



# Graves orbitopatisinde güncelleme



# TGH, GO

- Orbitanın otoimmün inflamatuvar hastalığı
- %10'u hipotiroid veya ötiroid olabilir
- Kronik otoimmün tiroidit hastalarında daha seyrek görülür



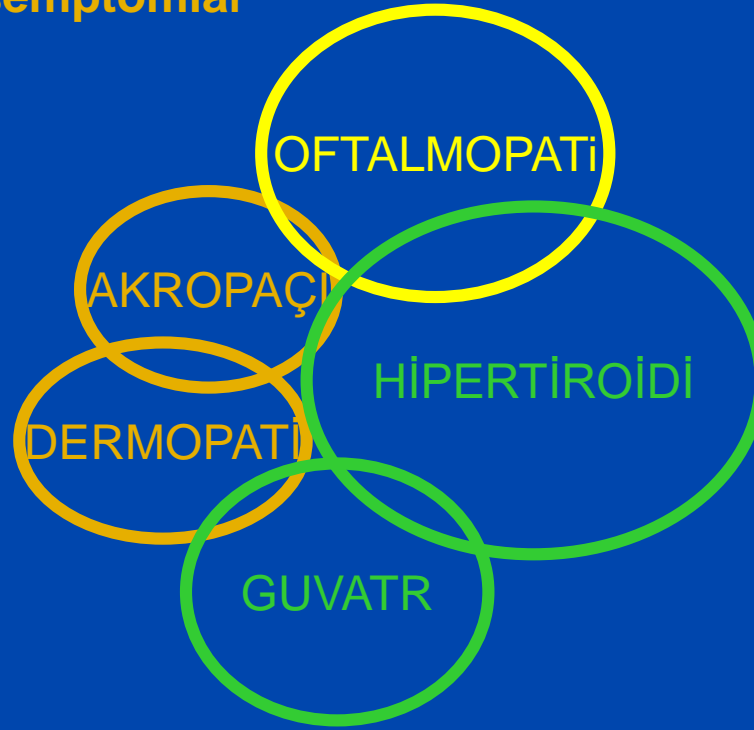
# Graves Orbitopati (Tiroid ilişkili orbitopati)

- Graves hastalığının en sık tiroid dışı bulgusu
- Erkeklerde insidans 0.5-0.9 vaka/100. 000/yıl
- Kadınlarda insidans 2.67-3.3 vaka/100. 000/yıl
- Çoğu hafif % 5 orta – ağır formda görülür
- **Hafif formda bile yaşam kalitesi ciddi etkilenebilir**
- **Önemli bir halk sağlığı sorunudur**



Hormona bađlı semptomlar  
İnflamatuvar semptomlar

Radyolojik %70-100  
Klinik %30-50  
Klinik önemli %5-15



# Sıklık Azalıyor...

Erkeklerde daha ağır, kadınlarda daha sık

Genetik faktörler (CTLA-4, A/G polym.)

Yaş >50-60 yaş

Sigara

Ciddi hipertiroidizm

Bazal ve tedavi sonrası yüksek TSHR antikoru

Tiroid fonksiyon anormalliği

RAI tedavisi

Travma



# GEÇ TANI –GEÇ TEDAVİ

- EUGOGO çalışmasına göre
- İlk semptomdan TGH tanısına kadar geçen süre ortalama 9 ay, tanı anından üçüncü basamak sağlık merkezine sevki arasında 6 ay mevcut
- İngiltere’de yapılan bir araştırmada TGH hastalarının 58%’inin ilk başta yanlış tanılar aldığı saptanmıştır
- **Semptomdan tanı ve tx kadar geçen süre yaklaşık 1 yıl**



# TİROİD GÖZ HASTALIĞI- Graves Orbitopati

- Tüm Graves hastaları ilk değerlendirmede GO yönünden değerlendirilmelidir.
- GO var ise özellikle hastalık aktivitesi, hastalık ciddiyet ve hastanın yaşam kalitesine etkisi değerlendirilmelidir.
- Böylece tedavi yaklaşımı şekillendirilebilir.
- Aktif, hafif inaktif, orta/ciddi aktif, orta/ciddi inaktif
- Tedavi yaklaşımı multidisipliner olmalı özellikle Endokrinolog ve oftalmolog arasında iletişim tam olmalı



# Multidisipliner İşbirliği- bölümler arası





# KLİNİK AKTİVİTE SKORU

- **Basınç – ağrı hissi (göz arkasında – Retrobulbar- ağrı)**
- **Kas ağrısı (Aşağı, yukarı bakış ile hissedilen ağrı)**
- **Kapak kızarıklığı**
- **Kapak ödemi**
- **Konjonktiva kızarıklığı**
- **Karünkül ödemi – kızarıklığı**
- **Kemozis**
- ***Proptozis (son iki ayda 2 mm artış)***
- ***Görme Keskinliği (son üç ayda bir sıra azalma)***
- ***Göz hareketleri (son üç ayda beş derecelik kısıtlılık artışı)***



**Table 3** Classification of severity of Graves' orbitopathy (GO).

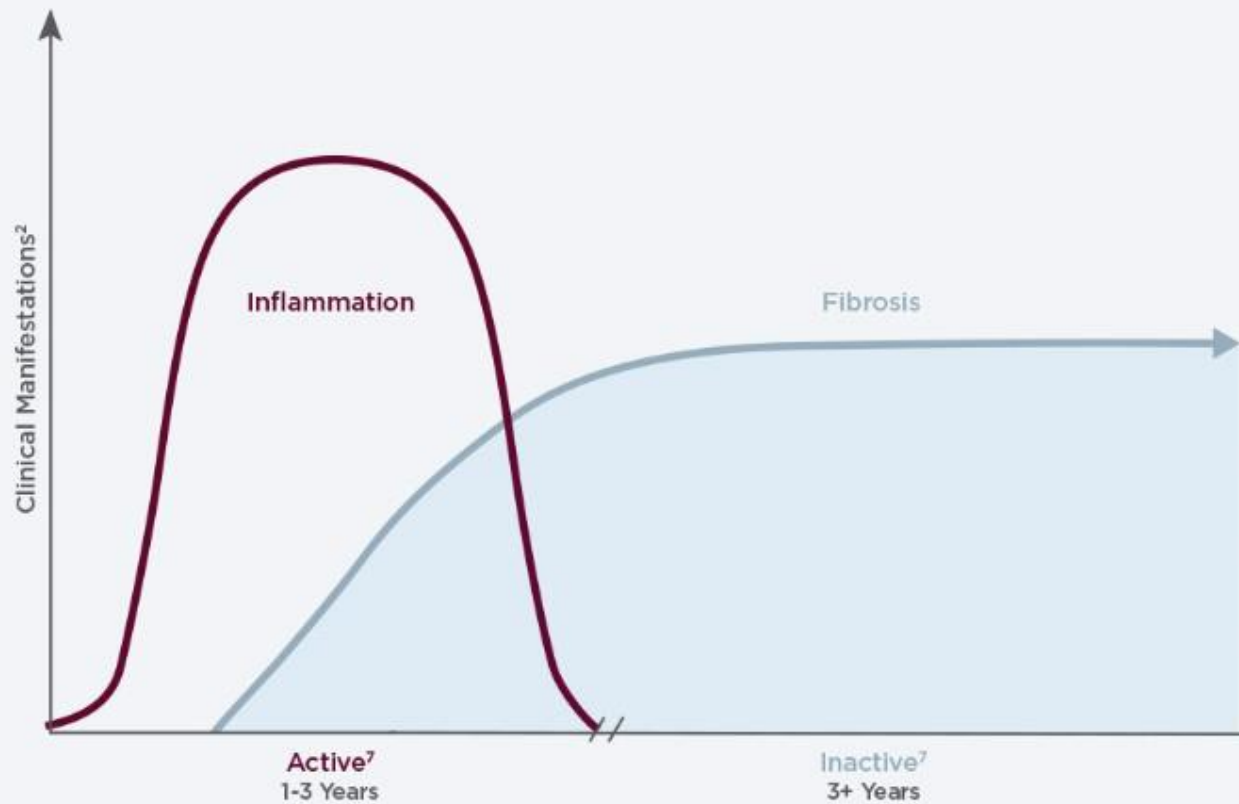
Classification	Features
Mild GO	<p>Patients whose features of GO have only a minor impact on daily life that have insufficient impact to justify immunomodulation or surgical treatment. They usually have one or more of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• minor lid retraction (&lt;2 mm)</li><li>• mild soft-tissue involvement</li><li>• exophthalmos</li><li>• &lt;3 mm above normal for race and gender</li><li>• no or intermittent diplopia and corneal exposure responsive to lubricants</li></ul>
Moderate-to-severe GO	<p>Patients without sight-threatening GO whose eye disease has sufficient impact on daily life to justify the risks of immunosuppression (if active) or surgical intervention (if inactive). They usually have two or more of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• lid retraction <math>\geq 2</math> mm</li><li>• moderate or severe soft-tissue involvement</li><li>• exophthalmos <math>\geq 3</math> mm above normal for race and gender</li><li>• inconstant or constant diplopia</li></ul>
Sight-threatening (very severe) GO	<p>Patients with dysthyroid optic neuropathy and/or corneal breakdown</p>

# Hastalık Ciddiyeti- Yaşam kalitesine etki- EUGOGO

- **1. Görmeyi tehdit eden TGH:** Distiroid optik nöropati ve/veya kornea zedelenmesi **ACİL GİRİŞİM GEREKİR**
- **2. Orta-Ciddi TGH:** Görme tehditi olmayan ama günlük yaşamına immünsüpresyon (aktif hastalık) veya cerrahi girişim risklerini göze almaya yetecek günlük yaşam etkisi olan göz hastalığı
- Genellikle bir ya da ikisi bulunur kapak retraksiyonu  $>2$  mm, orta-ciddi yumuşak doku tutulumu, ekzoftalmus irak ve cinsiyete göre normalin  $> 3$  mm üstünde olması veya sürekli diplopi
- ***Türkiye'de üst sınır 18mm***



- KAS incele,
- Göz kapağı retraksiyonu, ödem? Propotosis?
- Semptomlar ne zamandır var artıyor mu?
- Kum kaçmış gibi his, sulanma, ağrı basınç hissi
- İnflamasyon var mı, eritem, kırmızılık, kemozis
- Fotofobi, diplopi, renkli görme, görme keskinliği, görme alanı
- 1-3 ayda bir kontrol tedavi seyrini incele



From Bhatti MT, Dutton JJ. Thyroid eye disease: therapy in the active phase. *J Neuro-ophthalmol.* 2014;34(2):186-197. doi:10.1097/WNO.000000000000128. © 2014, Wolters Kluwer Health. Adapted with permission from the North American Neuro-Ophthalmology Society.

# Hafif TGH

- Ötiroidizmin sağlanması
- Sigaradan uzak kalmak
- Semptomlara yönelik tedaviler
- Kornea korunması (yapay göz yaşı, merhemler, göz kapaklarını bantlama), güneş gözlüğü, yatak başının kaldırılması
- Diplopi için prizmalar veya göz bandı
- Selenyum, 100 mcg günde iki kez (Hafif aktif ise)



## Antitiroid ajan ön planda İatrojenik hipotiroididen kaçın

### GENEL ÖNERİLER

- Sigarayı bıraktır
- Tiroid disfonksiyonu tx et
- Risk faktörleri (aktif GO, sigara, yüksek TSH-reseptör antikoru düzeyi, var ise, stabil olmayan/ciddi hipertiroidizm) var ise Tiroid Göz Kliniğine sevk et
- Göz kuruluğu var mı incele

### TEDAVİ

- Lokal tedaviler :yapay gözyaşı (göz kuruluğu), oftalmik jel-geceleri kornea koru
- Sistemik ek tedavi: selenyum takviyesi koyma 6 ay AÇ

- Aktif GO'de düşük doz immün-modülatör ajan vermeyi TARTIŞ
- İnaktif GO'de rehabilitatif cerrahi TARTIŞ
- Endokrinoloji, Göz ve Hasta ortak karar

Yaşam kalitesi ileri  
düzeyde etkilenmiş ise



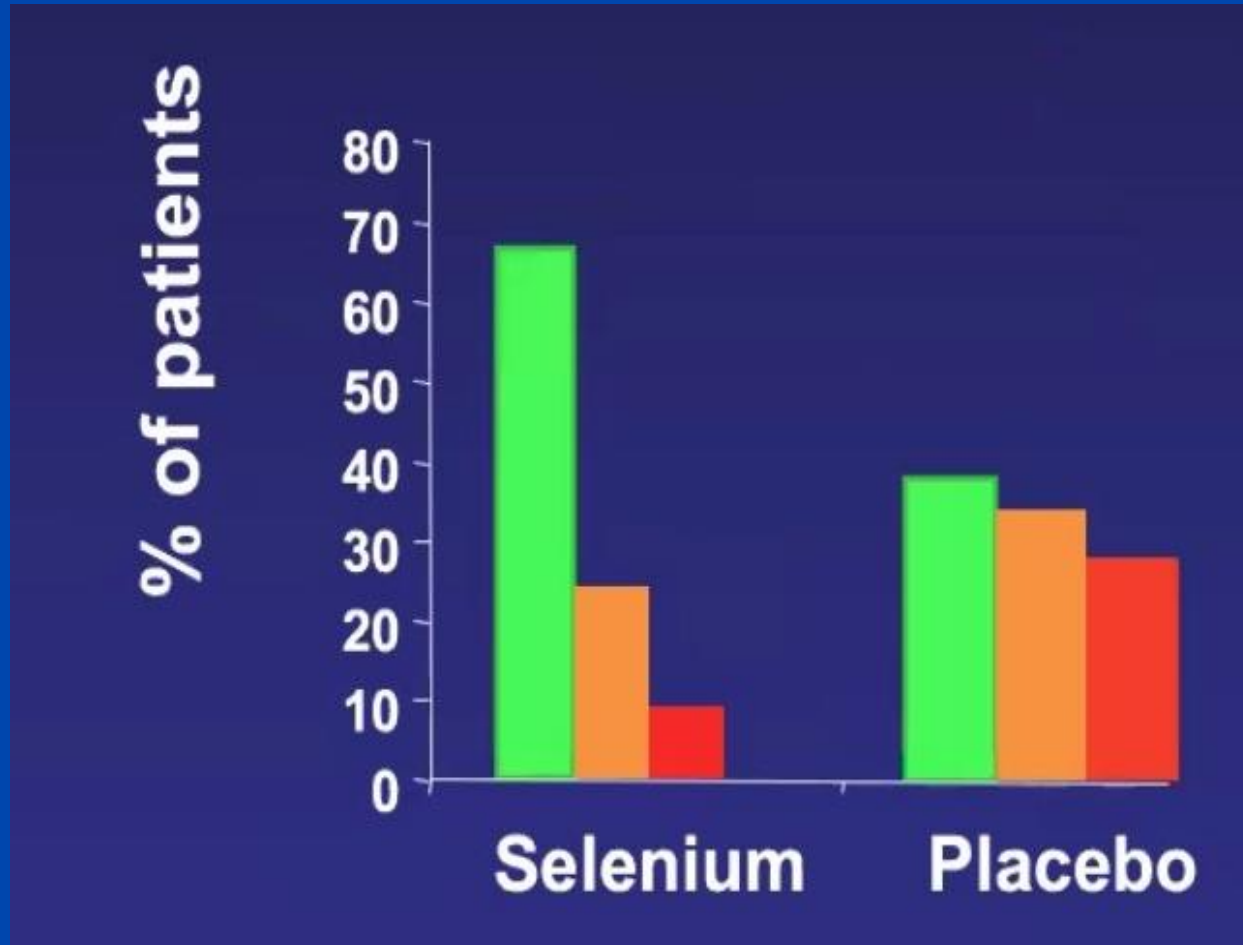
# HAFİF AKTİF TGH (GO) Tedavisi

- Tabacco
- Euthyroidism
- Artificial tears
- RAI 'den kaç
- Selenyum





# Selenyum 12 ay



# Statin kullanımı

- Retrospektif data
- Antiinflamasyon
- Adipogenez inhibisyonu
- Statin kullanımı yeni tanı Graves' hastalarında TGH oluşum insidansını azaltmıştır

Nilsson A, Tsoumani K, Planck T 2021 Statins decrease the risk of orbitopathy in newly diagnosed patients with Graves disease. J Clin Endocrinol Metab **106:1325–1332.**



## Orta-ciddi TGH

- IV steroidler
- Oral steroidler (eski rejim)
- 2 randomize kontrollü çalışma IV steroid > oral steroid ve daha az YE
- Kahaly :70 ciddi ve aktif GO; 12 hafta
- IV steroidler (total doz =4.5 g) % 75 cevap
- Oral steroidler (total doz =4 g) % 51 cevap



## Geleneksel Rejim :

- Metilprednizolon

IV 500 mg/hafta 6 hafta, sonra

IV 250 mg/hafta 6 hafta

## Başlamadan önce

- Yakın zamanda hepatiti veya KC yetmezliğini ekarte etmek için bazal Lab testleri
- Aylık ayrıntılı metabolik panel yapılmalı
- Bifosfonatlar ile kemik profilaksisi ,PPI ile GI korumak



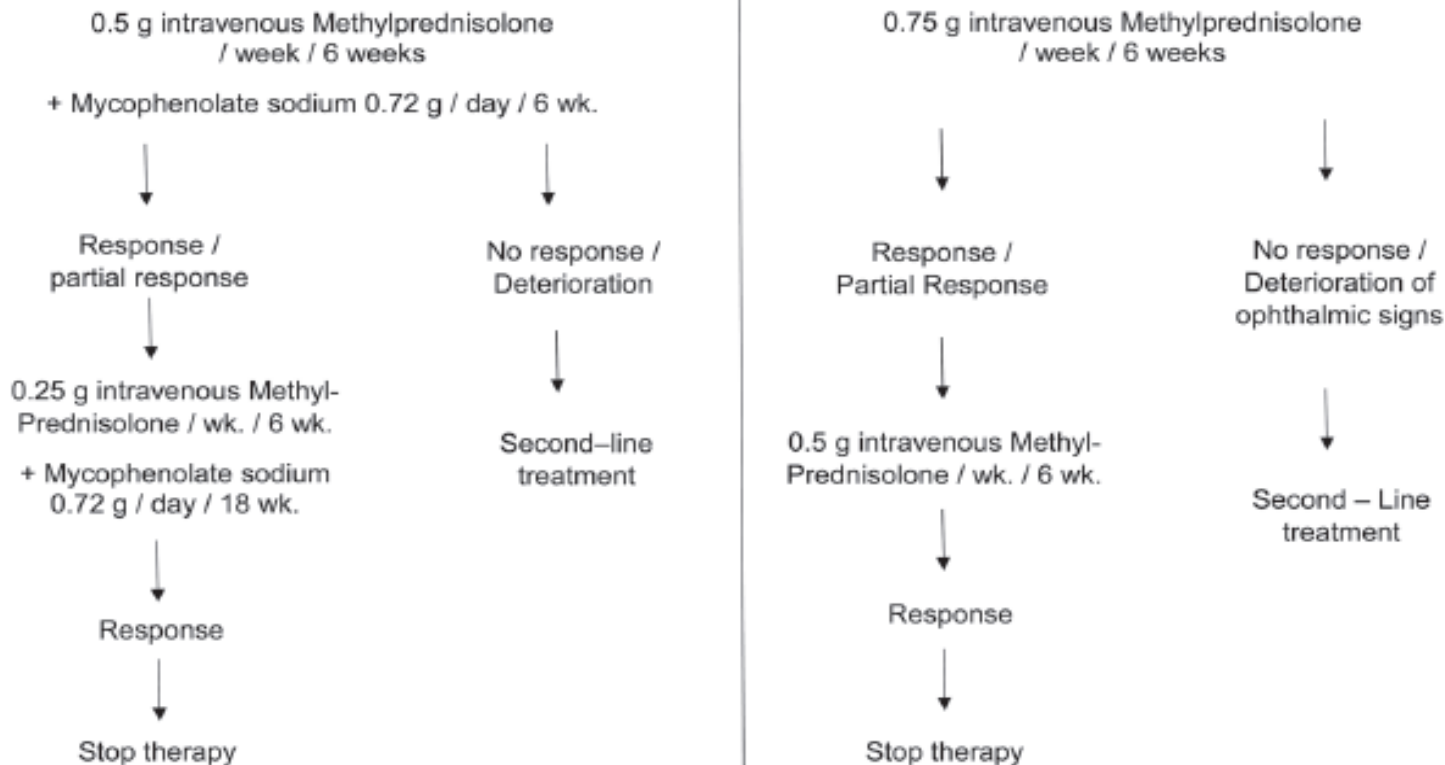


- Geçmişte refrakter hastalığı olanlarda tekrarlayan steroidler + orbita RT, siklosporin, rituksimab (anti-CD20 antikoru) kullanılırdı.
- Oral steroidler ve RT daha etkili saptandı
- IV steroidler ve RT etkisi daha mı iyi ?
- Rituksimab 2 randomize çalışma birinde yanıt + birinde negatif (cevap olan çalışmada 4.5 ayda US çalışmasında ise 11.2 ayda)
- IV steroid +MMF 24 hft % 53'ten %71 çıkıyor cevap

## 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



0.5 gram IV  
Metilprednizolon  
/hafta/ 6 hafta  
+  
Mycofenolat  
sodyum 0.72 g  
/gün /6 hafta

Cevap veya  
kısmi cevap



0.25 gram IV  
Metilprednizolon /hafta/ 6  
hafta  
+  
Mycofenolat sodyum 0.72 g  
/gün /6 hafta

cevap



Tedavi  
durdur

Cevap yok/ veya  
kötüleşme

İkinci basamak  
tedaviler

0.75 gram IV  
Metilprednizolon  
/hafta/ 6 hafta

Cevap veya  
kısmi cevap



0.5 gram IV  
Metilprednizolon  
/hafta/ 6 hafta

cevap

Tedavi  
durdur

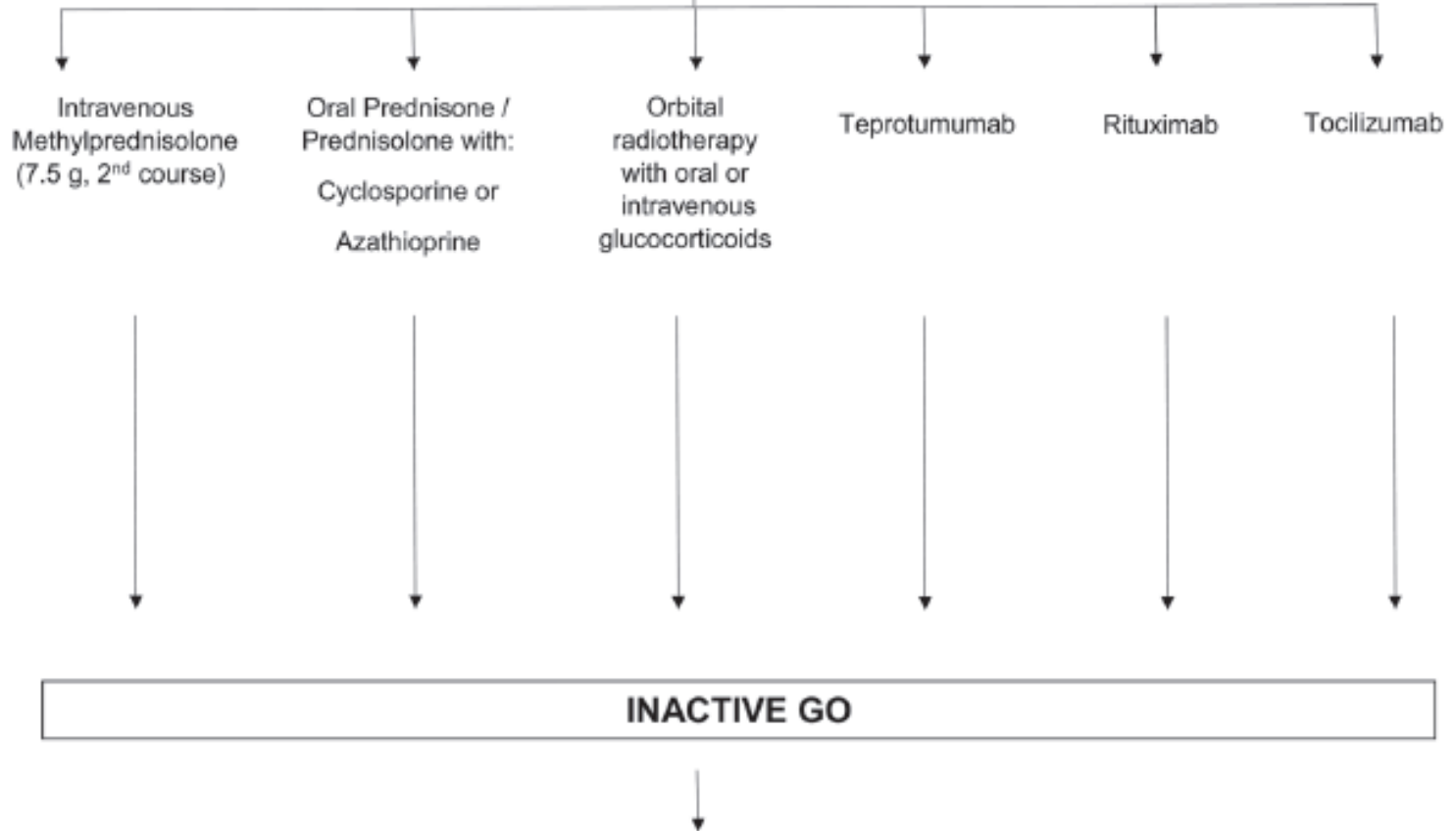
Cevap yok/ veya  
kötüleşme

İkinci basamak  
tedaviler

## MODERATE-TO-SEVERE AND ACTIVE GO SECOND – LINE TREATMENTS

### 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



Rehabilitative surgery (orbital decompression, squint / lid surgery) as needed or required by the patient





# TEPROTUMUMAB (IGF-1 res. antagonisti)

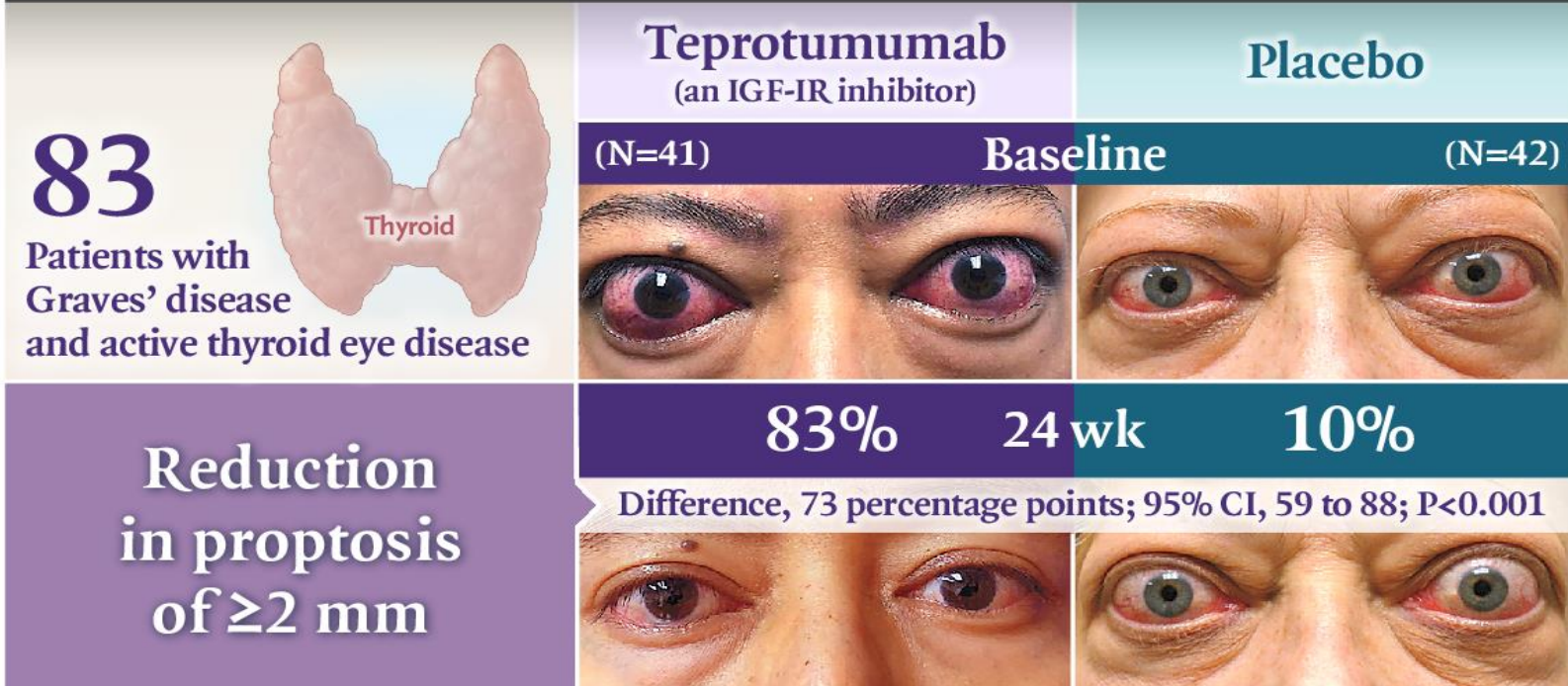
- Monoklonal blokan antikor IGF-1 reseptörünün ekstraselüler dış kısmına bağlanır
- IGF-1 tiotropin reseptörü ile uyarı kompleksi oluşturur ve transaktivasyon olur
- Multimerizasyonlu çiftkör plasebo kontrollü çalışmada 88 hasta üç haftada bir teprotumumab infüzyonu ve plasebo grubuna randomize edildi.
- 24 haftada %69 cevap T grubunda
- %20 plasebo grubunda
- Cevap:KAS en az iki puan azalma, proptozisde  $\geq 2$  mm azalma





# Teprotumumab for Thyroid Eye Disease

MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PHASE 3 TRIAL



R.S. Douglas et al. 10.1056/NEJMoa1910434

Copyright © 2020 Massachusetts Medical Society

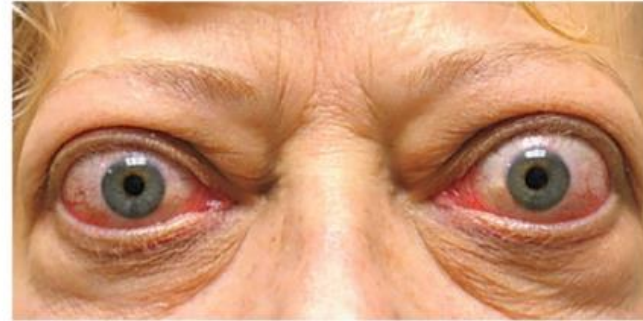


**A Clinical Photographs of a Patient in the Placebo Group**

**Baseline**



**24 Wk after Initial Dose**



**B Clinical Photographs of a Patient in the Teprotumumab Group**

**Baseline**

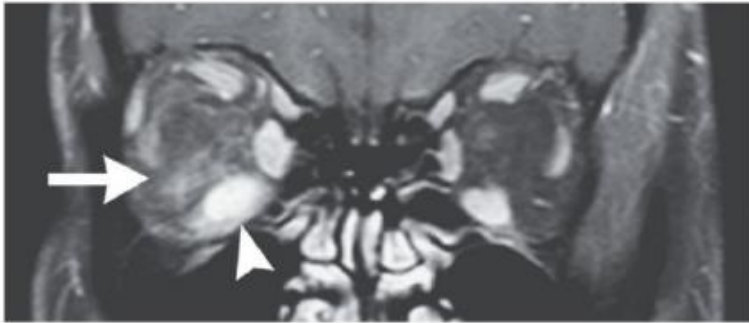


**24 Wk after Initial Dose**

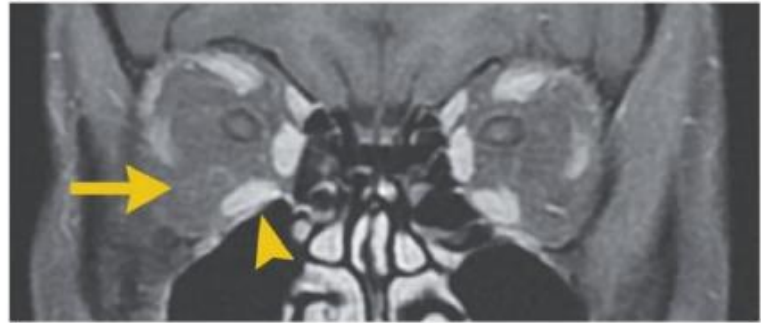


### C MRIs from a Patient in the Teprotumumab Group

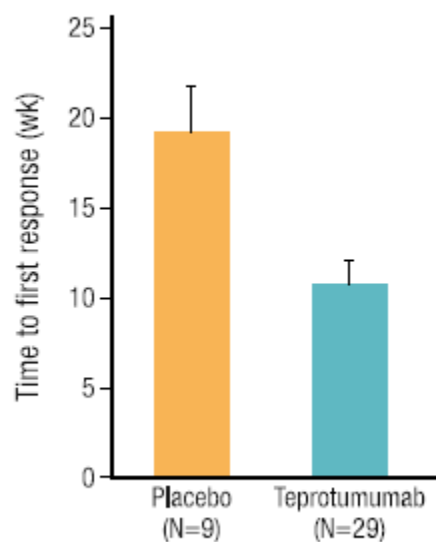
Baseline



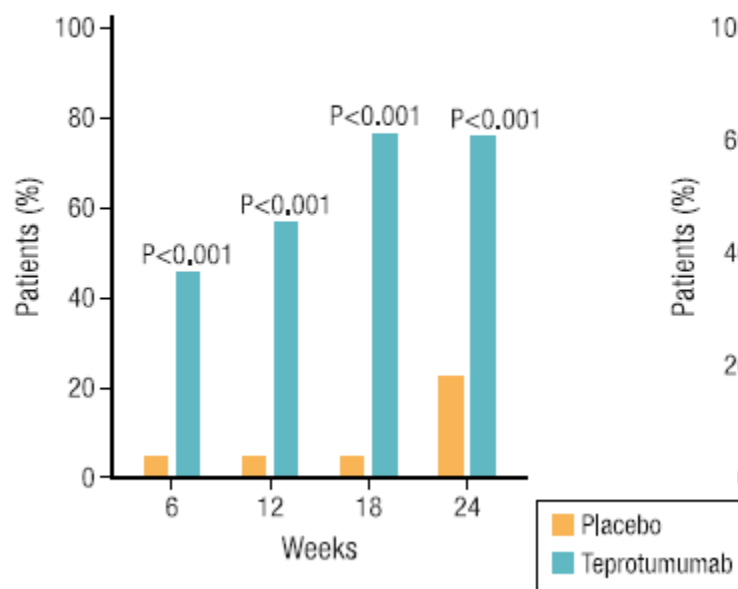
24 Wk after Initial Dose



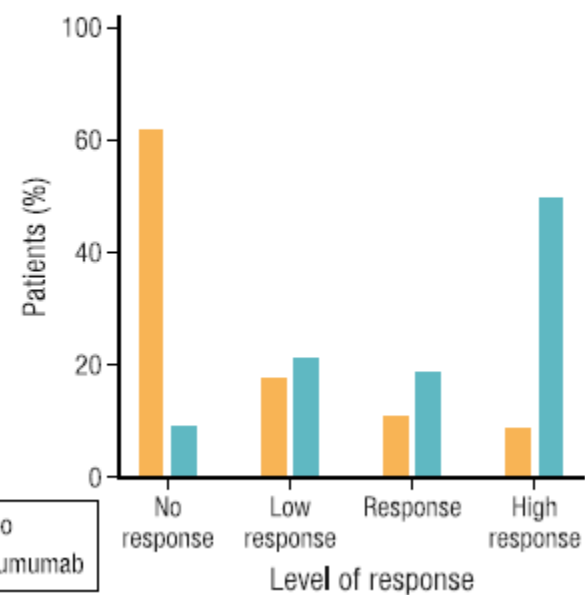
**(b) Onset of response**

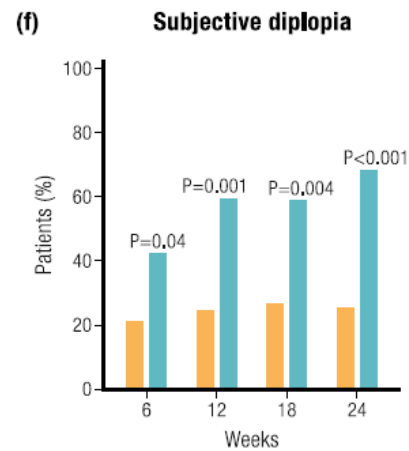
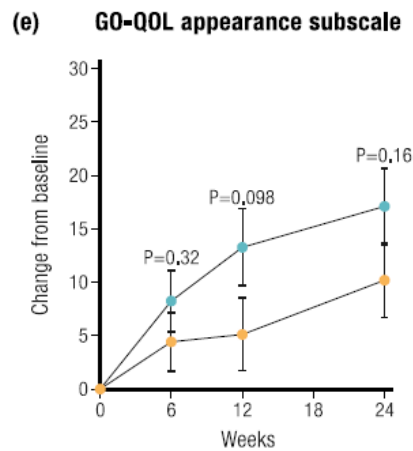
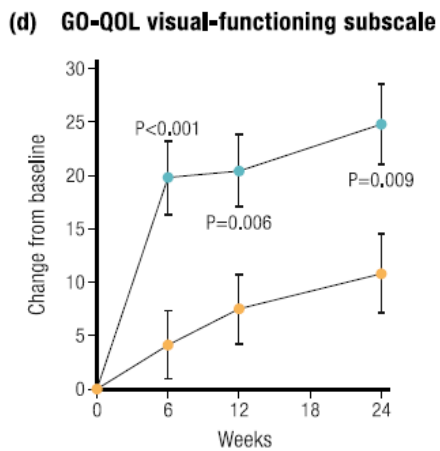
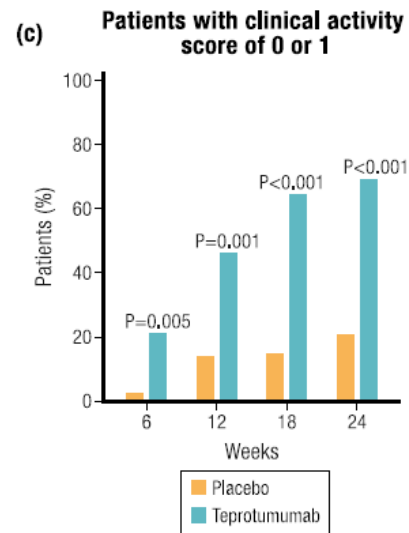
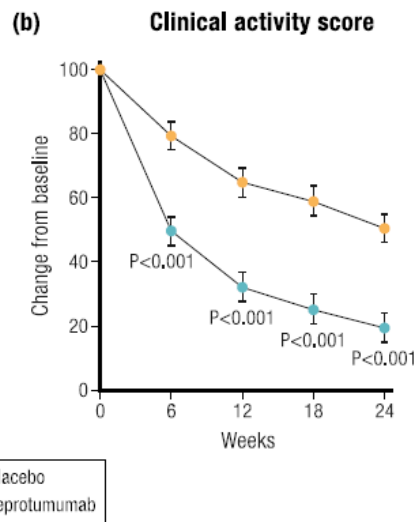
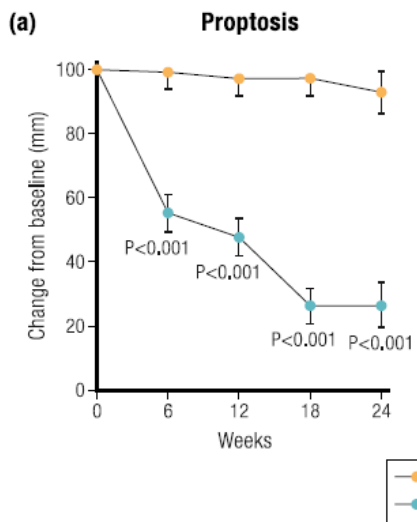


**(c) Time course**



**(d) Graded response at week 24**





# Evaluation the short-term and long-term aggregate response to teprotumumab from the two trials, focusing on proptosis and diplopia.

Phase 2 *THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE* 2017

ORIGINAL ARTICLE

## Teprotumumab for Thyroid-Associated Ophthalmopathy

Terry J. Smith, M.D., George J. Kahaly, M.D., Ph.D., Daniel G. Ezra, M.D., James C. Fleming, M.D., Roger A. Dailey, M.D., Rosa A. Tang, M.D., Gerald J. Harris, M.D., Alessandro Antonelli, M.D., Mario Salvi, M.D., Robert A. Goldberg, M.D., James W. Gigantelli, M.D., Steven M. Couch, M.D., Erin M. Shriver, M.D., Brent R. Hayek, M.D., Eric M. Hink, M.D., Richard M. Woodward, Ph.D., Kathleen Gabriel, R.N., Guido Magni, M.D., Ph.D.,

Phase 3 *THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE* 2020

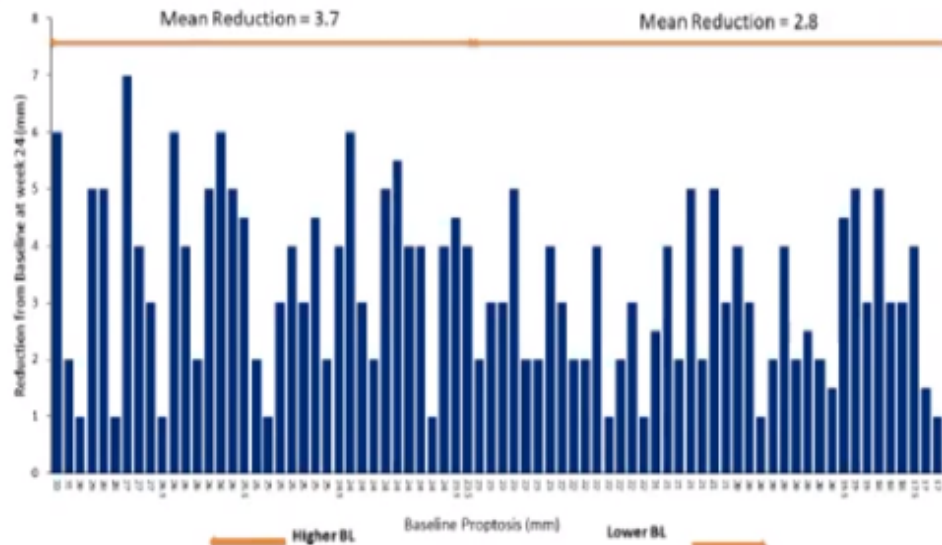
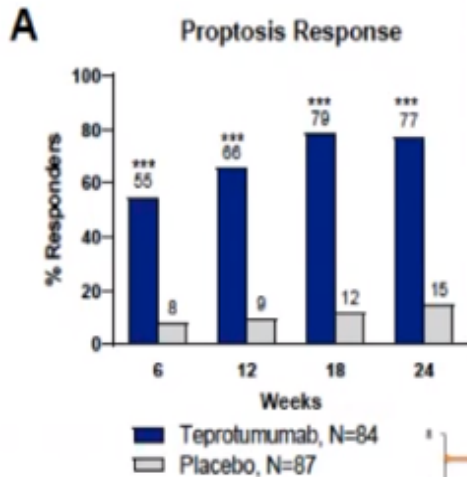
ORIGINAL ARTICLE

## Teprotumumab for the Treatment of Active Thyroid Eye Disease

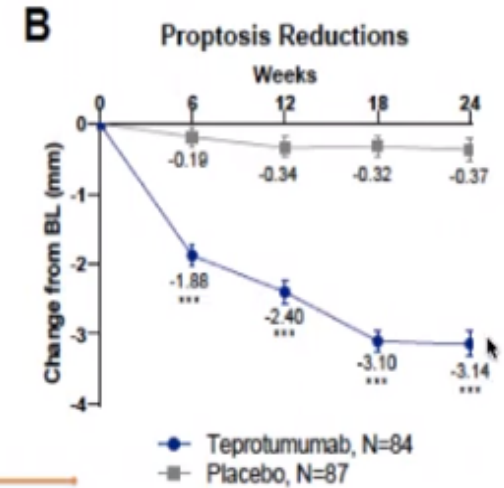
R.S. Douglas, G.J. Kahaly, A. Patel, S. Sile, E.H.Z. Thompson, R. Perdok, J.C. Fleming, B.T. Fowler, C. Marcocci, M. Marinò, A. Antonelli, R. Dailey, G.J. Harris, A. Eckstein, J. Schiffman, R. Tang, C. Nelson, M. Salvi, S. Wester, L.W. Sherman, T. Verrill, D.J. Holt, and T.J. Smith



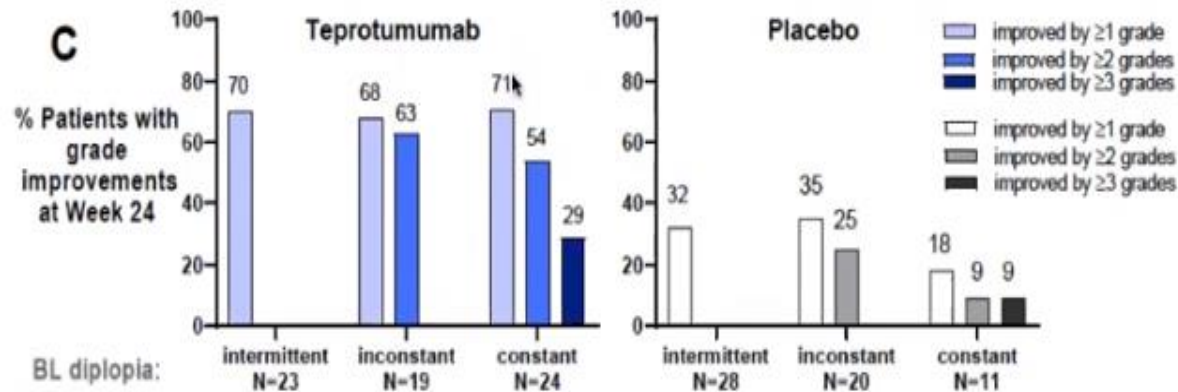
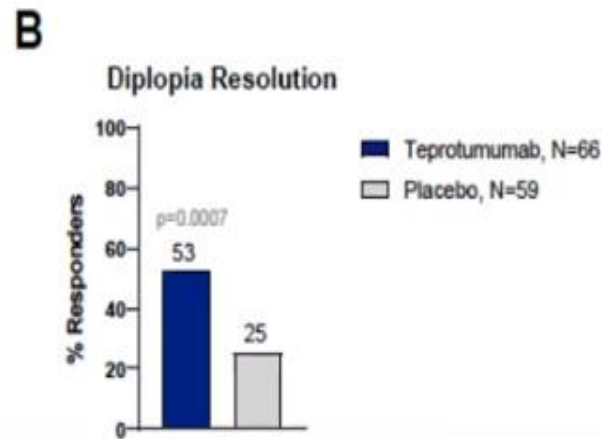
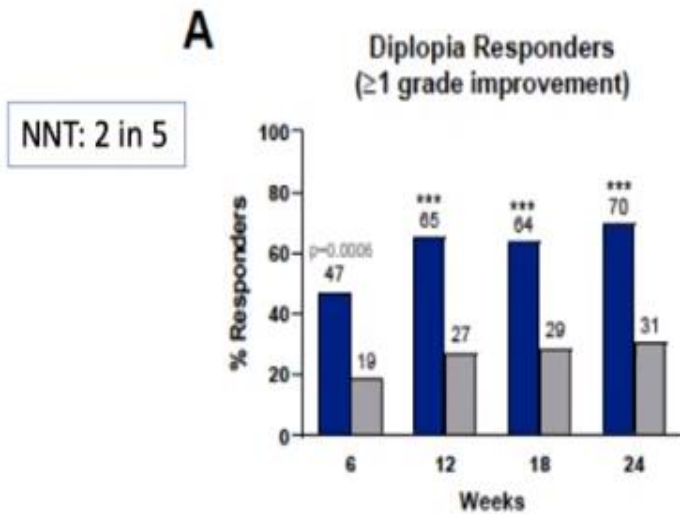
# Results: Primary Outcome- Proptosis



NNT: 1 in 6

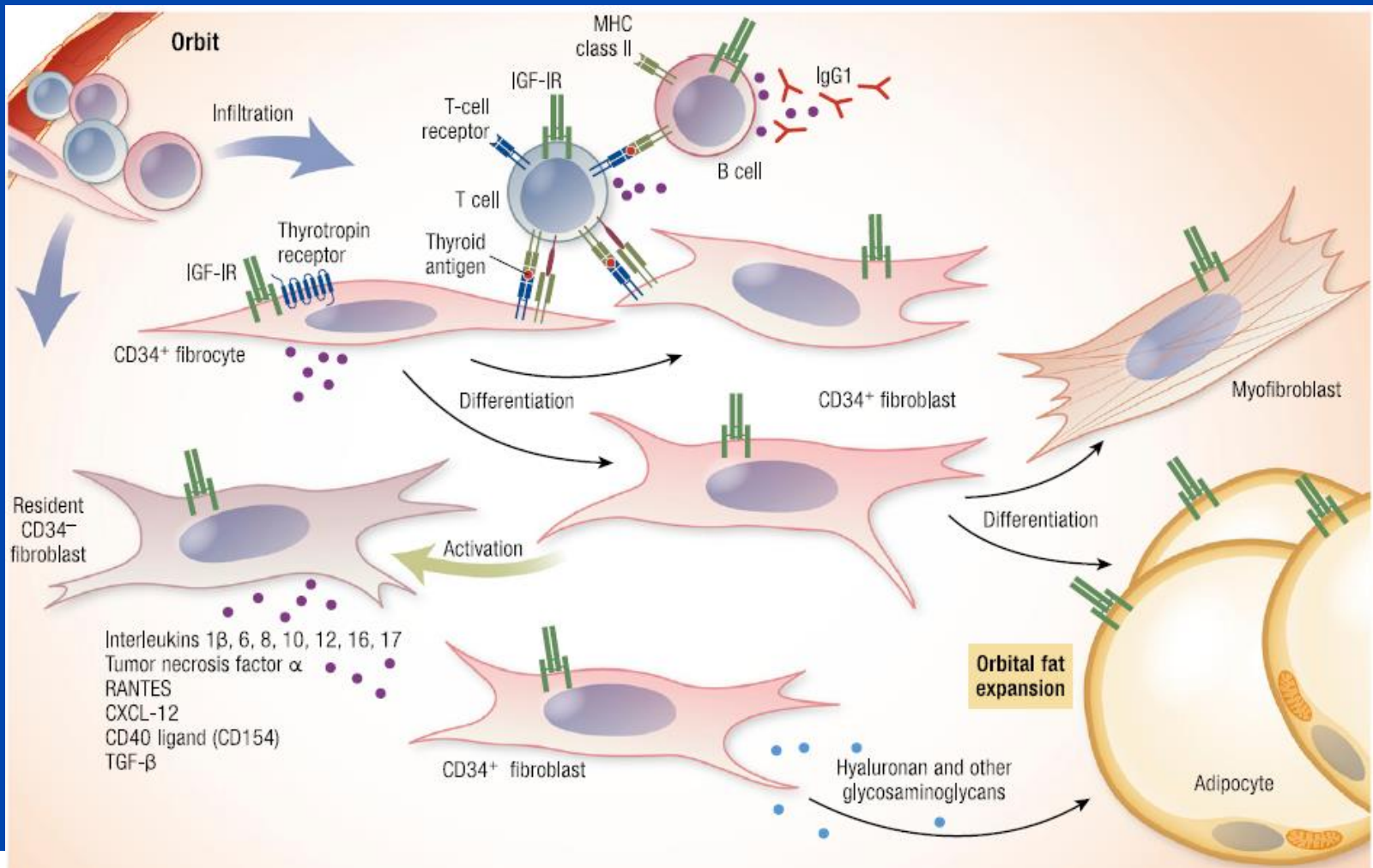


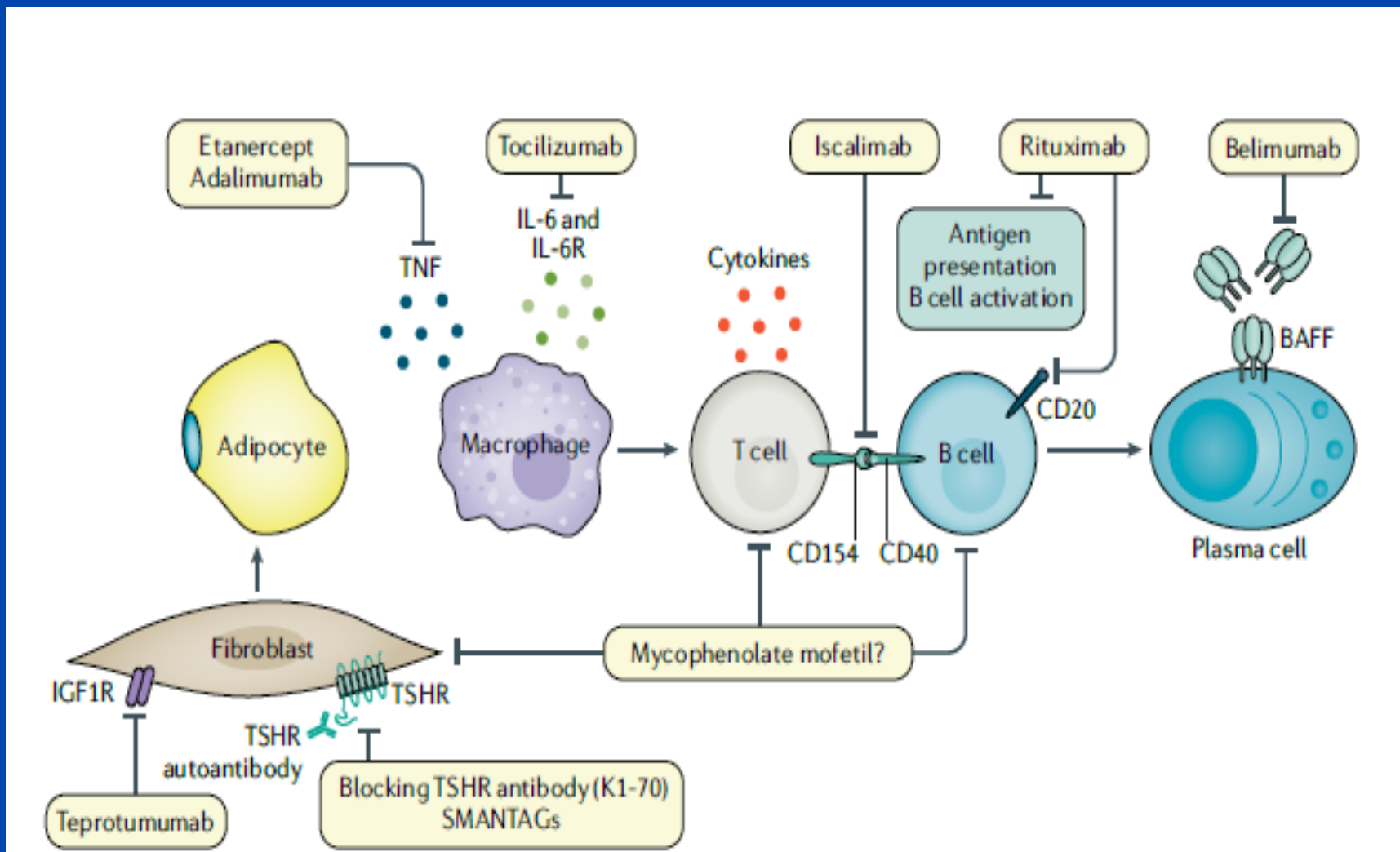
# Results: Secondary Outcome- Diplopia



Treatment difference significant only for constant diplopia (47%, p=0.0061)







### Optic Nerve

- ✓ Color perception
- ✓ Visual acuity
- ✓ RAPD
- ✓ Optic disc
- ✓ Orbital imaging

### Cornea

- ✓ Lagophthalmos
- ✓ Ophthalmology exam with fluorescein to assess for breakdown

**NEEDS URGENT INTERVENTION**  
(Pulse high dose steroids or orbital decompression)



**URGENT referral to  
ophthalmology**

**Table 2.** Summary of biologic therapies for TED.

Small Molecule Therapies	Target	Dosing	Findings	Side Effects
Rituximab	CD20	Two infusions of 1000 mg each two weeks apart	Mixed results in improvement of clinical activity score (CAS), proptosis, and motility <sup>65,66</sup>	Exacerbation of inflammatory bowel disease, arthralgias, hypotension
Adalimumab	TNF- $\alpha$	Subcutaneous injections of initial 80 mg dose, then biweekly 40 mg doses for a total of 10 weeks	6/10 showed decrease in inflammation, no changes in proptosis or extraocular motility <sup>67</sup>	Sepsis (1/10)
Infliximab	TNF- $\alpha$	Infusions at 5 mg/kg each dose over 2 h	Case reports showed improvement in visual acuity and CAS after 1 dose and complete resolution in three cases after 3 doses <sup>68,69</sup>	Infections, malignancies (especially lymphoma), drug-induced lupus
Tocilizumab	IL-6	Three infusions at 8 mg/kg given every 4 weeks	93% with $\geq 2$ -point improvement in CAS, mean proptosis reduction of 1.5 mm, no change in diplopia <sup>70</sup>	High recurrence rate, transaminitis, pyelonephritis
Teprotumumab	IGF-1R	Initial infusion at 10 mg/kg, followed by seven infusions at 20 mg/kg given every 3 weeks	Reduced proptosis in 79–83% of patients, improved CAS in 69%, reduced diplopia in 68% <sup>71,72</sup>	Most common: muscle spasms fatigue, nausea, diarrhea, hyperglycemia, hearing impairment, and alopecia. 5–12% with serious adverse events requiring early withdrawal.

# SORU -1

- 34 yaşında kadın son 2 aydır gözde kızarıklı, göz arkasında ağrı ve şişlik şikayetleri ile başvuruyor. Ara sıra çarpıntı dışında başka bir semptom tariflemiyor.
- Günde bir paket sigara kullanım öyküsü var.
- Göz muayenesinde periorbital ödem, eritem, konjunktiva injeksiyonu, hareket ile retroorbital ağrı
- Hertel ölçümü sağda 22 mm solda 23 mm olarak ölçülüyor.



# En iyi tedavi seçeneđi hangisidir ?

- A. Acil cerrahi girişim
- B. Oral steroid tedavisi
- C. İntravenous steroid tedavisi
- D. Radyoterapi
- E. Rituksimab



## SORU-2

Graves orbitopatisi için risk faktörleri arasında yer alamayan hangisidir ?

A Yüksek TSHR antikor düzeyi

B Sigara

C Radyoaktif iyot tedavisi

D Travma

E Vitamin A düzeyi



## SORU -3

- Hastamız ilk etapta tedaviye iyi cevap verdiği halde dört ay sonra renkli görmede azalma ve bulanık görme şikayeti ile başvurdu
- Hastaya bu aşamada yaklaşımımız ne olmalı?

- A. Yüksek doz IV metilprednizon tedavisi
- B. Antitiroid doz ayarının yeniden yapılması
- C. Bir ay sonra kontrol
- D. Oral steroid tedavisi
- E. Radyoterapi



## SIGHT - THREATENING GO (Optic Neuropathy)

### General recommendations

- Immediate referral to thyroid-eye clinic
- Stop smoking
- Avoid radioactive iodine treatment
- Stabilize thyroid dysfunction with antithyroid drugs
- Avoid iatrogenic hypothyroidism in treating patients with GD/GO

### Specific Management

Intravenous methylprednisolone (0.5 – 1 gram, as single dose repeated on three consecutive or alternate days)

Daily monitoring of ophthalmic parameters

After one week, evaluation if therapy can be continued

Yes

Further with intravenous methylprednisolone as in week one

Response

0.5 g intravenous methylprednisolone 1x / wk. (cumulative dose <8 g / cycle)

Partial response

Urgent orbital decompression surgery (Imaging recommended)

No response and/or deterioration of ophthalmic signs



**0.5- 1 gram IV  
Metilprednizolon  
üç gün üstüste  
veya ardışık günler**

Günlük izlem,  
oftalmik  
parametreler

**Bir hafta sonra değerlendir**

Evet

**İlk haftaki tedaviyi  
tekrarla**

cevap

Cevap yok/ veya  
kötüleşme

Parsiyel  
cevap

**Dekompresyon cerrahisi**

**0.5 gram IV  
Metilprednizolon  
/hafta/  
Siklusta 8 gramı  
geçmeyecek**

# Ağır Oftalmopati - Distiroid Optik Nöropati

## Geleneksel kitabı bilgi

- IV metilprednizolon 1 gr X 3 gün/hafta : X 2 hafta, düzelme yoksa cerrahi
- Cerrahi dekompresyon

# Optik nöropati- Öneri

- IV 500 mg her gün 3 gün
- Görmede düzelme yok ise dekompresyon cerrahisi
- Ardından 500 mg IV /hafta 6 hafta
- Ardından 250 mg IV /hafta 6 hafta



**Aktif TGH olan bir hasta puls steroid tedavisinden fayda görmez ise bir sonraki tedavi basamağı ne olmalıdır ?**

- A. Orbita RT + IV steroid tedavisi
- B. Toklizumab
- C. Steroid tedavisinin yanıtını 2 ay daha beklemek
- D. Rituksimab tedavisi
- E. Teprotumumab





- 1 yıl sonra devam ediyor
- Tx zormcevap veren proptozis ve diplopi düzeliyor
- Cevap sigara kullanımı hastalık süresi cinsiyet ve yaştan bağımsız
- Yaşam tarzında orta-ileri düzelme
- YE az
- Az hasta 72 hafta izlenmiş



# Oral prednizon/prednizolon profilaksisi

- (RAI)-tedavisi progresyon riski veya GO gelişme riski olan hastalarda (sigara, ciddi/stabil olmayan hipertiroidi, yüksek serum TSH res antikoru)
- Yüksek risk: 0.3–0.5 mg/kg başlama dozu, sonra azaltarak üç ayda kesilir
- Düşük risk: 0.1–0.2 mg/kg, başla azaltarak 6 haftada kes
- Uzun süreli ve stabil inaktif GO eğer risk faktörleri yoksa özellikle sigara TSH res antikoru yüksek değil ise RAI öncesi profilaksi verilmeyebilir.
- POST RAI kontrolsüz hipotiroidizmden kaçın



- IV glukokortikoidler < 8 gram /siklus
- son zamanlarda ciddi viral hepatit
- KC yetmezliđi
- KV morbidite, Kontrolsüz DM/HT
- Üçüncü basamak tedavisi

