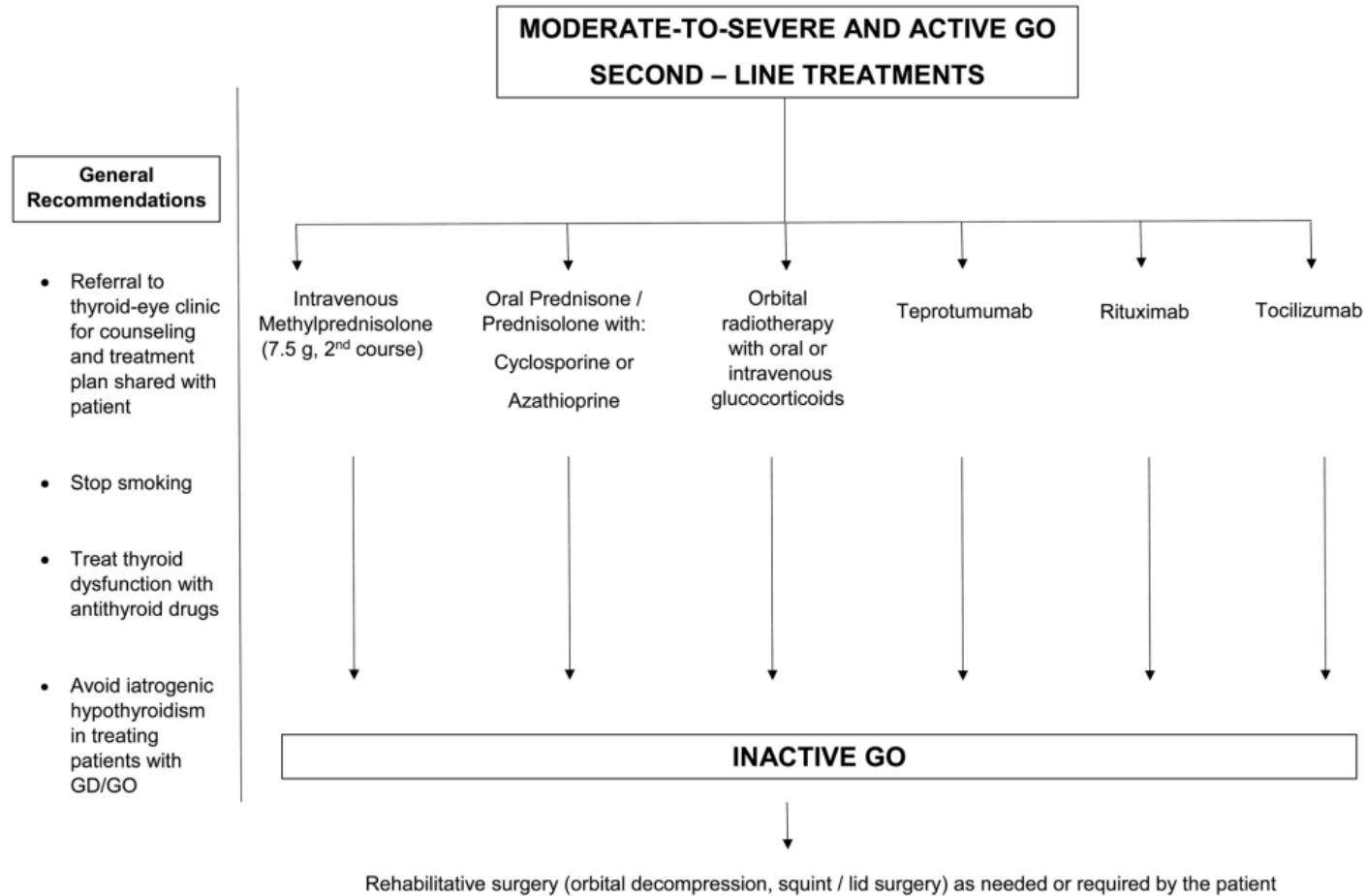


INACTIVE GO

Rehabilitative surgery as needed or required by the patient

Neue/alternative medikamentöse Therapien

2. Linien-Therapiemöglichkeiten



Cyclosporin

- Cyclosporin 5-7.5 mg/KG/d vs. PDN initial 60 mg : 22% vs. 61%
 - > Hälfte der Monotherapie-Non-Responder haben der Kombination gut angesprochen
- 56% nach Cyclosporin + Prednison 20 mg

Prummel MF, Mourits MP, Berghout A, Krenning EP, van der Gaag R, Koornneef L & Wiersinga WM. Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy. New England Journal of Medicine 1989 321 1353–1359

Cyclosporin

- Ciclosporin 5-7.5 mg/Kg/d für 6 Monate
 - Dosisanpassung nach Spiegel und Kreatinin
- + PDN 60 mg (oder 1mg/Kg/d) über 3 Monaten ausgeschlichen

Kahaly et al. Ciclosporin and prednison v. prednison in treatment of Graves' ophthalmopathy. A controlled, randomized and prospective study. European Journal of Clinical Investigation 1986 16 415-422

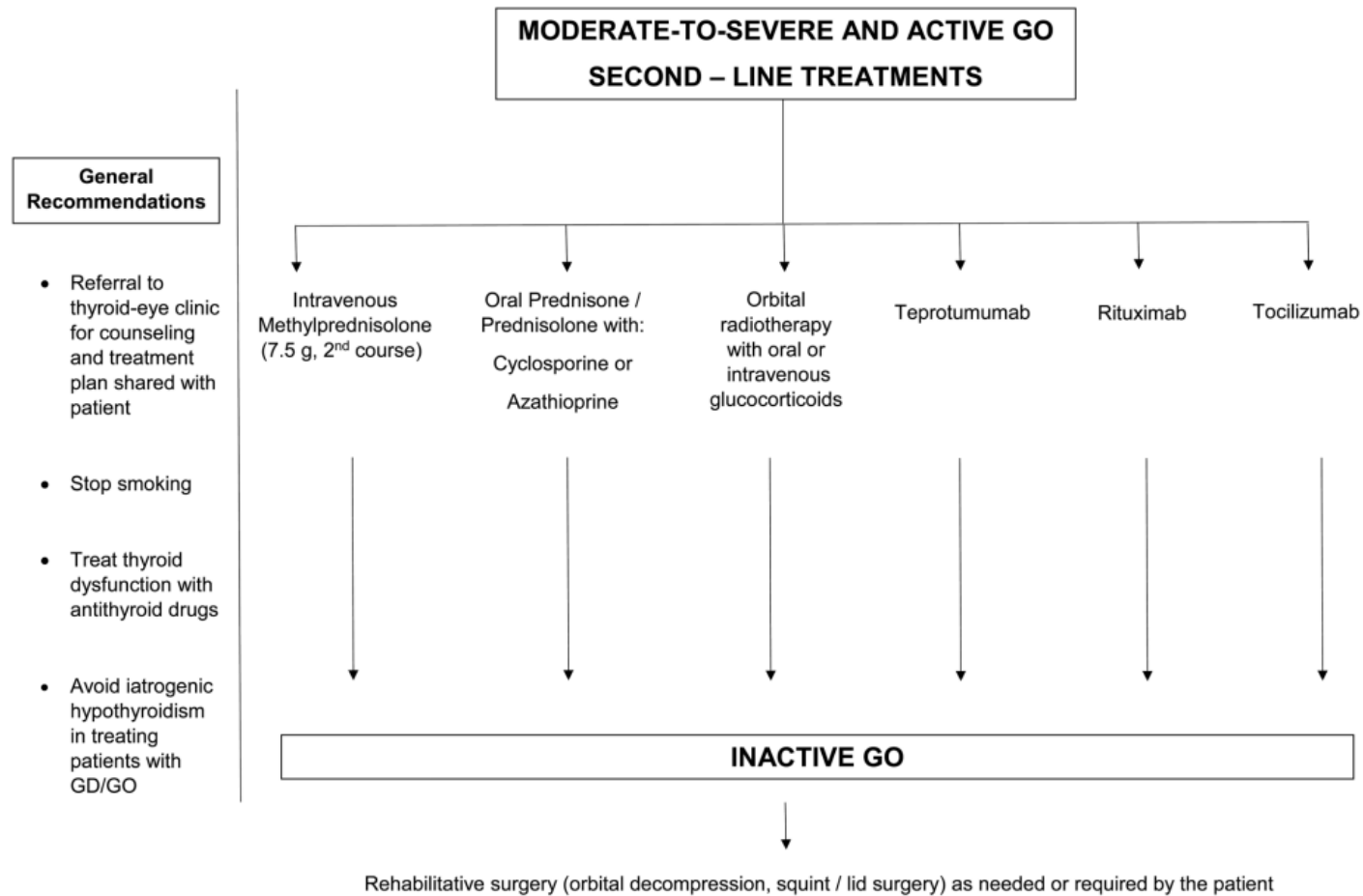
Prummel et al. Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy. New England Journal of Medicine. 1989 321 1353-1359

Azathioprin

- Steroidsparende Therapie
 - Keine konklusive Studienresultate aufgrund
 - - 66% Therapieabbruch wegen Medikamentennebenwirkungen

Monoklonale Antikörper

2. Linien-Therapiemöglichkeiten

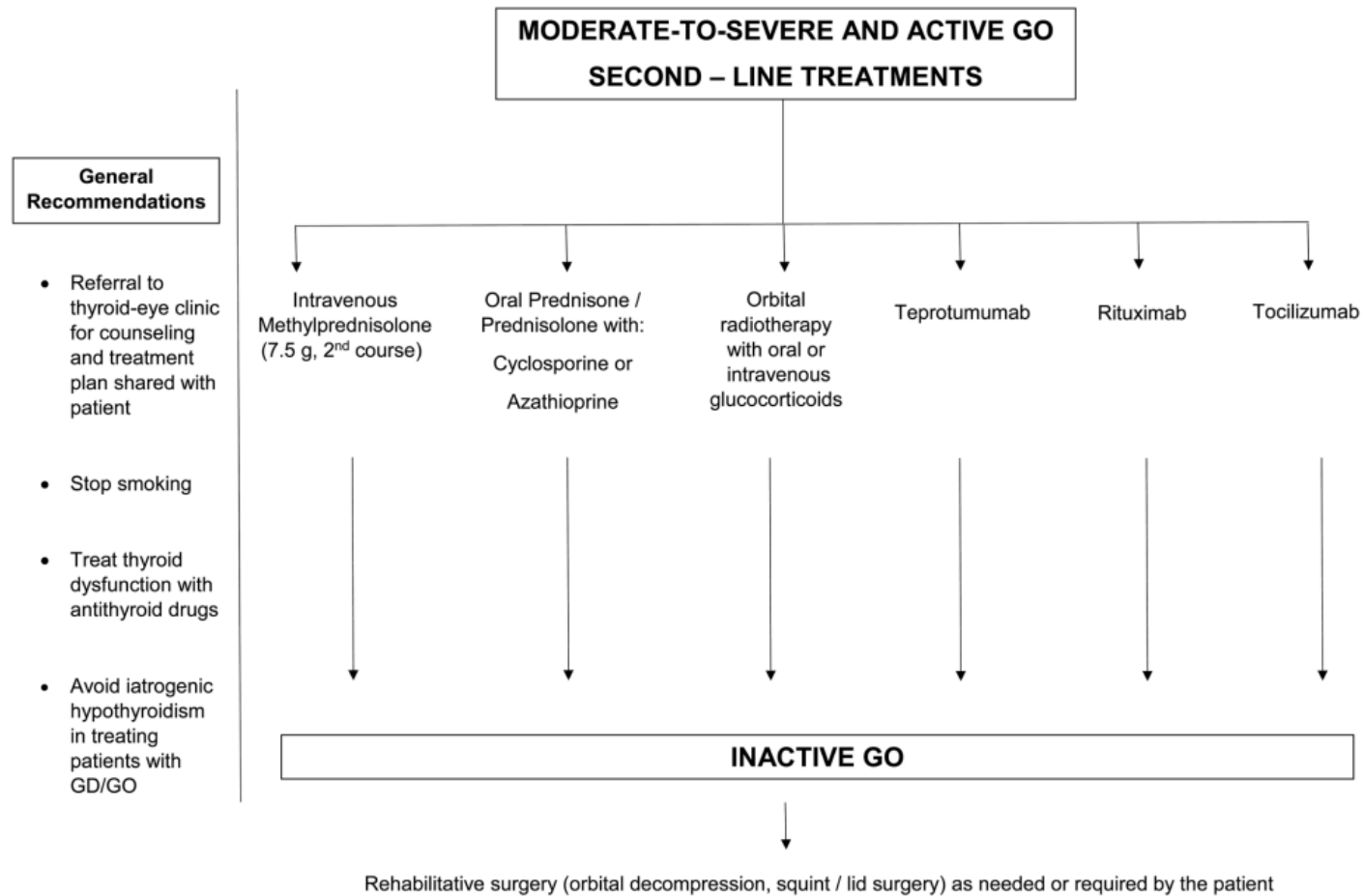


Rituximab (Anti CD20-AK)

- Rituximab 2x 1000 mg in 2 Wo oder **1x 500 mg** vs. Steroide i.v. (kumulativ 7.5 g)
- Inaktivität at Wo 24 (100% vs. 69%)
- Reaktivtion at Wo 52 (0% vs. 31%)
- **CAVE: schwere Zytokinausschüttung mit Ödem und CON**
- -> KI bei CON-Gefahr

Salvi M, Vannucchi G, Curro N, Campi I, Covelli D, Dazzi D, Simonetta S, Guastella C, Pignataro L, Avignone S et al. Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with active moderate to severe Graves' orbitopathy: a randomized controlled study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015 100 422–431

2. Linien-Therapiemöglichkeiten



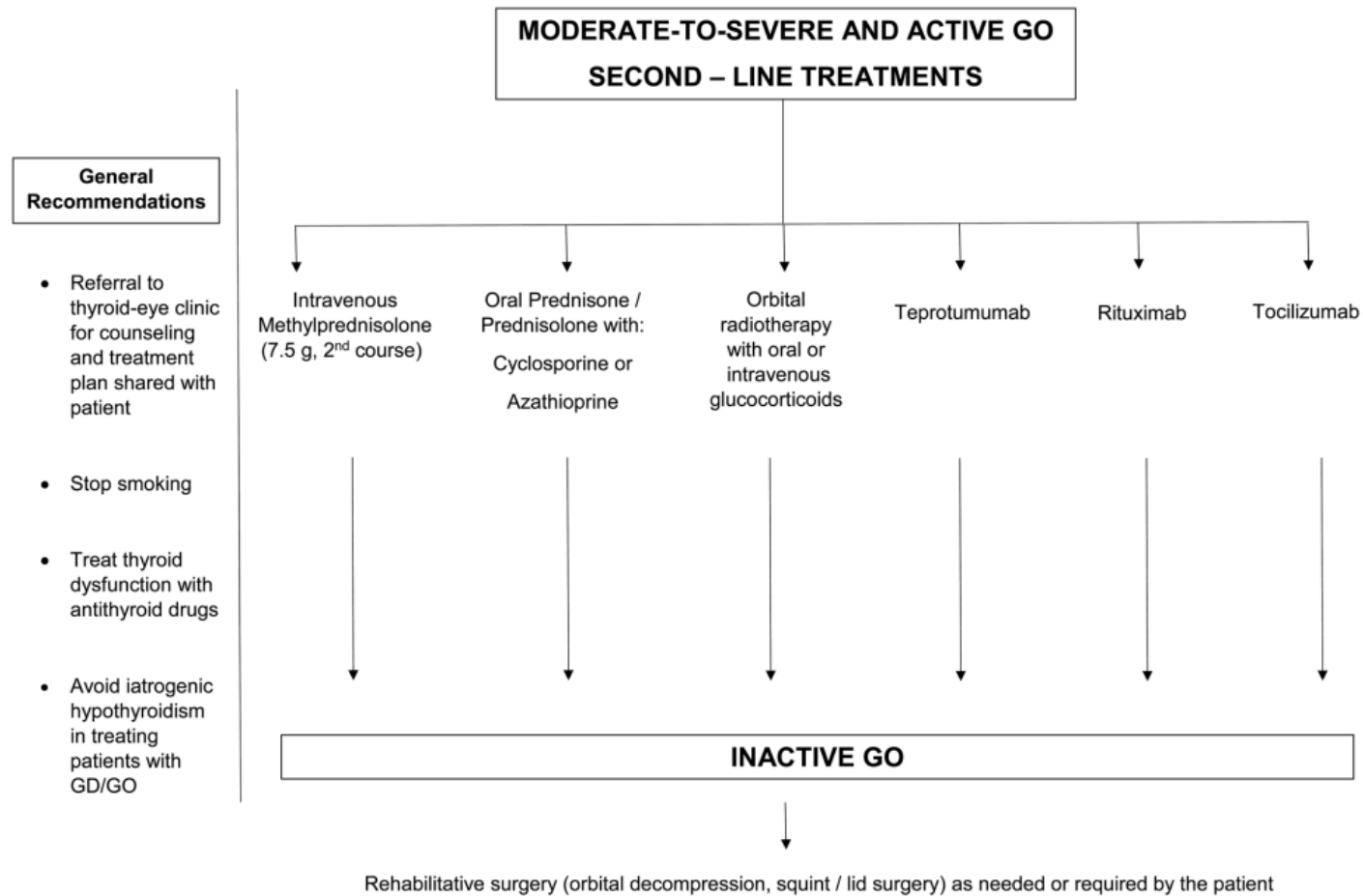
Tocilizumab (Anti-IL6-R-AK)

- Tocilizumab (Actemra®) 4x 8mg/KG i.v. alle 4 Wo
vs. Placebo
- In Steroid-Non-Responder

- Inaktivität at Wo 16: 86% vs. 35%

Perez-Moreiras JV, Gomez-Reino JJ, Maneiro JR, Perez-Pampin E, Romo Lopez A, Rodriguez Alvarez FM, Castillo Laguarda JM, Del Estad Cabello A, Gessa Sorroche M, Espana Gregori E et al. Efficacy of tocilizumab in patients with moderate-to-severe corticosteroidresistant Graves orbitopathy: a randomized clinical trial. American Journal of Ophthalmology 2018 195 181–190

2. Linien-Therapiemöglichkeiten



Teprotumumab (Anti-IGF1-R-AK)

- Teprotumumab (Tepezza®) 8x alle 3 Wo (1x 10 mg/KG, dann 7x 20mg/KG i.v.)
- Verbesserung von CAS (62%) und Exophthalmus (77%/ ca. 3mm) in Placebo-kontrollierten Studien
- Wirkung auch bei chronischen inaktiven Formen (2-10J)
- Einige Nebenwirkungen
 - Ca. 80 % Leichte (1/3 Muskelspasmen)
 - Ca. 5-10 % Schwere (Encephalopathie)
- Kontraindiziert in Schwangerschaft und inflammatorischen Darmerkrankungen
- Kein Vergleich mit dem Gold Standard
- In Europa noch nicht erhältlich, ev. 2025 in CH
- Sehr teuer, Preis in CH?

Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, Fleming JC, Dailey RA, Tang RA, Harris GJ, Antonelli A, Salvi M, Goldberg RA et al. Teprotumumab for thyroid-associated ophthalmopathy. *New England Journal of Medicine* 2017 376 1748–1761

Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A, Sile S, Thompson EHZ, Perdok R, Fleming JC, Fowler BT, Marcocci C, Marino M et al. Teprotumumab for the treatment of active thyroid eye disease. *New England Journal of Medicine* 2020 382 341–352.

Douglas et al. Efficacy and Safety of Teprotumumab in Patients With Thyroid Eye Disease of Long Duration and Low Disease Activity. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2024, 109, 25-35



Vielen Dank für das Vertrauen !