

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Lebensqualität unter Teprotumumab bei Patienten mit endokriner Orbitopathie

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der  
Medizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Tina Reepschläger  
aus Delmenhorst

Mainz, 2023

Tag der Promotion:

27.07.2023

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>- 9 -</b>
1.1	Zielsetzung.....	- 11 -
<b>2</b>	<b>Literaturdiskussion</b> .....	<b>- 12 -</b>
2.1	Lebensqualität.....	- 12 -
2.1.1	Lebensqualität bei endokriner Orbitopathie.....	- 12 -
2.1.2	Erfassung der Lebensqualität bei Patienten mit EO.....	- 15 -
2.2	Endokrine Orbitopathie .....	- 16 -
2.2.1	Epidemiologie der EO.....	- 16 -
2.2.2	Pathogenese der EO .....	- 17 -
2.2.3	Symptome und Diagnostik der EO .....	- 19 -
2.2.4	Therapie der EO .....	- 21 -
<b>3</b>	<b>Material und Methoden</b> .....	<b>- 24 -</b>
3.1	Das Patientenkollektiv.....	- 25 -
3.2	Untersuchungsmethoden und Datenerhebung .....	- 26 -
3.2.1	Krankheitsspezifischer Fragebogen- GO-QoL .....	- 26 -
3.2.2	Ophthalmologische Untersuchung .....	- 29 -
3.3	Statistische Auswertung der Daten .....	- 30 -
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>- 32 -</b>
4.1	Demographische Daten .....	- 32 -
4.2	Darstellung der Lebensqualität .....	- 33 -
4.2.1	Verlauf Erstuntersuchung (Woche 0) - Ende der Therapie (Woche 24).... .....	- 34 -
4.2.2	Verlauf Erstuntersuchung (Woche 0) - Ender der Nachbeobachtung (Woche 48).....	- 35 -
4.2.3	Verlauf Erstuntersuchung (Woche 0) - Ende der Therapie (Woche 24) - Ende der Nachbeobachtung (Woche 48).....	- 36 -
4.2.4	Überblick der Ergebnisse Verlauf des GO-QoL Gesamt-Scores.....	- 36 -
4.3	Darstellung der Lebensqualität im Verlauf – GO-QoL- Visual Functioning- Score, Appearance-Score und Gesamt-Score .....	- 37 -

4.3.1	Verlauf des GO-QoL-Visual Functioning-Scores.....	- 37 -
4.3.2	Verlauf des GO-QoL-Appearance-Scores.....	- 39 -
4.3.3	Verlauf des GO-QoL-Gesamt-Scores.....	- 41 -
4.3.4	Verlauf der Lebensqualität als Übersicht Visual Functioning, Appearance und Gesamt-Score.....	- 43 -
4.3.5	Überblick der Ergebnisse von Kapitel 4.3.....	- 43 -
4.4	Zusammenhänge zwischen der Lebensqualität und dem Exophthalmus.....	- 45 -
4.4.1	GO-QoL-Visual Functioning-Score.....	- 45 -
4.4.2	GO-QoL-Appearance-Score.....	- 46 -
4.4.3	GO-QoL-Gesamt-Score.....	- 47 -
4.5	Zusammenhang von Änderungen der krankheitsspezifischen Lebensqualität mit der Entwicklung des Exophthalmus.....	- 48 -
4.5.1	GO-QoL-Visual Functioning-Score.....	- 49 -
4.5.2	GO-QoL-Appearance-Score.....	- 50 -
4.5.3	GO-QoL-Gesamt-Score.....	- 51 -
4.5.4	Überblick der Ergebnisse Zusammenhänge zwischen GO-QoL und Exophthalmus.....	- 52 -
4.6	Zusammenhänge zwischen der krankheitsspezifischen Lebensqualität und der klinischen Aktivität.....	- 53 -
4.6.1	GO-QoL-Visual Functioning-Score.....	- 53 -
4.6.2	GO-QoL-Appearance-Score.....	- 54 -
4.6.3	GO-QoL-Gesamt-Score.....	- 55 -
4.7	Zusammenhang von Änderungen der krankheitsspezifischen Lebensqualität mit der klinischen Aktivität.....	- 56 -
4.7.1	GO-QoL-Visual Functioning-Score.....	- 56 -
4.7.2	GO-QoL-Appearance-Score.....	- 57 -
4.7.3	GO-QoL-Gesamt-Score.....	- 58 -
4.7.4	Überblick der Ergebnisse Zusammenhänge zwischen GO-QoL und CAS.....	- 59 -

4.8	Multivariate lineare Regressionsanalyse.....	- 60 -
4.8.1	Multivariate Analyse mit GO-QoL-Visual Functioning-Score als abhängige Variable und CAS, Exophthalmus als abhängige Variable .....	- 60 -
4.8.2	Multivariate Analyse mit GO-QoL-Appearance-Score als abhängige Variable und CAS, Exophthalmus als abhängige Variable .....	- 61 -
4.8.3	Multivariate Analyse mit GO-QoL-Gesamt-Score als abhängige Variable und CAS, Exophthalmus als abhängige Variable. ....	- 62 -
4.8.4	Überblick der Ergebnisse der multivariaten linearen Regressionsanalyse .....	- 62 -
<b>5</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>- 63 -</b>
5.1	Veränderung der Lebensqualität unter Teprotumumab anhand des GO-QoL Fragebogens.....	- 63 -
5.2	Veränderung der Lebensqualität unter verschiedenen Therapien .....	- 67 -
5.3	Untersuchung einer Korrelation zwischen Lebensqualität und Exophthalmus/CAS.....	- 80 -
5.3.1	Korrelation zwischen GO-QoL und Exophthalmus .....	- 81 -
5.3.2	Korrelation zwischen GO-QoL und CAS .....	- 82 -
5.4	Limitationen der Untersuchung und Ausblick für weitere Studien.....	- 83 -
5.5	Schlussfolgerung.....	- 85 -
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>- 87 -</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>- 89 -</b>
<b>8</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>V</b>
8.1	GO-QoL-Fragebogen .....	V
8.2	Ophthalmologische Befunderhebung.....	VI
<b>9</b>	<b>Danksagung</b> .....	<b>VII</b>
<b>10</b>	<b>Tabellarischer Lebenslauf</b> .....	<b>VIII</b>

## **Abkürzungsverzeichnis**

AP	Appearance (Selbstwahrnehmung)
APP	As-Per-Protocol
bzw.	beziehungsweise
CAS	Clinical Activity Score (klinischer Aktivitätsscore)
EO	Endokrine Orbitopathie
EUGOGO	European Group On Graves' Orbitopathy
GAG	Glykosamonooglykan
ggf.	gegebenfalls
GO	Graves' Orbitopathy (englischer Ausdruck für endokrine Orbitopathie)
GO-QoL	Graves' Orbitopathy Quality of Life questionnaire- krankheitsspezifischer Fragebogen zur Lebensqualität bei endokriner Orbitopathie
HLQL	Health-related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
ITT	Intention-To-Treat
i.v.	intravenös
IGF-1	Insulin-like growth factor-1
IGF-1-R	Insulin-like growth factor-1 Rezeptor
M. Basedow	Morbus Basedow
MCID	minimal clinically important difference
MRT	Magnetresonanztherapie
NF- $\kappa$ B	nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells (nukleärer Faktor, der an den Promoter freier Kappa-Ketten aktivierter B-Zellen bindet)
p.o.	per os
QoL	Quality of Life (Lebensqualität)
TNF	Tumornekrosefaktor
TRAK	TSH-Rezeptor Antikörper
TSH	Thyreoid-stimulierendes Hormon / Thyreotropin
TSH-R	Thyreotropin-Rezeptor
TSI	TSH-Rezeptor stimulierenden Immunglobulinen
VF	Visual Functioning (Sehfunktion)
vgl.	vergleiche
WHO	World Health Organization

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	GO-QoL Abschnitt zur Sehfunktion (Visual functioning) .....	- 26 -
Tabelle 2:	GO-QoL Abschnitt Selbstwahrnehmung (Appearance) .....	- 27 -
Tabelle 3:	Klinischer Aktivitätsscore für die Aktivitätsbestimmung der EO .....	- 30 -
Tabelle 4:	Demographische Beschreibung des Patientenkollektivs. ....	- 32 -
Tabelle 5:	Änderung GO-QoL-Gesamt-Score von Woche 0 bis Woche 24. Deskriptive Statistik.....	- 34 -
Tabelle 6:	Änderung GO-QoL-Gesamt-Score von Woche 0 bis Woche 48. Deskriptive Statistik.....	- 35 -
Tabelle 7:	Verlauf des GO-QoL-Visual Functioning-Scores. Deskriptive Statistik.....	- 38 -
Tabelle 8:	Verlauf des GO-QoL-Visual Functioning-Scores ausgehend von der Erstuntersuchung. ....	- 38 -
Tabelle 9:	Verlauf des GO-QoL-Visual Functioning-Scores zwischen den Zeitpunkten. ....	- 38 -
Tabelle 10:	Verlauf des GO-QoL-Appearance-Scores. Deskriptive Statistik. ....	- 40 -
Tabelle 11:	Verlauf des GO-QoL-Appearance-Scores ausgehend von der Erstuntersuchung. ....	- 40 -
Tabelle 12:	Verlauf des GO-QoL-Appearance-Scores zwischen den Zeitpunkten .....	- 40 -
Tabelle 13:	Verlauf des GO-QoL-Gesamt-Scores. Deskriptive Statistik.....	- 42 -
Tabelle 14:	Verlauf des GO-QoL-Gesamt-Scores ausgehend von der Erstuntersuchung. ....	- 42 -
Tabelle 15:	Verlauf des GO-QoL-Gesamt-Scores zwischen den Zeitpunkten....	- 42 -
Tabelle 16:	Zusammenhang zwischen Visual Functioning-Score und Exophthalmus. ....	- 45 -
Tabelle 17:	Zusammenhang zwischen Appearance-Score und Exophthalmus..	- 46 -
Tabelle 18:	Zusammenhang zwischen Gesamt-Score und Exophthalmus. ....	- 47 -
Tabelle 19:	Zusammenhang zwischen der Differenz des Visual Functioning- Scores mit der Entwicklung eines Exophthalmus. ....	- 49 -
Tabelle 20:	Zusammenhang zwischen der Differenz des Appearance-Scores mit der Entwicklung des Exophthalmus. ....	- 50 -
Tabelle 21:	Zusammenhang zwischen der Differenz des Gesamt-Scores mit der Entwicklung des Exophthalmus. ....	- 51 -
Tabelle 22:	Zusammenhang zwischen Visual Functioning-Score und klinischer Aktivität.....	- 53 -
Tabelle 23:	Zusammenhang zwischen Appearance-Score und klinischer Aktivität.....	- 54 -
Tabelle 24:	Zusammenhang zwischen Gesamt-Score und klinischer Aktivität...	- 55 -
Tabelle 25:	Zusammenhang zwischen der Differenz des Visual Functioning- Scores mit der Änderung der klinischen Aktivität.....	- 56 -
Tabelle 26:	Zusammenhang zwischen der Differenz des Appearance-Scores mit der Änderung der klinischen Aktivität. ....	- 57 -
Tabelle 27:	Zusammenhang zwischen der Differenz des Gesamt-Scores mit der Änderung der klinischen Aktivität.....	- 58 -
Tabelle 28:	Modellzusammenfassung und ANOVA der multivariaten Analyse mit GO-QoL-Visual Functioning-Score als abhängige Variable und CAS, Exophthalmus als abhängige Variable .....	- 60 -
Tabelle 29:	Koeffizientenanalyse der multivariaten Analyse mit GO-QoL-Visual Functioning-Score als abhängige Variable und CAS, Exophthalmus als abhängige Variable.....	- 60 -

Tabelle 30:	Modellzusammenfassung und ANOVA der multivariaten Analyse mit GO-QoL-Appearance-Score als abhängige Variable und CAS, Exophthalmus als abhängige Variable.....	- 61 -
Tabelle 31:	Koeffizientenanalyse der multivariaten Analyse mit GO-QoL-Appearance-Score als abhängige Variable und CAS, Exophthalmus als abhängige Variable.....	- 61 -
Tabelle 32:	Modellzusammenfassung und ANOVA der multivariaten Analyse mit GO-QoL-Gesamt-Score als abhängige Variable und CAS, Exophthalmus als abhängige Variable.....	- 62 -
Tabelle 33:	Koeffizientenanalyse der multivariaten Analyse mit GO-QoL-Gesamt-Score als abhängige Variable und CAS, Exophthalmus als abhängige Variable .....	- 62 -
Tabelle 34:	GO-QoL bei unterschiedlicher Schwere der EO nach EUGOGO ....	- 67 -
Tabelle 35:	Veränderung der GO-QoL in absoluter Punktzahl unter verschiedenen Therapien bei aktiver EO .....	- 76 -
Tabelle 36:	Veränderung der GO-QoL in Prozentanzahl unter verschiedenen Therapien bei aktiver EO .....	- 78 -
Tabelle 37:	Veränderung der GO-QoL unter Radiotherapie und chirurgischen Interventionen .....	- 79 -



## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Karikatur zur Darstellung der Notwendigkeit der Einbeziehung von Patienten in die Beurteilung des Therapieerfolges. Übernommen von Wiersinga (28).....	- 14 -
Abbildung 2: Vergleich von dem Erscheinungsbild bei gesunder Orbita und endokriner Orbitopathie mit Lidretraktion, Inflammation, Ödeme und Exophthalmus. ....	- 19 -
Abbildung 3: Krankheitsspezifische Lebensqualität nach dem GO-QoL Flussdiagramm.....	- 28 -
Abbildung 4: Änderung GO-QoL-Gesamt-Score von Woche 0 bis Woche 24. Boxplots. ....	- 34 -
Abbildung 5: Änderung GO-QoL-Gesamt-Score von Woche 0 bis Woche 48. Boxplots. ....	- 35 -
Abbildung 6 a, b: Veränderung GO-QoL-Gesamt-Score als Verlaufsübersicht der Wochen 0, 24 und 48. Boxplots (a, links) und Liniendiagramm (b, rechts). ....	- 36 -
Abbildung 7 a, b: Verlauf des GO-QoL-Visual Functioning-Scores. Boxplots (a, links) und Liniendiagramm (b, rechts). ....	- 37 -
Abbildung 8 a, b: Verlauf des GO-QoL-Appearance-Scores. Boxplots (a, links) und Liniendiagramm (b, rechts). ....	- 39 -
Abbildung 9 a, b: Verlauf des GO-QoL-Gesamt-Scores. Boxplots (a, links) und Liniendiagramm (b, rechts). ....	- 41 -
Abbildung 10: Übersicht des Verlaufs von GO-QoL-Visual Functioning-Score, - Appearance-Score und -Gesamt-Score.....	- 43 -
Abbildung 11 a, b: Zusammenhang zwischen Visual Functioning-Score und Exophthalmus. Boxplots (a, links) und Streudiagramm (b, rechts)..	- 45 -
Abbildung 12 a, b: Zusammenhang zwischen Appearance-Score und Exophthalmus. Boxplots (a, links) und Streudiagramm (b, rechts)..	- 46 -
Abbildung 13 a, b: Zusammenhang zwischen Gesamt-Score und Exophthalmus. Boxplots (a, links) und Streudiagramm (b, rechts). ....	- 47 -
Abbildung 14: Änderungen des Visual Functioning-Scores in Abhängigkeit von der Entwicklung des Exophthalmus. Boxplots (a, links) und Streudiagramm (b, rechts). ....	- 49 -
Abbildung 15: Änderungen des Appearance-Scores in Abhängigkeit von der Entwicklung des Exophthalmus. Boxplots (a, links) und Streudiagramm (b, rechts). ....	- 50 -
Abbildung 16: Änderungen des Gesamt-Scores in Abhängigkeit von der Entwicklung des Exophthalmus. Boxplots (a, links) und Streudiagramm (b, rechts). ....	- 51 -
Abbildung 17: a, b: Zusammenhang zwischen Visual Functioning-Score und klinischer Aktivität. Boxplots (a, links) und Streudiagramm (b, rechts). ....	- 53 -
Abbildung 18: Zusammenhang zwischen Appearance-Score und klinischer Aktivität. Boxplots (a, links) und Streudiagramm (b, rechts). ....	- 54 -
Abbildung 19: Zusammenhang zwischen Gesamt-Score und klinischer Aktivität. Boxplots (a, links) und Streudiagramm (b, rechts). ....	- 55 -
Abbildung 20: Änderungen des Visual Functioning-Scores in Abhängigkeit von der Entwicklung der klinischen Aktivität. Boxplots (a, links) und Streudiagramm (b, rechts). ....	- 56 -

Abbildung 21: Änderungen des Appearance-Scores in Abhängigkeit von der Entwicklung der klinischen Aktivität. Boxplots (a, links) und Streudiagramm (b, rechts). .....	- 57 -
Abbildung 22: Änderungen des Gesamt-Scores in Abhängigkeit von der Entwicklung der klinischen Aktivität. Boxplots (a, links) und Streudiagramm (b, rechts). .....	- 58 -

## **Gender Disclaimer**

Im Interesse einer besseren Lesbarkeit wird in dieser wissenschaftlichen Arbeit nicht ausdrücklich in geschlechtsspezifischen Personenbezeichnungen differenziert. Die ggf. gewählte männliche Form schließt eine adäquate weibliche Form bzw. die ggf. gewählte weibliche Form schließt eine adäquate männliche Form gleichberechtigt mit ein.

## 1 Einleitung

Die Beurteilung der individuellen gesundheitspezifischen Lebensqualität gewinnt in der Medizin kontinuierlich an Bedeutung und findet bei der Bewertung von Therapien einen wichtigen Stellenwert. Die Definition des Gesundheitsbegriffs lässt sich nicht auf den körperlichen Zustand von Patienten beschränken, sondern muss multidimensional betrachtet werden. Gesundheit ist als eine Kombination aus klinischen Symptomen, individueller Lebensqualität und psychosozialem Wohlbefinden zu verstehen (1). Klinische Symptome diverser Erkrankungen zeigen einen negativen Effekt auf Alltagsfunktion und psychosoziales Wohlbefinden betroffener Patienten. Bei der endokrinen Orbitopathie (EO) führen ein Exophthalmus, Doppelbilder und Optikusneuropathie nicht nur zu funktioneller Beeinträchtigung, sondern auch zu einem entstellten Erscheinungsbild. Mit der Entwicklung des Graves' Orbitopathy Quality of Life (GO-QoL) Fragebogens im Jahre 1998 konnte die gesundheitspezifische Lebensqualität von an EO erkrankten Patienten erstmals konkretisiert werden. Die Ergebnisse zeigten eine deutlich herabgesetzte GO-QoL der Erkrankten (33). Dieses multidimensionale Zusammenspiel wird bei der gegenwärtigen Entwicklung neuer Therapiekonzepte berücksichtigt. Im Mittelpunkt steht vorrangig nicht eine Verlängerung der Lebenserwartung, sondern die gewonnene Lebensqualität als Ausdruck genereller Gesundheit und Alltagstauglichkeit (2).

Bei der EO handelt es sich um eine entzündliche Erkrankung der Augenhöhle, die häufig bei einer autoimmunen Schilddrüsenerkrankung auftritt. Die jährliche Inzidenz liegt zwischen 16/100 000 für weibliche Patienten, bzw. 3/100 000 bei männlichen Patienten. Die Patienten leiden zum einen an einer kosmetischen Entstellung wie Lidveränderungen oder einem Exophthalmus, zum anderen führt die EO zu funktionellen Beeinträchtigungen wie Bindehautreizungen, Hornhautepitheldefekten oder Augenmotilitätsstörungen, die zu Sehverschlechterungen führen können. Nottfälle stellen Hornhautulzerationen und eine Sehnervkompression dar, welche ein hohes Risiko für eine Erblindung aufweisen. Aufgrund der Gefahr eines Visusverlustes bedarf die EO engmaschiger Kontrollen und einer zeitnahen Behandlung. Empfehlungen für das therapeutische Vorgehen bei EO wurden von der European Group On Graves' Orbitopathy (EUGOGO) entwickelt (4, 5). Je nach Schweregrad der EO werden verschiedene Therapien empfohlen. Bei einer aktiven moderat-schweren EO weisen die aktuellen Behandlungsmöglichkeiten durch diverse Studien auf große Defizite hin. Ein manifester Kritikpunkt ist fortlaufend, dass die medikamentöse Therapie nicht

direkt die Pathogenese der EO adressiert, sondern sich auf eine symptomatische Therapie beschränkt. Eine effektive Linderung der Erkrankung bleibt somit aus (6, 7). Die zentrale Problematik für die Entwicklung einer effektiven Therapie besteht in dem inkompletten Verständnis der Pathogenese der EO. Entscheidend für die Entwicklung neuer Therapieansätze war die Erkenntnis, dass die EO einen autoimmunologischen Hintergrund hat. Als eine neue innovative Therapieoption wird gegenwärtig der monoklonale Antikörper Teprotumumab untersucht. Hierbei handelt es sich um einen humanen, monoklonalen Antikörper gegen den Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) Rezeptor (IGF-1-R). Der IGF-1-R beeinflusst die Fibroblastenproliferation in der Orbita. Fibroblasten induzieren eine orbitale Inflammation mit begleitender Gewebsumwandlung von Muskeln, Fett- und Bindegewebe extraokulär und in der knöchernen Orbita. Teprotumumab inhibiert den IGF-1-R und blockiert den folgenden intrazellulären Signalweg in den Fibroblasten (6). Somit greift der Wirkstoff direkt in die Pathogenese der EO ein und beschränkt sich nicht auf eine Linderung der Symptomatik. Man hofft auf eine wirksame und langanhaltende Verbesserung der EO durch eine Therapie mit Teprotumumab. Dieses Therapieziel ist zusätzlich mit einer Steigerung der Lebensqualität betroffener Patienten verbunden. Schließlich ist bekannt, dass wirksame Therapien mit effektiver Linderung der Beschwerden und Pathogenese, die Lebensqualität von Patienten verbessern (8).

Die EO löst bei den betroffenen Patienten einen hohen Leidensdruck aus und kann durch einen schweren Verlauf zu dauerhaften Einschränkungen, wie z. B. einer Erblindung, führen. Die Erkrankten fühlen sich durch Sehverschlechterungen und Schmerzen bei den Augenbewegungen in ihrem Alltag limitiert. Schwierigkeiten beim Lesen, Ausführen von Freizeitaktivitäten oder der Teilnahme am Straßenverkehr, verhindern, dass sie in vollem Umfang am alltäglichen Leben teilhaben können. Neben den funktionellen Einschränkungen führen die klinischen Symptome einer EO zu äußerlichen Veränderungen. Besonders durch Lidretraktion, Exophthalmus sowie Entzündungen fühlen sich die Patienten in ihrem Erscheinungsbild entstellt und sind oft von einer negativen Selbstwahrnehmung geprägt. Aus der Einschränkung in der Sehfunktion und der Selbstwahrnehmung kann eine soziale Isolation resultieren. Die Patienten sind nicht nur physisch krank, sondern darüber hinaus besteht eine individuelle emotionale und soziale Belastung. Ihre gesundheitspezifische Lebensqualität ist folgerichtig stark beeinträchtigt (9, 10).

Im Rahmen dieser wissenschaftlichen Arbeit wurden 15 Patienten mit dem IGF-1 Rezeptor Antikörper Teprotumumab intravenös behandelt und über einen Zeitraum von 48 Wochen engmaschig betreut. Ein positives Votum der Ethikkommission und eine Genehmigung der zuständigen Bundesoberbehörde wurden im Vorfeld des Projektes eingeholt. Die Woche 24 wurde als primärer Endpunkt der Therapie definiert. Für die Beurteilung der krankheitsspezifischen Lebensqualität wurde zusätzlich zu den ophthalmologischen Parametern auch der Fragebogen GO-QoL (Graves' Orbitopathy Quality of Life questionnaire) erhoben. Bei den ophthalmologischen Untersuchungen wurde im Zuge dieser wissenschaftlichen Arbeit der Fokus auf Exophthalmus und klinische Aktivität (CAS: Clinical Activity Score der EO) gelegt.

### **1.1 Zielsetzung**

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Veränderung der Lebensqualität von Patienten mit EO unter der Therapie mit dem monoklonalen Antikörper Teprotumumab zu untersuchen. Die Kenntnis dieser Zusammenhänge soll zur Evaluation dienen, ob Teprotumumab als eine neue wirksame Therapieoption die Lebensqualität von Patienten mit EO verbessern kann. Oftmals korrelieren klinische Messwerte nicht mit der Patientenwahrnehmung. Im Fokus der Bewertung von Teprotumumab steht in dieser Untersuchung die subjektive, individuelle Wahrnehmung der Patienten in Form des GO-QoL Fragebogens. Die Frage, ob Veränderungen von den objektiven, klinischen Parametern Exophthalmus und klinische Aktivität (CAS) mit der subjektiven Lebensqualität der Patienten korrelieren, soll zusätzlich beantwortet werden.

Evaluiert werden soll die Veränderung zwischen Lebensqualitäts-Ausgangsscore der einzelnen Patienten und den Parametern von Woche 24 (Ende der Therapie) und Woche 48 (Ende der Nachbeobachtung) des GO-QoL-Gesamt-Scores. Zudem sollen die beiden Fragenabschnitte des Scores, Selbstwahrnehmung (AP) und Sehfunktion (VF), individuell betrachtet und der Verlauf ausgewertet werden. Es soll untersucht werden, inwiefern die Ergebnisse der krankheitsspezifischen Lebensqualität mit einer Veränderung des Exophthalmus und der klinischen Aktivität zu den unterschiedlichen Zeitpunkten korrelieren. Für die Beurteilung des Verlaufs werden die folgenden sechs Visiten herangezogen: Woche 0, Woche 6, Woche 12, Woche 24, Woche 28 und Woche 48.

## **2 Literaturdiskussion**

### **2.1 Lebensqualität**

Im Jahre 1948 definierte die World Health Organization (WHO) Gesundheit „als einen Zustand vollkommenen körperlichen, geistigen und sozialen Wohlbefindens und nicht allein das Fehlen von Krankheit und Gebrechen“ (11). Seitdem gewann der Begriff der Lebensqualität zunehmend an Bedeutung. Das Konzept der Lebensqualität besteht in der Medizin seit Mitte der 1960er Jahre und wurde erstmals von Elkinton beschrieben. Bis dahin lag der Fokus von Erkrankungen besonders auf die Ätiologie. Mit Elkinton verlagerte er sich zunehmend auf die Behandlung des Gesamtzustandes der Patienten, inklusive der subjektiven Lebensqualität. Der gesundheitliche Gesamtzustand beinhaltet subjektives, psychisches und physisches Wohlbefinden (12). Fast 30 Jahre später wurde der Begriff der Lebensqualität von der WHO aufgenommen und definiert als „die subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben in Relation zur Kultur und den Wertsystemen, in denen sie lebt und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Standards und Anliegen“ (13). In der Medizin entwickelte sich somit das multidimensionale Modell der gesundheitspezifischen Lebensqualität (HRQoL= Health related Quality of Life). Hier fließen „physische, psychische und soziale Dimensionen in das Verständnis von Gesundheit ein, die von den individuellen Erfahrungen, Überzeugungen, Erwartungen und Wahrnehmungen beeinflusst werden“ (14). Im Jahr 2007 wurde das Genfer Gelöbnis geändert, welches Ärzte weltweit nicht mehr lediglich auf Gesundheit, sondern auch auf das Wohlbefinden ihrer Patienten verpflichtet (15). Diese Entwicklung zeigt den hohen Stellenwert, den die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Medizin inzwischen erreicht hat. Gesundheit ist in der heutigen Zeit als eine Verknüpfung aus klinischen Symptomen, individueller Lebensqualität und psychosozialen Wohlbefindens zu verstehen (1). Für die Beurteilung eines Therapieerfolges ist die gesundheitspezifische Lebensqualität von zentraler Bedeutung.

#### **2.1.1 Lebensqualität bei endokriner Orbitopathie**

In Bezug auf die EO ist die individuelle Lebensqualität der Betroffenen stark beeinträchtigt. Patienten mit milder oder moderater bis schwerer EO leiden im Vergleich zu Patienten mit Herzversagen, Lungenemphysem oder Diabetes mellitus an vergleichbaren oder größeren Einschränkungen (16). Eine Patientin berichtete Testa *et al.*, wie sie sich mit der EO fühlte, wie folgt: „Von einer schönen jungen Frau

veränderte ich mich in ein Monster, das die Leute aus Glubschaugen anstarrt. Kinder rennen davon, Erwachsene stupsen sich an. Durch das Schielen hörte ich mit meinen Hobbies auf und machte Fehler auf der Arbeit“ (14). Die Symptome der EO stellen für die Patienten sowohl eine funktionelle Einschränkung als auch eine starke emotionale Belastung dar (17-19). Besonders durch den Exophthalmus fühlen sich die Patienten in ihrem Aussehen und ihrer Erscheinung entstellt (10, 20). Nach Ponto *et al.* fühlen sich 38% der Erkrankten in ihrer Selbstwahrnehmung negativ beeinträchtigt (21). Durch Einschränkungen der visuellen Funktionalität sowie Schmerzen bei Augenbewegungen, Doppelbildern und Entzündungen, können die Patienten nicht mehr in vollem Umfang ihrem alltäglichen Leben nachgehen. Sie sind in gewöhnlichen Tätigkeiten wie z. B. Lesen, die Teilnahme am Straßenverkehr (Auto-/Fahrradfahren) oder Hobbies stark beeinträchtigt (19, 20). 45% der Betroffenen fühlen sich in ihren Alltagsaktivitäten aufgrund der EO stark eingeschränkt (21). Im Verlauf der Erkrankung können diese Behinderungen ein großes psychisches Leiden bei den Patienten auslösen. Das veränderte Erscheinungsbild und die Einschränkungen der Funktionalität im Alltag führen darüber hinaus zu einem verminderten Selbstwertgefühl. Die Patienten fühlen sich in ihrem Alltag hilflos, schämen sich für ihr entstelltes Aussehen und haben Angst vor negativen Reaktionen ihrer Mitmenschen. Depressionen und Angst sind bei Patienten mit EO weit verbreitet, eine soziale Isolation ist oft die Folge. Bei etwa 50% der Patienten ist eine psychosomatische Mitbetreuung indiziert (22), etwa 21% nehmen eine Psychotherapie in Anspruch (21). Die aus EO resultierenden Veränderungen in der individuellen Lebensqualität haben weitreichende psychische Folgen und sind mit höheren Suizidraten in der EO assoziiert (23).

Die funktionellen und psychosozialen Auswirkungen wirken sich des Weiteren negativ auf das Arbeitsumfeld der Patienten aus. Die Therapien der EO sind sehr aufwendig und zeitintensiv, da es sich unter den aktuellen Behandlungsmöglichkeiten oft um therapieresistente Verläufe handelt. Darauf folgende Krankschreibungen, Arbeitsausfälle, Erwerbsminderungen oder Arbeitsunfähigkeiten können zu finanziellen Notsituationen der Patienten führen. Laut Ponto *et al.* sind 36% der EO Patienten krankgeschrieben (21). Diese negativen Auswirkungen auf die Wirtschaftlichkeit der Patienten und die kostenintensiven medikamentösen, psychiatrischen Therapien stellen für die Gesundheitsökonomie ein erhebliches Ausmaß finanzieller Belastungen dar. Im Jahr 2015 lagen die direkten

Krankheitskosten in Deutschland bei 338,21 Milliarden Euro. Davon verursachte die EO allein 1,97 Millionen Euro (24).

Kahaly *et al.* und Wiersinga *et al.* sind sich einig, dass die Patientenwahrnehmung, wie sie sich fühlen und wie ihre Alltagsfunktionen eingeschränkt werden, in Evaluation, Überwachung, klinischen Parametern sowie Therapien mit einbezogen werden sollten (17, 25). Ausgangspunkt einer Behandlung der EO sollte eine Verknüpfung zwischen Klinik, individueller Lebensqualität und psychosozialem Wohlbefinden sein (1). Dieses Zusammenspiel wurde bereits international anerkannt. Es wurde in die Zielsetzung der Amsterdam Declaration von 2009 wie folgt aufgenommen: 1. Senkung der EO assoziierten Morbidität, 2. Verbesserung der Lebensqualität, 3. Vorbeugen in Risiko Individuen (26). Die Evaluierung der subjektiven Lebensqualität ist als ein zentrales Ziel anzusehen und muss auch nach den Leitlinien der European Group On Graves' Orbitopathy (EUGOGO) bei der Beurteilung der EO berücksichtigt werden (5, 27).



**Abbildung 1: Karikatur zur Darstellung der Notwendigkeit der Einbeziehung von Patienten in die Beurteilung des Therapieerfolges. Übernommen von Wiersinga (28).**

Die subjektive Einschätzung ihrer Lebensqualität durch die Patienten gilt demnach bei der Krankheitsbeurteilung als besonders wichtig. Die Erfassung dieser subjektiven Lebensqualität stellt eine Herausforderung dar, da die Auswirkungen der EO sowohl von dem Untersuchendem als auch dem Patienten unterschiedlich wahrgenommen und gewertet werden. Wie in der Abbildung 1 gezeigt ist, sollte diese Situation in der Beurteilung des Therapieerfolges vermieden werden: „Mein Arzt sagt, ich sei wohlauf... aber ich fühle mich immer noch miserabel“ (28). Der Untersuchende bewertet zum Beispiel eine Verringerung der klinischen Aktivität um 2 Punkte als



signifikant und erfolgreich, jedoch empfindet es der Patient selbst kaum als eine Verbesserung und sein Leidensdruck ist gleichbleibend stark (29). Diese Unterschiede können vom HLQoL Modell abgeleitet werden. Das Modell nimmt die individuellen Charakteristika der Patienten auf. Darunter fallen ihre Vorerfahrungen, Erwartungen, Bewältigungsstrategien, Motivation, soziale Unterstützung und die Arzt-Patienten Beziehung. Diese Charakteristika bestimmen zusammen mit der Schwere und Aktivität einer Erkrankung den allgemeinen Gesundheitszustand und das Ausmaß der täglichen Beeinträchtigung (30).

Eine objektive Bewertung der Lebensqualität fällt schwer. Hervorzuheben sind Unterschiede in der Bewertung psychologischer Probleme zwischen dem Untersuchenden und dem Patienten. Diese sind für die Patienten oft von größerer Bedeutung als sie vom Untersuchenden wahrgenommen werden. Eine Ausnahme hinsichtlich einer einheitlichen objektiven und subjektiven Bewertung zeigt sich in der messbaren Augenproblematik. Diese wird von beiden Kollektiven als wichtig angesehen (31).

### **2.1.2 Erfassung der Lebensqualität bei Patienten mit EO**

Die Lebensqualität ist als ein individueller Parameter zu verstehen, der stark von der subjektiven Wahrnehmung der Patienten abhängt. Um die Lebensqualität bei Patienten mit einer EO zu messen, wurden spezielle Fragebögen entwickelt. Diese sollen die Unterschiede der Bewertung der Lebensqualität zwischen Untersuchendem und Patient überwinden und das Health related Quality of Live Modell berücksichtigen. Zunächst wurde im Rahmen einer medical outcome Studie der Short Form 36- (oder 24) Gesundheitsfragebogen (MOS SF-36 / MOS SF-24) entworfen (32). Die Fragen waren sehr allgemein ausgelegt und gingen nicht krankheitsspezifisch auf die Folgen einer EO ein. Dies änderte sich mit dem krankheitsspezifischen Lebensqualitätsfragebogen GO-QoL von Terwee *et al.* (28). Er wurde 1998 entwickelt (33), auf seine Validität und Reliabilität überprüft (29, 33) und fand 2006 internationale Anerkennung. Seitdem wird er von der EUGOGO für klinische Studien der EO und Evaluierung der krankheitsspezifischen Lebensqualität empfohlen (1). Der Fragebogen stößt bei den Patienten auf große Akzeptanz, da er gut verständlich und leicht auszufüllen ist (10). Im Original wurde er in Niederländisch entwickelt, kann nach den folgenden Kriterien jedoch in zusätzlichen Sprachen verfasst werden: 1. Er muss von Muttersprachlern übersetzt und von zwei unabhängigen Experten erneut überprüft

werden, 2. Er musste von einem Augenarzt und einem Endokrinologen begutachtet werden. Die Endversion wird anschließend den Mitgliedern der EUGOGO und dem Entwickler des GO-QoL vorgestellt. In einer Pilotstudie wird der Fragebogen auf Validität und Reliabilität überprüft. Die Fragebögen wurden bisher in 18 Sprachen übersetzt und sind kostenlos auf der EUGOGO Internetseite ([www.eugogo.eu](http://www.eugogo.eu)) verfügbar. Dazu zählen:

- |               |                 |              |
|---------------|-----------------|--------------|
| - Chinesisch  | - Griechisch    | - Rumänisch  |
| - Dänisch     | - Italienisch   | - Russisch   |
| - Dutch       | - Koreanisch    | - Serbisch   |
| - Englisch    | - Persisch      | - Spanisch   |
| - Französisch | - Polnisch      | - Schwedisch |
| - Deutsch     | - Portugiesisch | - Türkisch   |

Im GO-QoL werden zwei Fragenabschnitten für die Bewertung der krankheitsspezifischen Lebensqualität thematisch voneinander unterschieden. Der erste Abschnitt behandelt die Sehfunktion (VF = Visual Functioning), der zweite Abschnitt die Selbstwahrnehmung (AP = Appearance). Die Sehfunktion wird anhand subjektiver Einschränkungen der Patienten erhoben, die sie bei ihren alltäglichen Aktivitäten erfahren. Hierzu zählen Fahrrad-/Autofahren, sich im Haus oder draußen bewegen, lesen, fernsehen und im Allgemeinen Freizeitbeschäftigungen. Aufgrund einer verschlechterten Sehfunktion können diese Alltagsaktivitäten vermindert sein oder nicht mehr bewältigt werden. Die Selbstwahrnehmung befasst sich mit der Frage wie die Patienten mit einer Veränderung ihres äußeren Erscheinungsbildes als Folge der EO umgehen. Dabei werden veränderte Interaktionen mit der Umwelt und den Mitmenschen berücksichtigt. In einer Vielzahl an Studien konnte eine Korrelation zwischen der Schwere/Aktivität der EO und der Lebensqualität nachgewiesen werden (10, 19, 34). Bereits eine milde EO ist mit einer Verringerung der Lebensqualität assoziiert (22).

## **2.2 Endokrine Orbitopathie**

### **2.2.1 Epidemiologie der EO**

Die EO wurde erstmals von Dr. Francis Rundle in den 40er Jahren beschrieben. Im Zusammenhang mit der Orbita bei Erwachsenen repräsentiert sich die EO als häufigste Autoimmunerkrankung (19, 33). Zudem gilt sie als die häufigste extrathyroidale Manifestation des M. Basedow und als schwer zu behandeln (35, 36). Etwa 40% der Patienten, die an M. Basedow erkrankt sind, entwickeln im Verlauf eine

klinisch relevante EO (37). Beim M. Basedow handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung der Schilddrüse. Im Fokus stehen TSH-Rezeptor Antikörper (TRAK), die den TSH-Rezeptor stimulieren und somit eine Hyperthyreose herbeiführen (38). Als Kardinalsymptome des M. Basedow gelten die Merseburger Trias: Exophthalmus, als Symptom der EO, Struma und Tachykardie (39). Hinzu können weitere Symptome entsprechend einer Hyperthyreose auftreten. Selten kann bei der EO mit 6% eine Hashimoto- Thyreoiditis oder keine autoimmune Schilddrüsenerkrankung vorliegen (1, 40). Die EO kann vor, während oder nach einer Manifestation der Schilddrüsenerkrankung auftreten (43). In Europa ist sie mit einer Prävalenz von 8,97/10 000 vertreten (41). Alter und Geschlecht haben einen Einfluss auf das Aufkommen und die Schwere der EO. Frauen sind mit einer Inzidenz von 16:3 pro 100.000 im Jahr fast fünfmal häufiger betroffen als Männer (3). Besonders schwere Formen betreffen 3-5% der Patienten (37) und sind vor allem beim männlichen Geschlecht zu beobachten (42). Das Hauptmanifestationsalter ist zwischen 40 und 50 Jahren (40). Bei einem Drittel der Patienten mit EO sind autoimmune Schilddrüsenerkrankungen in der Familie bekannt, 12% besitzen unmittelbare Verwandte mit anderen Autoimmunerkrankungen (44). Es wird vermutet, dass die EO nach erstmaligem Auftreten lebenslang besteht. Die Mortalität der EO im Bezug zum M. Basedow liegt bei 1,28 (95% CI 1,21-1,36) (45). Die EO wird als seltene Erkrankung beschrieben, welche aus unbekanntem Gründen in den letzten Jahren eine geringere Inzidenz aufweist. Vermutet werden ein besseres Krankheitsmanagement und frühere Diagnosestellungen. Auch ein reduzierter Tabakkonsum in der Gesellschaft wird diskutiert (6, 27, 46). Rauchen gilt als hoher Risikofaktor für das Auftreten einer EO (47).

### **2.2.2 Pathogenese der EO**

Das Wissen um einen direkten Auslöser für die EO bleibt unbekannt und die Pathogenese der EO lückenhaft. Es werden komplexe Interaktionen zwischen Umwelt und Genetik diskutiert (6, 48). Verschiedene Studien zeigen, dass der Thyreotropinrezeptor (TSH-R), sowie der IGF-1-R eine Schlüsselfunktion darstellen. Eine Überexpression der Rezeptoren wurde bei der EO festgestellt (6, 7, 49, 50). TSH-R und IGF-1-R bilden physisch und funktionell einen Systemkomplex in orbitalen Fibroblasten (6, 51). Sowohl beim M. Basedow als auch bei der EO wird der TSH-R besonders von TSH-R stimulierenden Immunglobulinen (TSI) aktiviert (50). Dieses

wirkt sich synergistisch auf den TSH-R/IGF-1-R Systemkomplex aus (51) und führt letztendlich zu einer orbitalen Inflammation mit begleitender Vermehrung von Fett-, Muskel- und Bindegewebe. Durch diese Volumenzunahmen in der Orbita kann ein Exophthalmus entstehen (6).

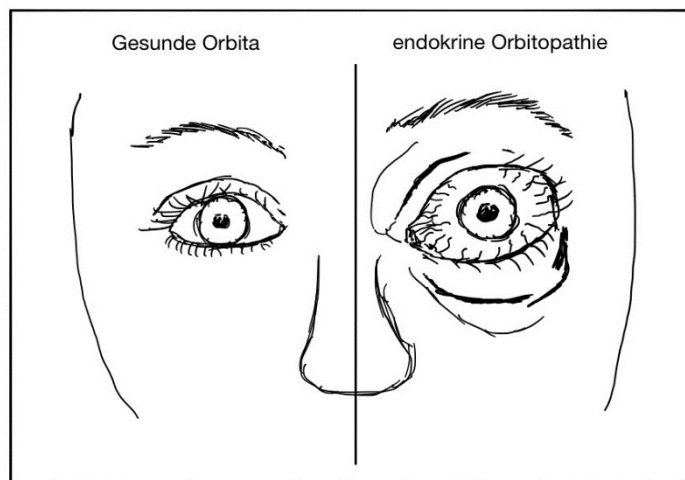
Bei der EO wird grundsätzlich zwischen einem aktiven und einem inaktiven Krankheitsverlauf unterschieden. Während der aktiven EO kommt es zu einer Entzündungsreaktion mit lymphozytärer Infiltration der Orbita. T-Zellen (CD4+, CD8+), Plasmazellen und Makrophagen interagieren mit den orbitalen Fibroblasten. Zudem werden die Fibroblasten von den thyreotropen Hormonen (TSH), TSI und weiteren M. Basedow spezifisch pathogenen Antikörpern stimuliert. Daraufhin werden unter anderem die proinflammatorischen Zytokine Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), Interleukin-6 (IL-6) und IL-8 produziert, welche den spezifischen Transkriptionsfaktor aktivierter B-Zellen stimulieren. Dabei handelt es sich um den nukleären Faktor, der an den Promoter von leichten Kappa-Ketten aktivierter B-Zellen (NF- $\kappa$ B) bindet. Die zu Grunde liegende Entzündungsreaktion wird verstärkt und Ödeme entstehen. Zusätzlich werden Glykosaminoglykane (GAG), wie Hyaluronsäure produziert, begleitet von einem konsekutivem Gewebeödem, das endoorbitale Bindegewebe nimmt zu. Die Vorläuferzellen der orbitalen Fibroblasten differenzieren sich zu reifen Adipozyten oder Myofibroblasten. Folglich proliferieren retrobulbäres Fettgewebe und Peri-/Endomysium. Durch die Gewebeödeme sowie das vermehrte Fett- und Bindegewebe kommt es zu einer Volumenzunahme in der knöchernen, begrenzten Orbita. Eine Obstruktion der Venen führt zu einer weiteren Ödembildung. Die Entzündungsreaktion schreitet voran und der intraorbitale Druck erhöht sich weiter (6).

Die Proliferation der äußeren Augenmuskeln geht mit einer Fibrosierung und fettigen Degeneration einher, der venöse Abfluss wird behindert und es folgt eine Anschwellung der orbitalen und periorbitalen Weichteile. Das Volumen der äußeren Augenmuskeln kann sich um das 2 bis 3-fache vergrößern. Besonders betroffen sind die Muskel rectus inferior und rectus medialis (35).

Ohne Unterbrechung dieses inflammatorischen Zyklus wird ein chronisches Stadium provoziert. Dieses ist histopathologisch an einer Fibrosierung sowie Faseratrophie zu erkennen. Es kommt zu einer Verkürzung und Versteifung der Augenmuskulatur, gleichzeitig steigt der intraorbitale Druck zunehmend. Der Sehnerv ist gefährdet komprimiert zu werden, was zu einem visuellen Verlust führen kann (40).

### 2.2.3 Symptome und Diagnostik der EO

Man unterscheidet zwei Phasen der EO. Eine aktive, inflammatorische und progressive Phase, gefolgt von einer stabilen, fibrotischen, nicht inflammatorischen Phase (52). Aus der aktiven Phase resultieren Ödeme, orbitale und periorbitale Gewebsvermehrung und Muskelfibrose. Dieses kann zu einem Exophthalmus, Augenmotilitätsstörungen mit Doppelbildern, Schmerzen, sehr trockenen Augen sowie Entzündungen führen. Aus dem veränderten Aussehen der Augen kann eine Entstellung des Gesichts resultieren (6, 52).



*Abbildung 2: Vergleich von dem Erscheinungsbild bei gesunder Orbita und endokriner Orbitopathie mit Lidretraktion, Inflammation, Ödeme und Exophthalmus.*

Das Erscheinungsbild verändert sich besonders durch die sichtbaren Symptome einer EO. 90% der Patienten zeigen eine Lidretraktion, 80% leiden unter einer entzündlichen Weichteilsymptomatik. Darunter fallen Lid-/Karunkelschwellung, Lid-/Bindehautrötung und Chemosis. Von einem Exophthalmus sind 50-60% betroffen. Über 50% beklagen Hornhautbenetzungsstörungen. Die visuelle Wahrnehmung wird besonders durch Motilitätsstörungen (40%) beeinträchtigt. In selteneren Fällen ist sie auf Doppelbilder und Sehverschlechterung (3-5%) oder eine Limbuskeratitis (2%) zurückzuführen. Besonders gefährlich ist eine Kompression des Sehnervs, die bei 3% der Erkrankten auftritt. Sie kann zu einer irreversiblen Erblindung führen (53). Die Symptome der EO können sowohl bilateral als auch asymmetrisch auftreten (54).

Die Aktivität der Erkrankung wird anhand des Clinical Activity Score (CAS) gemessen (55). Hierzu werden folgende Symptome untersucht und quantifiziert: retrobulbäres Druckgefühl, Schmerzen bei Augenbewegungen, Lidschwellung, -rötung, Bindehautinjektion, Chemosis und eine Karunkel/Plica Schwellung. Für jedes

vorhandene Symptom wird jeweils ein Punkt vergeben. Klinisch aktiv ist die EO bei einem Score von CAS  $\geq$  drei, bei einer maximal zu erreichender Punktzahl von sieben.

Der Schweregrad der EO wird vorrangig nach EUGOGO in drei Klassen unterteilt: milde EO, moderate bis schwere EO und schwere EO. Dabei werden die Beeinträchtigungen der Patienten im Alltag beurteilt und die objektiven Parameter Lidretraktion, Weichteilsymptomatik, Exophthalmus sowie Doppelbilder werden erhoben. Bei der milden EO fühlen sich die Patienten in ihrem Alltag kaum beeinträchtigt. Ein oder mehr der folgenden Symptome werden beschrieben: Lidretraktion  $< 2$  mm, milde Weichteilsymptomatik, Exophthalmus  $< 3$  mm sowie keine oder intermittierende Doppelbilder und Hornhautschädigungen, die gut mit Tränenersatzmitteln therapierbar sind. Bei der moderaten bis schweren EO ist der Alltag der Patienten stark eingeschränkt. Zwei oder mehr der folgenden Symptome werden beschrieben: Lidretraktion  $\geq 2$  mm, moderate oder schwere Weichteilsymptomatik, Exophthalmus  $\geq 3$  mm sowie intermittierende oder konstante Doppelbilder. Bei der schweren EO droht eine Erblindung durch Schädigung des Nervus opticus und/oder starker Schädigung der Hornhaut (5).

Die Hauptziele in der EO Diagnostik liegen in der Erfassung des Schweregrades, des Aktivitätsgrades (CAS) und drohender Komplikationen. Laborchemisch fallen aufgrund der häufigen Manifestation bei M. Basedow ein erniedrigter basaler TSH-Wert und hohe TRAK auf. Die Höhe der TRAK erlaubt eine Abschätzung von Schwere und Verlauf der EO (58). Es gibt bildmorphologische Charakteristika, die in der Sonographie, im Magnetresonanztomographie (MRT) oder Computertomographie (CT) dargestellt werden können. Dargestellt werden die inflammatorischen Gewebsödeme, die Verdickung der äußeren Augenmuskeln bzw. die Zunahme des intra- und extraorbitalen Fettgewebes. Auch ein Krankheitsverlauf ist mit der Bildgebung beurteilbar. Zu Beginn der Erkrankung ist ein Ödem in den betroffenen Muskeln erkennbar. Im chronischen Stadium dominieren Fibrose und Verfettung in der Orbita. Dieses kann mit Kontrastmittel anhand einer verminderten Anreicherung in den Muskeln nachgewiesen werden. Die EO geht häufig zusammen mit einer autoimmunen Schilddrüsenerkrankung und dementsprechend laborchemisch spezifischen Autoantikörpern einher. Zudem wird sie mit einem M. Basedow beschrieben, der sonographisch feststellbar ist. Hier stellt sich die Schilddrüse charakteristisch echoarm mit homogenen und stark durchbluteten Gewebe dar. Im Szintigramm ist ein diffus mehrspeicherndes Gewebe zu erkennen.

Differentialdiagnostisch zeigt sich bei der Hashimoto- Thyreoiditis die Schilddrüse flächenhaft oder umschrieben echoarm (40).

Die Verwendung klinischer Scores wie dem CAS, hat sich gegenüber den aufwendigeren Untersuchungen (z.B. MRT, Sono-, Szintigraphie) als gleichwertig erwiesen (59). Wenn der klinische Verdacht auf eine EO-bedingte Optikusneuropathie gestellt wird, ist jedoch eine Bildgebung unabdingbar. Sie wird für die Bestätigung des klinischen Verdachts, zum Ausschluss infrage kommender Differentialdiagnosen (vor allem bei asymmetrischer EO), sowie als Planungsgrundlage für die Dekompressionsoperation benötigt (60). Zu beachten ist, dass die EO dynamischen Prozessen unterliegt. Aus diesem Grund lässt sie sich nur schwer in ein regelmäßiges diagnostisches Schema einordnen. Die erhobene Diagnostik dient vorwiegend der Entscheidungsfindung zum weiteren Vorgehen. Wichtig ist zu eruieren, inwiefern eine frühzeitige Therapie erforderlich ist oder eine symptomatische Therapie mit engmaschigen Befundkontrollen ausreichend ist (40,61).

#### **2.2.4 Therapie der EO**

Die ungenügende Kenntnis der Pathogenese der EO spiegelt sich in den therapeutischen Möglichkeiten wider. Es gab lange keine erprobte Therapie, die den Behandlungserfolg verbessert. Die meisten Therapien konnten lediglich die Symptomatik, aber nicht die Pathologie an sich behandeln (6, 48). Mit Teprotumumab kann erstmals gezielt in den Pathomechanismus eingegriffen werden. Seit 2021 nimmt die Therapie mit Teprotumumab einen wichtigen Stellenwert in der Therapie der EO ein und wird von der EUGOGO als Zweitlinientherapie empfohlen (5).

Der Krankheitsverlauf der EO kann mit einem dreiphasigen Verlauf beschrieben werden. Die erste Phase beginnt mit erhöhter Aktivität der EO. Hier verschlechtert sich die EO kontinuierlich, bis sie ein Plateau und damit die zweite Phase erreicht. Mit darauffolgend inaktiven Stadium der EO wird die dritte Phase erreicht. In dieser Phase kann die EO sich verbessern, es wird jedoch selten wieder das Ausgangsstadium erreicht. Im Durchschnitt dauert die Erkrankung bis zum Erreichen der dritten Phase 18-24 Monate. Für eine gute Prognose ist es wichtig, die aktive Phase möglichst kurz zu halten und eine Verschlechterung zu stoppen bzw. den Übergang in die inaktive Phase zu beschleunigen. Bei Inaktivität können operative Maßnahmen erwogen werden um störende, verbliebende Veränderungen zu korrigieren (56).

Die Therapie der EO orientiert sich an der aktuellen Leitlinie nach EUGOGO. Je nach Schweregrad, CAS und Dauer der EO werden unterschiedliche Therapien empfohlen. Es werden eine milde, moderate bis schwere und schwere endokrine Orbitopathie unterschieden (5). Allgemein sollte eine euthyreote Stoffwechsellage erreicht werden, sie hat einen direkten Einfluss auf die Immunpathologie in der Orbita (62). Perros *et al.* zeigte, dass bei einer leicht-moderaten EO eine Spontanremission nach Erreichen einer euthyreoten Stoffwechsellage bei 64,4% ohne weitere Therapie gelingt. Bei 22% bleibt die EO gleich, eine weitere Verschlechterung betrifft 13,5% (57). Außerdem sollte auf aktives und passives Rauchen verzichtet, sowie psychischer Stress vermieden werden. Dieses kann die Symptomatik und das Ansprechen auf die Therapie signifikant verbessern (5, 40). Zudem sollten die Patienten an ein spezialisiertes Zentrum für endokrine Orbitopathie angebunden werden. Regelmäßige Kontrolluntersuchungen mit laborchemischer Evaluierung einer euthyreoten Stoffwechsellage und Anzahl der Thyreotropin Rezeptor Antikörper werden empfohlen. Als weiterer Risikofaktor gilt ein zu hoher Cholesterin- und LDL Serumspiegel. Bei Patienten mit Hyperlipidämie empfiehlt sich der Einsatz von Statinen, um das EO Risiko reduzieren (5).

Bei der milden EO wird die weitere Entwicklung abgewartet und symptomatisch behandelt. Trockene Augen werden mit Tränenersatzmitteln therapiert, Doppelbilder mit Prismenfolien/-gläser und Lidretraktionen bis zu einer planbaren Operation mit Botulinumtoxin im Lidhebemuskel (63). Falls sich die Patienten in ihrer Lebensqualität stark beeinträchtigt fühlen, kann eine rehabilitative Operation oder Immunsuppression erwogen werden. Zudem wird die Gabe von täglich 200 µg Selen für sechs Monate empfohlen. Selen soll eine Augenmanifestation und Krankheitsprogression vorbeugen (64). Bei Beeinträchtigung der Lebensqualität kann eine niedrige Immunmodulation in einer aktiven Phase und eine operative Intervention bei inaktiver EO diskutiert werden (5).

Bei der moderaten bis schweren EO muss zwischen aktiver und inaktiver EO unterschieden werden. Bei der aktiven EO gilt die intravenöse Kortisonstoßtherapie nach Kahaly *et al.* als Goldstandard. Bei unzureichendem Ansprechen oder schwerer EO kann sie mit Mycophenolat oral kombiniert werden. Als Zweitlinientherapie kann unter anderem ein erneuter Versuch einer Kortisonstoßtherapie erwogen werden. Als weitere Option können orale Glukokortikoide mit Immunsuppressiva, wie Cyclosporin oder Azathioprin kombiniert werden. Kommen Doppelbilder und/oder



Motilitätsstörungen zu der aktiven Erkrankung hinzu, ist eine Retrobulbärbestrahlung in Kombination mit oralen/intravenösen Glukokortikoiden indiziert. Zudem werden Biologicals wie Teprotumumab, Rituximab, Tocilizumab eingesetzt. Teprotumumab weist dabei den stärksten Therapieeffekt eines Exophthalmus auf. Wenn die EO für einen Zeitraum von 6 Monaten inaktiv ist, ist eine chirurgische Intervention indiziert. In folgender Reihenfolge wird zunächst mit einer Dekompressionsoperation, einer Schieloperation und anschließend lidchirurgisch behandelt (5).

Die schwere EO stellt mit Hornhautulzeration und Sehnervbeteiligung einen Notfall dar und bedarf einer sofortigen Intervention. Unter engmaschiger Überwachung wird mit einer Kortisonstoßtherapie intravenös unverzüglich begonnen. Nach einer Woche wird die Therapie evaluiert. Bei Remission der EO wird die Therapie fortgeführt. Sollte die Kortisonstoßtherapie keine Wirksamkeit zeigen, muss auch bei einer aktiven EO umgehend eine chirurgische Dekompression erfolgen (5).

Biologicals wie Teprotumumab, Rituximab, Tocilizumab für die Behandlung einer aktiven moderaten bis schweren EO sind erst seit wenigen Jahren in der Diskussion (65-67). In dieser wissenschaftlichen Arbeit soll die Lebensqualität unter der Therapie mit Teprotumumab untersucht werden. Bei Teprotumumab handelt es sich um einen humanen monoklonalen Antikörper, welcher den IGF-1-R adressiert. Er inhibiert den IGF-1-R Signalweg, eventuell zusätzlich den TSH-R/IGF-1-R Komplex. Dadurch können inflammatorische Symptome, der Exophthalmus und die weitere EO Symptomatik behandelt werden. Sowohl die Aktivität als auch die Schwere der EO werden verbessert (6). Im Gegensatz zu anderen Therapien greift Teprotumumab somit direkt in die Pathogenese ein. In einer Metaanalyse von Ako Xu *et al.* gilt die Gabe von intravenösen Glukokortikoiden, allein oder in Kombination mit retrobulbärer Bestrahlung und Teprotumumab als die beste Strategie (68). Weitere Studien sind der Ansicht, dass mit der Entwicklung von Teprotumumab die EO signifikant besser therapiert werden kann. Klinische Aktivität, Exophthalmus, subjektive Diplopie und die Lebensqualität werden verbessert (7, 48, 65, 69, 70).

### **3 Material und Methoden**

Die zugrundeliegenden Daten stammen von insgesamt 15 Patienten, die in der endokrinologischen Ambulanz unter der Aufsicht von Prof. Dr. G. J. Kahaly und der Augenklinik der Universitätsmedizin Mainz betreut wurden. Patienten mit einer aktiven milden bis schweren endokrinen Orbitopathie wurden in einem Zeitraum von März 2018 bis Januar 2020 untersucht. Dabei dauerte die Untersuchung für jeden Patienten insgesamt 48 Wochen. Die Datenerhebung erfolgte prospektiv. Die Erstuntersuchung galt als Therapiestart mit Teprotumumab und wurde mit der Woche 0 beschrieben. Während der ersten 24 Wochen wurden die Patienten mit dem monoklonalen Antikörper Teprotumumab intravenös behandelt. Sie erhielten in Abständen von 3 Wochen insgesamt 8 Infusionen Teprotumumab. Als Anfangsdosis bekamen die Patienten 10 mg/kg des anti-IGF1-R Antikörpers, diese wurde ab der Woche 3 auf 20 mg/kg gesteigert, die gewichtsadaptierte Dosis von Teprotumumab basierte auf den Körpergewichtsmessungen von Woche 0 und Woche 12. Das Gewicht der Patienten aus der Erstuntersuchung bestimmte die Dosis von Woche 3 bis Woche 12. Die Dosisgaben von Woche 18 bis Woche 21 basierten auf dem Gewicht in Woche 12. Woche 24 stellt das Ende der Therapie dar. Hier wurde evaluiert, wie sich die EO der Patienten ausgehend von der Erstuntersuchung verändert hat. Somit konnte ein Ansprechen der Patienten auf die Therapie mit Teprotumumab von einem Nicht-Ansprechen unterschieden werden. Anschließend folgte eine Nachbeobachtungszeit von weiteren 24 Wochen. Die letzte Untersuchung galt als Ende der Nachbeobachtungszeit und wurde in Woche 48 durchgeführt.

Der Verlauf der Untersuchungsergebnisse wurde an insgesamt 6 Zeitpunkten dokumentiert und ausgewertet. Diese umfassten Woche 0 (Erstuntersuchung), Woche 6, Woche 12, Woche 24 (Ende der Therapie), Woche 28 und Woche 48 (Ende der Nachbeobachtungszeit). An allen genannten Bewertungszeitpunkten wurde der GO-QoL Fragebogen für die Auswertung der subjektiven Lebensqualität durch die Patienten ausgefüllt. In der Augenklinik wurden die objektiven Parameter Exophthalmus sowie klinische Aktivität erhoben.

### 3.1 Das Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 15 randomisierte Patienten mit dem monoklonalen Antikörper Teprotumumab intravenös behandelt und die Untersuchungsergebnisse des GO-QoL Fragebogens, Exophthalmus und CAS an sechs verschiedenen Untersuchungszeitpunkten innerhalb von 48 Wochen ausgewertet.

Teilnehmen durften nur die Patienten, die alle folgenden Haupteinschlusskriterien bzw. keines der folgenden Hauptausschlusskriterien erfüllten.

Haupteinschlusskriterien:

- Altersbereich: 18-80 Jahre
- Diagnose: M. Basedow mit aktiver EO bei einem CAS  $\geq 4$  und einem Exophthalmus
- Beginn der aktiven EO maximal vor neun Monaten
- Euthyreoide Stoffwechsellage oder milde Hypo-/Hyperthyreose
- Zwei wirksame Kontrazeptionen oder sexuelle Abstinenz

Hauptausschlusskriterien:

- Hornhautdekomensation
- Beteiligung des Sehnervs innerhalb der letzten 6 Monate
- Verschlechterung des CAS um  $\geq 2$  und/oder Exophthalmus um  $\geq 2$  mm zwischen Screening und Woche 0
- vorangegangene oder geplante chirurgische Interventionen/Retrobulbärbestrahlung der EO
- Schwangerschaft oder Stillzeit
- Diagnostizierte vorbestehende ophthalmologische Erkrankung, die eine Teilnahme ausschließt oder die die Studienergebnisse verfälschen könnte.

## 3.2 Untersuchungsmethoden und Datenerhebung

### 3.2.1 Krankheitsspezifischer Fragebogen- GO-QoL

Die Lebensqualität der Patienten wurde mithilfe eines krankheitsspezifischen Fragebogens bei EO erfasst. Dabei handelt es sich um dem GO-QoL welcher 1998 entwickelt (33) und auf seine Validität sowie Reliabilität überprüft wurde (29, 33). Seit 2006 ist er international anerkannt und wird von EUGOGO für Untersuchungen klinischer Studien zur EO und Evaluierung der krankheitsspezifischen Lebensqualität empfohlen (1). Der GO-QoL wurde von den Patienten im Laufe der Therapie mit Teprotumumab in regelmäßigen Abständen ausgefüllt. Für die Auswertung im Zuge dieser Dissertation wurden die Wochen 0, 6, 12, 24, 28 und 48 einbezogen. Der GO-QoL besteht aus insgesamt 16 Fragen, die in zwei Abschnitte mit jeweils acht Fragen unterteilt werden. Man unterscheidet zwischen der Sehfunktion (VF= Visual functioning) und der Selbstwahrnehmung (AP= Appearance).

Der Fragenabschnitt zur Sehfunktion bezieht sich auf EO bedingte Einschränkungen im alltäglichen Leben der Patienten. Er thematisiert die Alltagsfunktionen Fahrrad- und Autofahren, Bewegung im häuslichen Umfeld und außerhalb, Lesen, Fernsehen und Freizeitaktivitäten. Als Antwortmöglichkeiten steht den Patienten „sehr“, „teilweise“ oder „überhaupt nicht“ zu Verfügung.

*Tabelle 1: GO-QoL Abschnitt zur Sehfunktion (Visual functioning)*

<b>Inwiefern waren Sie in der vergangenen Woche aufgrund Ihrer EO bei der Ausübung folgender Aktivitäten eingeschränkt?</b>	<b>Sehr (1 Punkt)</b>	<b>Teilweise (2 Punkte)</b>	<b>Überhaupt nicht (3 Punkte)</b>
1. Radfahren ( <input type="checkbox"/> nie erlernt)			
2. Autofahren ( <input type="checkbox"/> kein Führerschein)			
3. Sich im Haus bewegen			
4. Im Freien spazieren gehen			
5. Lesen			
6. Fernsehen			
7. Hobby/Freizeitbeschäftigungen, erläutern: _____			
8. Sonstige Einschränkungen			

Der zweite Abschnitt zur Selbstwahrnehmung bezieht sich auf das EO bedingte Aussehen und das daraus resultierende Verhalten der Patienten. Es wird zum Beispiel gefragt, ob sich die Patienten aufgrund ihres Erscheinungsbildes in ihrem Selbstbewusstsein eingeschränkt fühlen, ob sie den Eindruck haben, oft angestarrt zu werden oder sich von sozialen Kontakten isolieren. Auch hier gibt es die Antwortmöglichkeiten sehr, teilweise und überhaupt nicht.

*Tabelle 2: GO-QoL Abschnitt Selbstwahrnehmung (Appearance)*

<b>Die folgenden Erkrankungen beziehen sich auf Ihre Erkrankungen im Allgemeinen</b>	<b>Sehr (1 Punkt)</b>	<b>Teilweise (2 Punkte)</b>	<b>Überhaupt nicht (3 Punkte)</b>
9. Haben Sie den Eindruck, dass sich Ihre äußere Erscheinung aufgrund Ihrer EO verändert hat?			
10. Haben Sie den Eindruck, dass Sie auf der Straße aufgrund Ihrer EO angestarrt werden?			
11. Haben Sie den Eindruck, dass Menschen wegen Ihrer EO unangenehm reagieren?			
12. Haben Sie den Eindruck, dass sich Ihre EO auf Ihr Selbstvertrauen auswirkt?			
13. Fühlen Sie sich aufgrund Ihrer EO gesellschaftlich isoliert?			
14. Haben Sie den Eindruck, dass sich Ihre EO auf das Schließen von Freundschaften auswirkt?			
15. Haben Sie den Eindruck, dass Sie weniger auf Fotos zu sehen sind als vor dem Auftreten Ihrer EO?			
16. Versuchen Sie, Veränderungen Ihrer äußeren Erscheinung, die durch Ihre EO verursacht werden, zu verbergen?			

Die Auswertung der krankheitsspezifischen Lebensqualität erfolgt mithilfe einer Likert-Skala. Hierbei wird für die Antwortmöglichkeit „sehr“ ein Punkt, „teilweise“ zwei Punkte und „überhaupt nicht“ drei Punkte vergeben. Die einzelnen Punkte werden dann jeweils für die Abschnitte Sehfunktion und Selbstwahrnehmung zu einem Rohwert addiert. In jedem Abschnitt kann eine Summe zwischen 8 und 24 Punkten erreicht werden. Die Rohwerte werden anschließend in die folgende Formel eingesetzt:

$$\text{Gesamt-Score} = (\text{Rohwert-}\#) / 2 * \# * 100.$$

Dabei entspricht # der Anzahl der Antworten aus dem jeweiligen Fragenabschnitt. Im GO-QoL Fragebogen finden sich für beide Abschnitte VF und AP jeweils acht Antworten. Nach Berechnung des Gesamt-Score ergibt sich im Abschnitt Sehfunktion der sogenannte Visual Functioning-Score, im Abschnitt Selbstwahrnehmung spricht man vom Appearance-Score. Der Gesamt-Score des GO-QoL Fragebogens setzt sich aus dem Mittelwert dieser beiden Subskalen zusammen. Jeder Gesamt-Score erreicht Werte zwischen 0 und 100, wobei höhere Werte für eine bessere krankheitsspezifische Lebensqualität sprechen. Niedrigere Werte stellen eine mindere Lebensqualität dar.

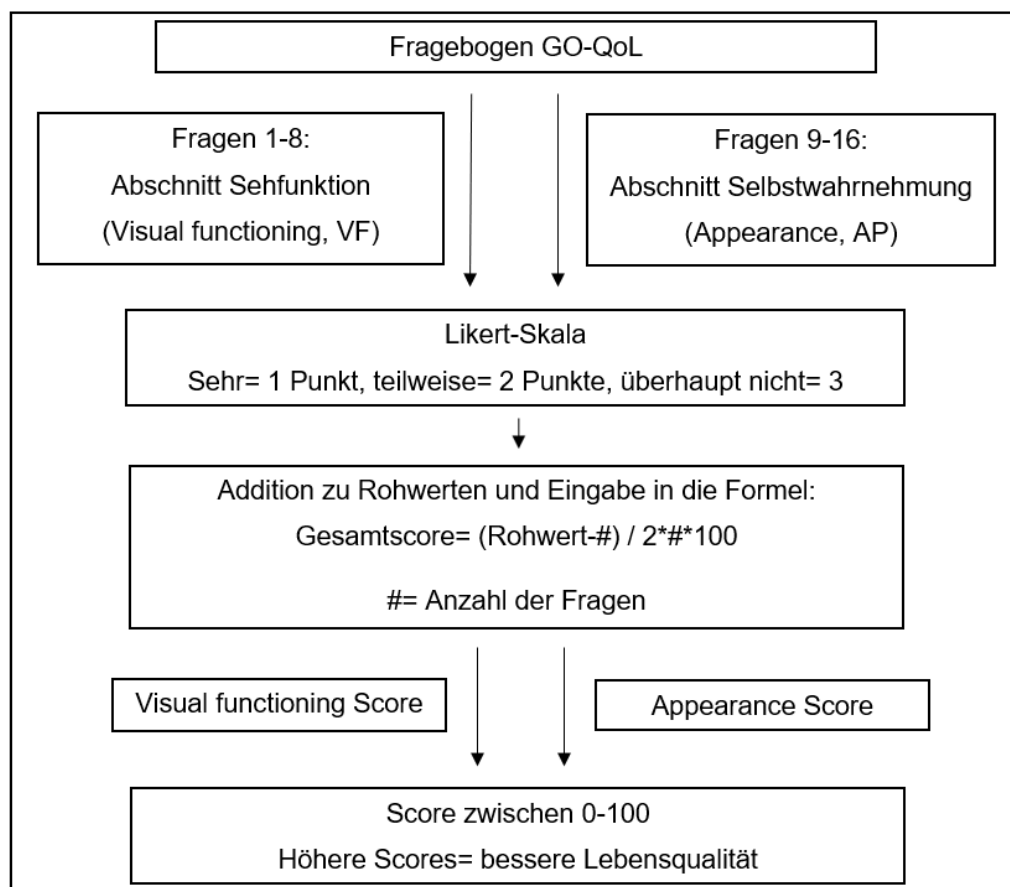


Abbildung 3: Krankheitsspezifische Lebensqualität nach dem GO-QoL Flussdiagramm

Eine Beurteilung der krankheitsspezifischen Lebensqualität unter der Therapie mit Teprotumumab gelingt mit dem minimal clinically important difference (MCID). Dieser steht für den minimalen klinisch relevanten Unterschied, der erreicht werden muss, um von einer relevanten Verbesserung der krankheitsspezifischen Lebensqualität sprechen zu können. Er wurde von Terwee *et al.* in einer Studie zu der GO-QoL unter verschiedenen Therapieoptionen ermittelt und findet internationale Anerkennung. Der MCID setzt voraus, dass für eine relevante Veränderung der QoL bei nicht invasiver Therapie, wie die unter Teprotumumab, ein Unterschied von  $\geq 6$  Punkten im Gesamt-Score bei einem oder beiden Abschnitten des GO-QoL Fragebogens gegeben sein muss. Bei invasiveren Therapien, wie einer chirurgischen Dekompression oder Immunsuppression, wird eine Verbesserung von  $\geq 10$  Punkten als relevant angesehen (8, 70).

### **3.2.2 Ophthalmologische Untersuchung**

Die ophthalmologischen Untersuchungen Exophthalmometrie und zur Erhebung des klinischen Aktivitätsscores wurden von der Augenklinik der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt. Im Rahmen dieser Dissertation werden die Mittelwerte aus den Messungen beider Augen zu den Zeitpunkten Woche 0, 6, 12, 24, 28 und 48 ausgewertet. Während der Untersuchung wurde ein Ansprechen auf die Therapie mit Teprotumumab als eine Verbesserung des Exophthalmus von  $\geq 2$  mm und/oder eine Verbesserung der klinischen Aktivität von  $\geq 2$  Punkten vom Ausgangswert in der Woche 0 im Vergleich zu den Zeitpunkten im Verlauf definiert. Es wurde darauf geachtet, dass jeder Patient jeweils von dem gleichen Arzt und mit dem gleichen Messinstrument untersucht wurde.

#### **3.2.2.1 Messung des Exophthalmus - Hertel**

Der Exophthalmus wurde für beide Augen mit der Spiegel-Exophthalmometrie (Hertel) gemessen. Dabei wird mit dem Spiegel-Exophthalmometer der sagittale Abstand des Hornhautscheitels vom seitlichen knöchernen Orbitarand gemessen und quantifiziert (71). Im Allgemeinen gilt ein Hertel-Wert von über 20 mm bzw. ein Unterschied zwischen beiden Augen von mindestens 2 mm als auffällig. Diese Werte können auf einen Exophthalmus hinweisen. Um einen Exophthalmus diagnostizieren zu können, sollte der Hertel-Wert individuell ausgewertet werden. Aufgrund der großen

Variationsbreite der Orbitaanatomie besitzen Einzelmesswerte keine eindeutige Aussagekraft. Entscheidend sind Verlaufskontrollen mit einem Fokus auf Veränderungen der Hertel-Werte (72).

### 3.2.2.2 Klinischer Aktivitätsgrad - CAS

Der CAS ermöglicht die Beurteilung der Aktivität der EO (55).

Beide Augen werden jeweils anhand folgender Kriterien beurteilt:

*Tabelle 3: Klinischer Aktivitätsscore für die Aktivitätsbestimmung der EO*

<b>Aktivitätssymptome</b>	<b>Punkte</b>
Retrobulbäres Druckgefühl (spontan)	1
Schmerzen bei Augenbewegung	1
Lidschwellung	1
Lidrötung	1
Bindehautinjektion	1
Chemosis	1
Karunkel/ Plica Schwellung	1
Gesamt-Score	7

Dieser sieben Punkte Aktivitätsscore wurde von EUGOGO modifiziert und in die Empfehlung zu Diagnose und Therapie der EO aufgenommen. Sofern ein Symptom als positiv befundet wird, wird ein Punkt vergeben. Die maximale Punktzahl pro Auge ist 7/7 Punkte. Bei einem Gesamt-Score des CAS von  $\geq 3/7$  Punkten liegt eine aktive EO vor, bei  $< 3/7$  Punkten eine inaktive EO (5).

### 3.3 Statistische Auswertung der Daten

Für die statistische Auswertung der vorliegenden Daten wurde das Statistikprogramm SPSS Statistic Version 23.0 (IBM, Armonk, New York, USA) verwendet. Die Untersuchungsergebnisse der Lebensqualität, Exophthalmus und CAS wurden prospektiv erhoben und nach Abschluss des Untersuchungszeitraums als As-treated-Analyse ausgewertet. In der Analyse der Ergebnisse wurden nur die Patienten berücksichtigt, die im Verlauf protokollgemäß therapiert wurden. Patienten, welche die Behandlung abbrachen oder sie nicht nach Protokoll ausführten, wurden bis zum



Austritt in ihrer ursprünglichen Gruppe ausgewertet und im weiteren Verlauf nicht weiter berücksichtigt. Die Datenanalyse erfolgte explorativ, eine graphische Darstellung wurde mit Boxplots, Liniendiagramme und Streudiagramme erreicht. Die Studienergebnisse wurden mithilfe von nicht parametrischen Tests ausgewertet. Die Durchführung eines T-Tests war aufgrund der für statistische Tests zu kleinem Patientenkollektiv mit 15 Teilnehmern nicht möglich. Für die Betrachtung und den Vergleich von Daten mit paariger Zuordnung im Zeitverlauf, konnte der verbundene Wilcoxon-Test verwendet werden. Hierunter zählt die Auswertung des Verlaufs vom GO-QoL-Visual Functioning-Score, GO-QoL-Appearance-Score und GO-QoL-Gesamt-Score. Ein einzelner Messzeitpunkt konnte paarig jeweils einem Patienten zugeordnet werden. Bei dem Vergleich von mehreren Stichproben unabhängiger Gruppen an unterschiedlichen Zeitpunkten, wurden die Studienergebnisse mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests analysiert. Hierunter zählt die Darstellung der Verläufe des GO-QoL in Abhängigkeit von der Entwicklung des CAS und Exophthalmus, sowie die Zusammenhänge zwischen der Lebensqualität und den beiden ophthalmologischen Parametern. Für die Analyse der bivariaten Korrelation konnte der Spearman-Korrelationskoeffizient herangezogen werden. Eine multivariable lineare Regressionsanalyse dient der Frage, ob sich die Lebensqualität unabhängig von Exophthalmus und Aktivität der EO verändert. Dabei wurde die QoL als Zielvariable definiert, CAS und Exophthalmus als Einflussvariablen.

Für die textliche Gestaltung der Dissertation wurde Microsoft Word 2016 (Windows, Redmond, Washington, USA) verwendet.

Als Literaturverwaltungsprogramm diente Endnote X9 (Clarivate Analytics, New York City, New York, USA). Die virtuelle Bibliothek enthielt und verwaltete die gesamten Quellen dieser wissenschaftlichen Arbeit. Eine Kopplung der Programme Microsoft Word und Endnote ermöglichte das Einfügen von Literaturverweisen in Word mit simultaner Erstellung eines fortlaufenden Literaturverzeichnisses.

Die eigens entworfenen Grafiken in dieser Promotion wurden mithilfe von Microsoft Paint Version 1903 (Windows, Redmond, Washington, USA) und GoodNotes5 (Google, Mountain View, Kalifornien, USA) erstellt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Demographische Daten

Die Daten des GO-QoL-Fragebogens, des Exophthalmus und der klinischen Aktivität wurden an sechs Zeitpunkte in einem Zeitraum von 48 Wochen analysiert. Insgesamt nahmen 15 Patienten an der Therapie teil. Die Altersspanne lag zwischen 33 und 79 Jahren. Die Woche 0 entsprach der Erstuntersuchung, Woche 24 dem Ende der Therapie mit der intravenösen Gabe von Teprotumumab und Woche 48 dem Ende der Nachbeobachtung. Das Kollektiv aus 15 Patienten umfasste 3 männliche und 12 weibliche Patienten. Das mediane Alter lag bei 54 Jahren (Bereich: 46-67). Nach Woche 24 schieden 3 weibliche Patienten von der Untersuchung aus, da sie in eine andere Studiengruppe wechselten. Diese nahmen nicht weiter an der Nachbeobachtungszeit in Woche 28 und Woche 48 teil, das Kollektiv reduzierte sich somit auf 12 Patienten. Das Verhältnis zwischen Männern und Frauen betrug hierbei 3:9. Dabei lag das mediane Alter bei 53,5 Jahren (33-77).

*Tabelle 4: Demographische Beschreibung des Patientenkollektivs.*

	Woche 0	Woche 6	Woche 12	Woche 24	Woche 28	Woche 48
N	15				12	
männlich	3				3	
weiblich	12				9	
Alter [Jahre]	Mittelwert	55,8			54,75	
	Standard- abweichung	14,14			14,04	
	Minimum	33			33	
	Maximum	79			77	
	Perzentil 25	46			46	
	Perzentil 50 (Median)	54			53,5	
Perzentil 75	67			66,5		

## **4.2 Darstellung der Lebensqualität**

Die krankheitsspezifische Lebensqualität der Patienten wurde mithilfe des GO-QoL Fragebogens erhoben und ausgewertet. Im Folgenden wird der Verlauf des Gesamtscores an den verschiedenen sechs Zeitpunkten dargestellt. Ein besonderes Augenmerk wird dabei auf die Erstuntersuchung, dem Ende der Therapie und dem Ende der Nachbeobachtungszeit gelegt. Anschließend erfolgt eine Differenzierung des Verlaufs hinsichtlich der beiden Abschnitte Sehfunktion und Selbstwahrnehmung. Für eine relevante Verbesserung muss ein MCID von  $\geq 6$  Punkten gegeben sein.

#### 4.2.1 Verlauf Erstuntersuchung (Woche 0) - Ende der Therapie (Woche 24)

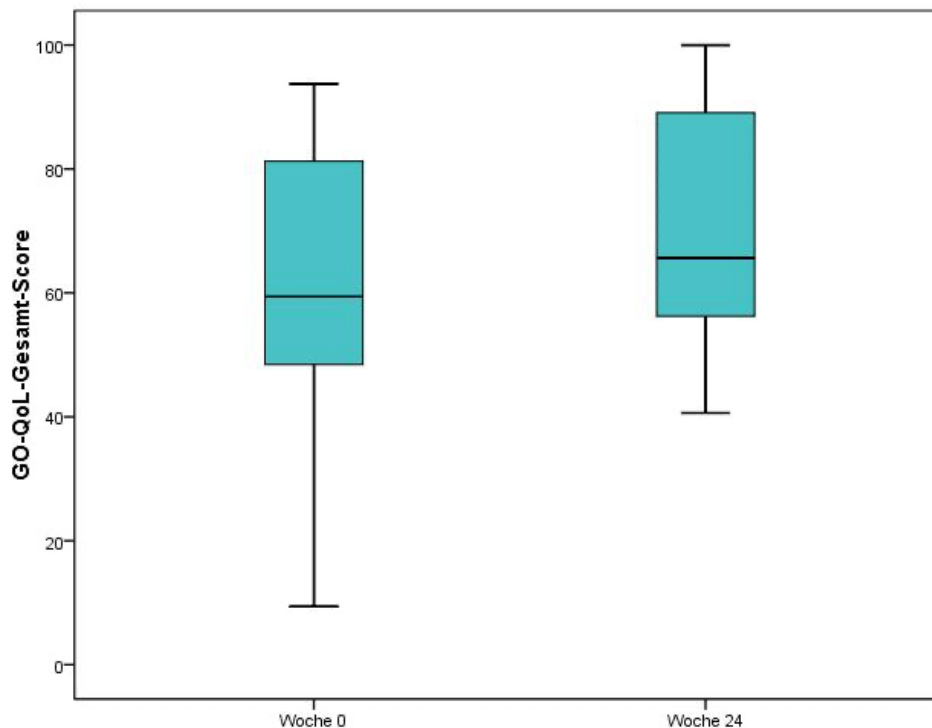


Abbildung 4: Änderung GO-QoL-Gesamt-Score von Woche 0 bis Woche 24. Boxplots.

Der GO-QoL-Gesamt-Score stieg vom initialen Median 59,38 (Bereich: 43,75-81,25) während der Erstuntersuchung auf 65,63 (53,13-90,63) in Woche 24 an. Das entspricht im Median einer Verbesserung von 6,25 Punkten. Die Streuung der Werte nahm im Verlauf ab, nach verbundenem Wilcoxon-Test ( $p = 0,001$ ).

Tabelle 5: Änderung GO-QoL-Gesamt-Score von Woche 0 bis Woche 24. Deskriptive Statistik.

GO-QoL-Gesamt-Score	Woche 0	Woche 24
N	15	15
Mittelwert	59,79	72,29
Standardabweichung	23,14	19,00
Minimum	9,38	40,63
Maximum	93,75	100,00
Perzentil 25	43,75	53,13
Perzentil 50 (Median)	59,38	65,63
Perzentil 75	81,25	90,63
p-Wert nach verbundenem Wilcoxon-Test	0,001	

#### 4.2.2 Verlauf Erstuntersuchung (Woche 0) - Ender der Nachbeobachtung (Woche 48)

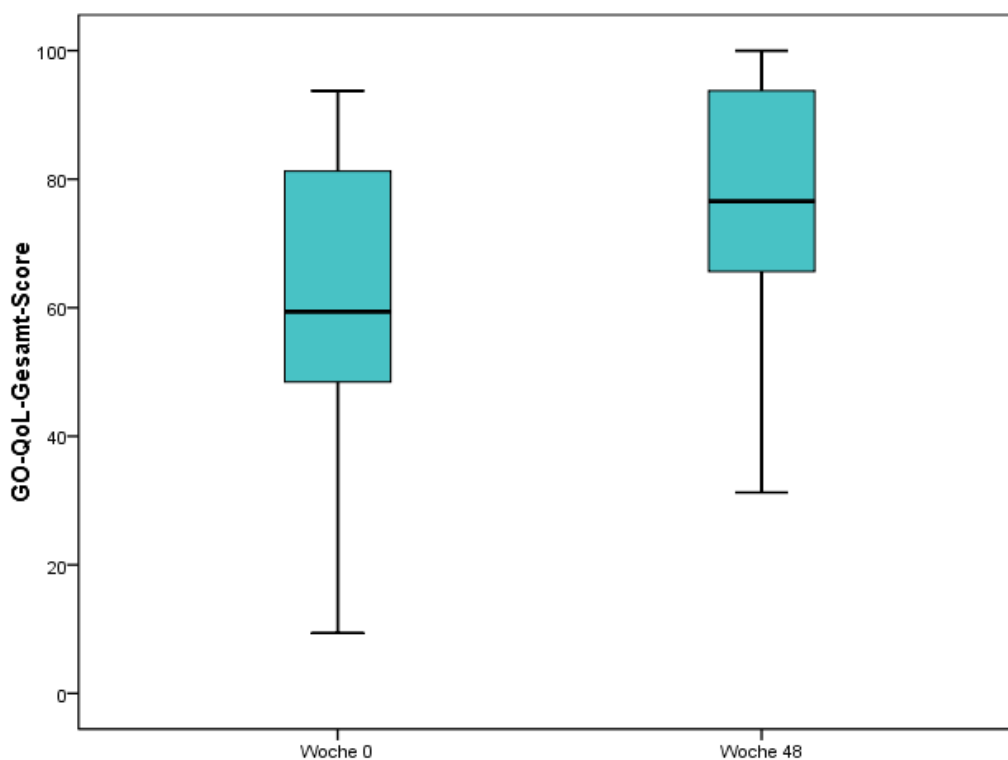


Abbildung 5: Änderung GO-QoL-Gesamt-Score von Woche 0 bis Woche 48. Boxplots.

Der initiale Median während der Erstuntersuchung lag bei 59,38 (Bereich: 43,75-81,25) und erreichte nach 48 Wochen einen Median von 76,56 (64,06-93,75). Die mediane Differenz betrug 17,18 Punkte. Die Streuung der Werte nahm ab, nach verbundenem Wilcoxon-Test ( $p=0,006$ ).

Tabelle 6: Änderung GO-QoL-Gesamt-Score von Woche 0 bis Woche 48. Deskriptive Statistik.

GO-QoL-Gesamt-Score	Woche 0	Woche 48
N	15	12
Mittelwert	59,79	74,74
Standardabweichung	23,14	23,29
Minimum	9,38	31,25
Maximum	93,75	100,00
Perzentil 25	43,75	64,06
Perzentil 50 (Median)	59,38	76,56
Perzentil 75	81,25	93,75
p-Wert nach verbundenem Wilcoxon-Test	0,006	

### 4.2.3 Verlauf Erstuntersuchung (Woche 0) - Ende der Therapie (Woche 24) - Ende der Nachbeobachtung (Woche 48)

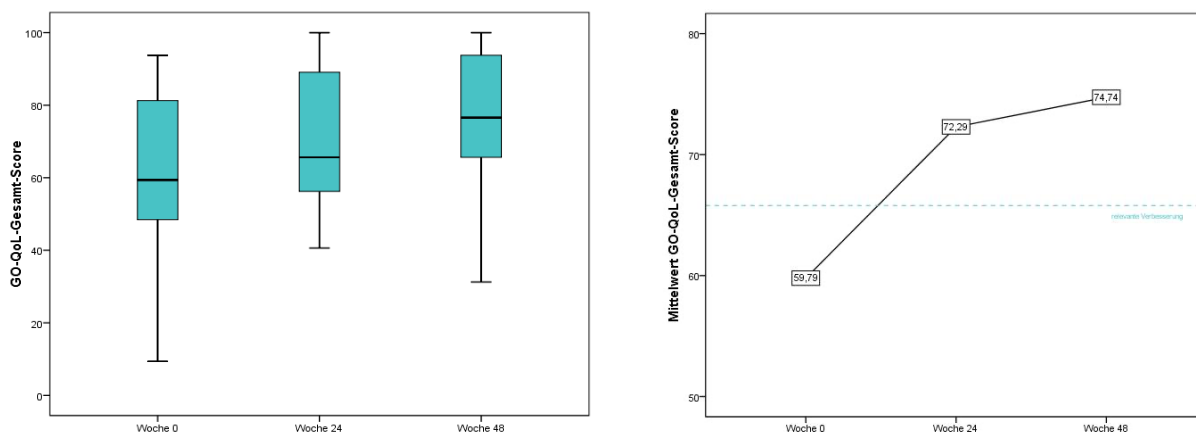


Abbildung 6 a, b: Veränderung GO-QoL-Gesamt-Score als Verlaufsübersicht der Wochen 0, 24 und 48. Boxplots (a, links) und Liniendiagramm (b, rechts).

Der Median stieg beginnend von der Erstuntersuchung in Woche 0 von 59,38 (Bereich: 43,75-81,25) auf 65,63 (53,13-90,63) in Woche 24 und erreichte in Woche 48 einen Median von 76,56 (64,06-93,75). Man erkennt, dass die Streuung in Woche 0 am größten war und zum Ende der Therapie in Woche 24 am geringsten. Die Mittelwerte stiegen im Verlauf von initial 59,76, Woche 24 auf 72,29 und in der Woche 48 auf 74,74. Die Differenz zwischen W0 und W24 entspricht 12,5 Punkte. Die Differenz zwischen W0 und W48 entspricht 14,98 Punkten.

### 4.2.4 Überblick der Ergebnisse Verlauf des GO-QoL Gesamt-Scores

Der GO-QoL Gesamt-Score verbesserte sich im Verlauf unter der Therapie mit Teprotumumab. Es konnten am Ende der Therapie und am Ende der Nachbeobachtungszeit eine relevante Verbesserung der krankheitsspezifischen Lebensqualität mit einem MCID von  $\geq 6$  Punkten erreicht werden. Im Detail zeigte sich im Median eine relevante Verbesserung von 6,25 Punkten nach 24 Wochen und von 17,18 Punkten nach 48 Wochen. Die Mittelwerte erreichten mit einer Zunahme um 12,5 Punkte und 14,98 Punkten ebenfalls den MCID. Einen deutlichen Hinweis auf eine statistisch relevante Verbesserung konnte mit einem p-Wert  $< 0,05$  nach verbundenem Wilcoxon-Test bestätigt werden.

### 4.3 Darstellung der Lebensqualität im Verlauf – GO-QoL- Visual Functioning-Score, Appearance-Score und Gesamt-Score

#### 4.3.1 Verlauf des GO-QoL-Visual Functioning-Scores

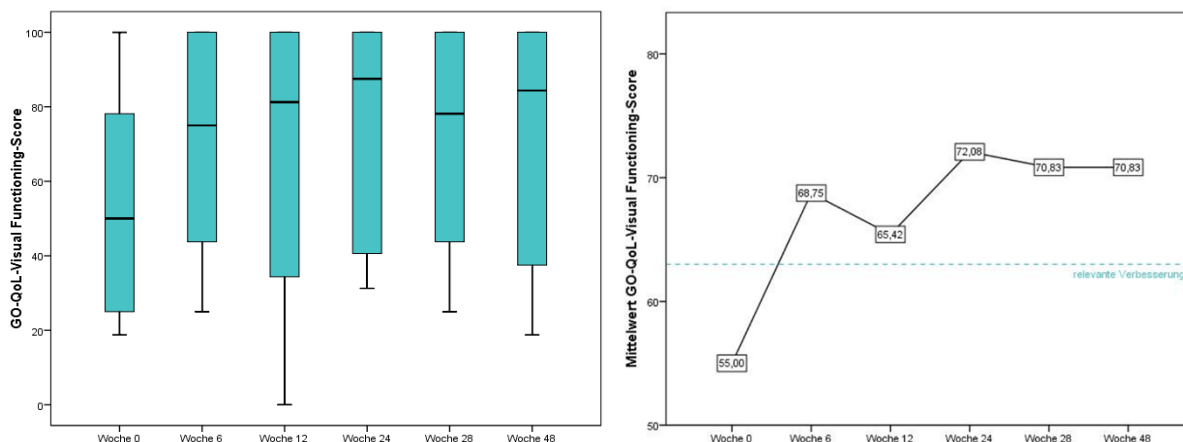


Abbildung 7 a, b: Verlauf des GO-QoL-Visual Functioning-Scores. Boxplots (a, links) und Liniendiagramm (b, rechts).

Der initiale Median von 50 (Bereich: 25-81,25) in Woche 0 stieg im Verlauf der Therapie und erzielte bei Therapieende (Woche 24) den maximalen Wert von 87,5 (37,5-100). Bei Studienende (Woche 48) lag der abschließende Median bei 84,38 (34,38-100). Der Mittelwert von anfangs 55 erhöhte sich im Verlauf und erreichte bereits nach der ersten Folgerhebung in Woche 6 eine Zunahme um  $\geq 6$  Punkten. Diese Differenz wurde im weiteren Verlauf nicht unterschritten. Zum Ende der Therapie wurde die maximale Differenz im Verlauf mit 17,08 Punkten erreicht. Die dargestellten Änderungen zeigten nach dem verbundenen Wilcoxon-Test zu jedem Zeitpunkt ausgehend von der Woche 0 einen p-Wert von  $< 0,05$ . Im Vergleich zwischen den einzelnen Wochen untereinander wurde ein p-Wert von  $< 0,05$  in Woche 0 bis Woche 6 erreicht.

Bei der individuellen Betrachtung, zeigten annähernd dreiviertel des Patientenkollektivs im Therapieverlauf eine Verbesserung des VF-Scores von  $\geq 6$  Punkten. Am Ende der Therapie gaben 14 von 15 Patienten (93,33%) und am Ende der Nachbeobachtungszeit 75% der Patienten eine Verbesserung von  $\geq 6$  Punkten in der Sehfunktion an.

**Tabelle 7: Verlauf des GO-QoL-Visual Functioning-Scores. Deskriptive Statistik.**

<b>GO-QoL-Visual Functioning-Score</b>	Woche 0	Woche 6	Woche 12	Woche 24	Woche 28	Woche 48
N	15 (100%)	15 (100%)	15 (100%)	15 (100%)	12 (100%)	12 (100%)
N <6 Punkte	/	4 (26,67%)	4 (26,67%)	1 (6,67%)	3 (25%)	3 (25%)
N ≥6 Punkte	/	11 (73,33%)	11 (73,33%)	14 (93,33%)	9 (75%)	9 (75%)
Mittelwert	55,00	68,75	65,42	72,08	70,83	70,83
Standardabweichung	29,14	29,32	35,42	30,24	29,23	32,24
Minimum	18,75	25,00	0,00	31,25	25,00	18,75
Maximum	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Perzentil 25	25,00	43,75	31,25	37,50	40,63	34,38
Perzentil 50(Median)	50,00	75,00	81,25	87,50	78,13	84,38
Perzentil 75	81,25	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Deskriptive Statistik der Zeitpunkte Woche 0 bis Woche 48 im Verlauf. Dargestellt wurde zudem die Anzahl der Patienten ohne eine relevante Verbesserung mit <6 Punkten und mit einer relevanten Verbesserung mit ≥6 Punkten ausgehend von der Erstuntersuchung.

**Tabelle 8: Verlauf des GO-QoL-Visual Functioning-Scores ausgehend von der Erstuntersuchung.**

<b>GO-QoL-Visual Functioning-Score</b>	Woche 6-0	Woche 12-0	Woche 24-0	Woche 28-0	Woche 48-0
p-Wert	0,004	0,027	0,001	0,008	0,041

Dargestellt wurden die p-Werte der verschiedenen Zeitpunkte im Vergleich zum Ausgangspunkt in Woche 0 (Erstuntersuchung). p-Werte nach verbundenem Wilcoxon-Test.

**Tabelle 9: Verlauf des GO-QoL-Visual Functioning-Scores zwischen den Zeitpunkten.**

<b>GO-QoL-Visual Functioning-Score</b>	Woche 6-0	Woche 12-6	Woche 24-12	Woche 28-24	Woche 48-28
p-Wert	0,004	0,558	0,072	1,000	1,000

Die p-Werte wurden für den Verlauf zwischen den verschiedenen Zeitpunkten untereinander ausgewertet. p-Werte nach verbundenem Wilcoxon-Test.



### 4.3.2 Verlauf des GO-QoL-Appearance-Scores

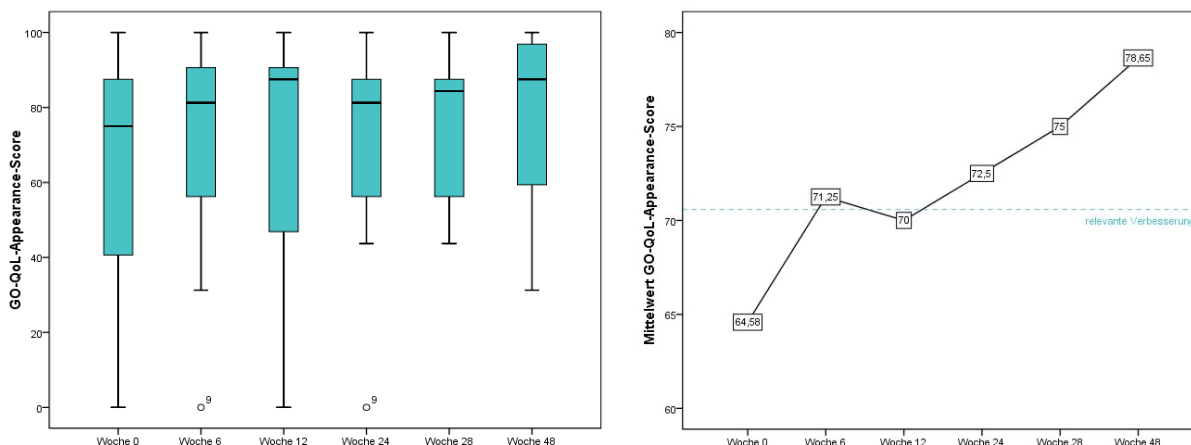


Abbildung 8 a, b: Verlauf des GO-QoL-Appearance-Scores. Boxplots (a, links) und Liniendiagramm (b, rechts).

Die Erstuntersuchung (Woche 0) wies einen Median des Appearance-Scores von 75 (Bereich: 37,5-87,5) auf. Im Verlauf der Untersuchung stieg er an und erreichte seinen maximalen Wert von 87,5 in Woche 12 (43,75-93,75), sowie am Studienende in Woche 48 (54,69-98,44). Die Mittelwerte stiegen mit fortschreitendem Verlauf der Therapie. In Woche 12 nahm dieser ab, um danach weiter anzusteigen. Eine relevante Verbesserung von  $\geq 6$  Punkten in der Selbstwahrnehmung wurde in der Woche 6 sowie ab Woche 24 erreicht. Die maximale Differenz, ausgehend von der Erstuntersuchung, konnte in Woche 48 gezeigt werden (Differenz: 14,07). Ein p-Wert von  $< 0,05$  nach verbundenem Wilcoxon-Test wurde im Vergleich der Zeitpunkte zur Erstuntersuchung (Woche 0) erreicht. Im Vergleich zwischen den Zeitpunkten untereinander war eine statistisch auffällige Veränderung lediglich zwischen Woche 0 und Woche 6 zu erkennen.

Individuell betrachtet, fällt auf, dass im Verlauf bei mehr als der Hälfte der Patienten eine Verbesserung von  $\geq 6$  Punkten erreicht wurde. Sowohl am Ende der Therapie als auch am Ende der Nachbeobachtungszeit zeigten 66,67% der Patientin eine relevante Verbesserung in der Selbstwahrnehmung.

*Tabelle 10: Verlauf des GO-QoL-Appearance-Scores. Deskriptive Statistik.*

<b>GO-QoL-Appearance-Score</b>	Woche 0	Woche 6	Woche 12	Woche 24	Woche 28	Woche 48
N	15 (100%)	15 (100%)	15 (100%)	15 (100%)	12 (100%)	12 (100%)
N <6 Punkte	/	6 (40%)	7 (46,67%)	5 (33,33%)	3 (25%)	4 (33,33%)
N ≥6 Punkte	/	9 (60%)	8 (53,33%)	10 (66,67%)	9 (75%)	8 (66,67%)
Mittelwert	64,58	71,25	70,00	72,50	75,00	78,65
Standardabweichung	29,00	28,33	29,71	26,91	19,22	23,15
Minimum	0,00	0,00	0,00	0,00	44,00	31,00
Maximum	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Perzentil 25	37,50	50,00	43,75	56,25	53,13	54,69
Perzentil 50 (Median)	75,00	81,25	87,50	81,25	84,38	87,50
Perzentil 75	87,50	93,75	93,75	87,50	87,50	98,44

Deskriptive Statistik der Zeitpunkte Woche 0 bis Woche 48 im Verlauf. Dargestellt wurde zudem die Anzahl der Patienten ohne eine relevante Verbesserung mit <6 Punkten und mit einer relevanten Verbesserung mit ≥6 Punkten ausgehend von der Erstuntersuchung.

*Tabelle 11: Verlauf des GO-QoL-Appearance-Scores ausgehend von der Erstuntersuchung.*

<b>GO-QoL-Appearance-Score</b>	Woche 6-0	Woche 12-0	Woche 24-0	Woche 28-0	Woche 48-0
p-Wert	0,031	0,032	0,015	0,015	0,015

Es wurden die p-Werte der verschiedenen Zeitpunkte im Vergleich zum Ausgangspunkt in Woche 0 (Erstuntersuchung) untersucht. p-Werte nach verbundenem Wilcoxon-Test.

*Tabelle 12: Verlauf des GO-QoL-Appearance-Scores zwischen den Zeitpunkten.*

<b>GO-QoL-Appearance-Score</b>	Woche 6-0	Woche 12-6	Woche 24-12	Woche 28-24	Woche 48-28
p-Wert	0,031	0,414	0,327	0,705	0,143

Die p-Werte wurden für den Verlauf zwischen den verschiedenen Zeitpunkten untereinander ausgewertet. p-Werte nach verbundenem Wilcoxon-Test.

### 4.3.3 Verlauf des GO-QoL-Gesamt-Scores

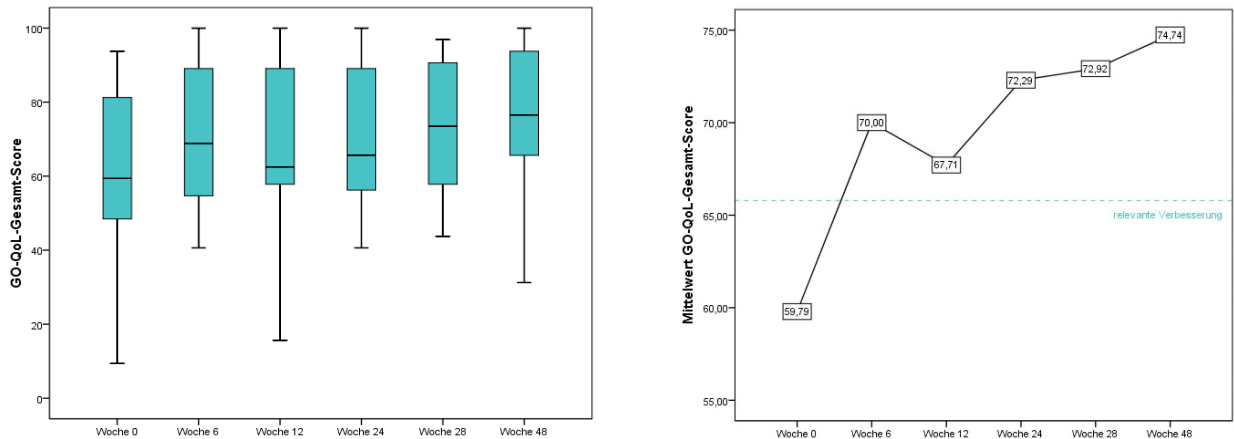


Abbildung 9 a, b: Verlauf des GO-QoL-Gesamt-Scores. Boxplots (a, links) und Liniendiagramm (b, rechts).

Initial war der Median des Gesamt-Scores bei 59,38 (Bereich: 43,75-81,25). Beim Studienende in Woche 48 stieg er auf 76,56 (64,06-93,75). Der Mittelwert lag anfangs bei 59,79 und erreichte ab der Woche 6 eine relevante Verbesserung von  $\geq 6$  Punkten, ausgehend von Woche 0. In Woche 12 sank er auf einen Wert von 67,71. Danach stieg er an und erzielte seinen maximalen Wert bei Studienende in Woche 48 mit 74,74 und einer Differenz von 14,95 Punkten. Ein p-Wert von  $<0,05$  nach verbundenem Wilcoxon-Test war ausgehend von der Woche 0 zu jedem Zeitpunkt gegeben. Im Vergleich zwischen den Zeitpunkten untereinander war ein p-Wert von  $<0,05$  lediglich zwischen Woche 0 bis Woche 6.

Bei der individuellen Betrachtungsweise zeigte sich, dass bei zwei Drittel der Patienten ein Anstieg von  $\geq 6$  Punkten erzielt wurde. Am Ende der Therapie gaben 93,33% sowie am der Nachbeobachtungszeit 66,67% der Patienten eine Verbesserung von  $\geq 6$  Punkten an.

**Tabelle 13: Verlauf des GO-QoL-Gesamt-Scores. Deskriptive Statistik.**

<b>GO-QoL-Gesamt-Score</b>	Woche 0	Woche 6	Woche 12	Woche 24	Woche 28	Woche 48
N	15 (100%)	15 (100%)	15 (100%)	15 (100%)	12 (100%)	12 (100%)
N <6 Punkte	/	5 (33,33%)	6 (40%)	1 (6,67%)	2 (16,67%)	4 (33,33%)
N ≥6 Punkte	/	10 (66,67%)	9 (60%)	14 (93,33%)	10 (83,33%)	8 (66,67%)
Mittelwert	59,79	70,00	67,71	72,29	72,92	74,74
Standardabweichung	23,14	19,76	23,35	19,00	18,48	23,29
Minimum	9,38	40,63	15,63	40,63	43,75	31,25
Maximum	93,75	100,00	100,00	100,00	96,88	100,00
Perzentil 25	43,75	53,13	56,25	53,13	57,03	64,06
Perzentil 50(Median)	59,38	68,75	62,50	65,63	73,44	76,56
Perzentil 75	81,25	93,75	90,63	90,63	90,63	93,75

Deskriptive Statistik der Zeitpunkte Woche 0 bis Woche 48 im Verlauf. Dargestellt wurde zudem die Anzahl der Patienten ohne eine relevante Verbesserung mit <6 Punkten und mit einer relevanten Verbesserung mit ≥6 Punkten ausgehend von der Erstuntersuchung.

**Tabelle 14: Verlauf des GO-QoL-Gesamt-Scores ausgehend von der Erstuntersuchung.**

<b>GO-QoL-Gesamt-Score</b>	Woche 6-0	Woche 12-0	Woche 24-0	Woche 28-0	Woche 48-0
p-Wert	0,002	0,014	0,001	0,003	0,006

Es wurden die p-Werte der verschiedenen Zeitpunkte im Vergleich zum Ausgangspunkt in Woche 0 (Erstuntersuchung) untersucht. p-Werte nach verbundenem Wilcoxon-Test.

**Tabelle 15: Verlauf des GO-QoL-Gesamt-Scores zwischen den Zeitpunkten.**

<b>GO-QoL-Gesamt-Score</b>	Woche 6-0	Woche 12-6	Woche 24-12	Woche 28-24	Woche 48-28
p-Wert	0,002	0,223	0,150	0,875	0,503

Die p-Werte wurden für den Verlauf zwischen den verschiedenen Zeitpunkten untereinander ausgewertet. p-Werte nach verbundenem Wilcoxon-Test.

#### 4.3.4 Verlauf der Lebensqualität als Übersicht Visual Functioning, Appearance und Gesamt-Score.

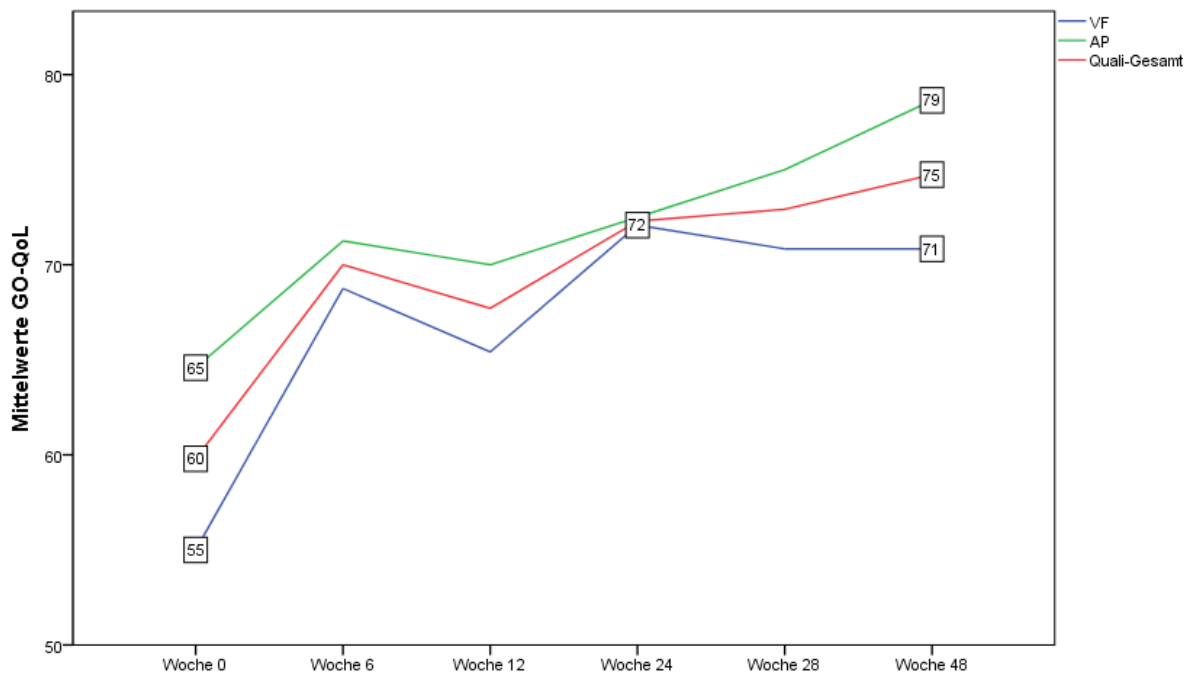


Abbildung 10: Übersicht des Verlaufs von GO-QoL-Visual Functioning-Score, -Appearance-Score und -Gesamt-Score

Im Vergleich der Mittelwerte des GO-QoL zwischen den einzelnen Abschnitten Sehfunktion (VF) und Selbstwahrnehmung (AP), sowie dem Gesamt-Score (Quali-Gesamt) war zu erkennen, dass die Mittelwerte im Verlauf anstiegen. Der steilste Anstieg zeigte sich in allen Abschnitten zwischen der Erstuntersuchung und Woche 6. Die Werte fielen in Woche 12 und stiegen anschließend wieder. Das Maximum des VF-Scores lag in Woche 24. Im AP-Score wurde das Maximum zum Studienende in Woche 48 erreicht. Im Allgemeinen waren die Mittelwerte der Sehfunktion niedriger als die Mittelwerte der Selbstwahrnehmung. Der Gesamt-Score lag zwischen VF und AP und erreichte sein Maximum am Studienende.

#### 4.3.5 Überblick der Ergebnisse von Kapitel 4.3

Ausgehend von der Erstuntersuchung zeigten im Verlauf alle Abschnitte des GO-QoL Fragebogens eine mediane Verbesserung der QoL um den geforderten MCID von  $\geq 6$  Punkten. Nach verbundenem Wilcoxon-Test kann ein p-Wert von  $< 0,05$  einen statistisch relevanten Hinweis auf eine klinische Verbesserung unterstützen. Eine Ausnahme stellte sich in der Woche 12 im AP- und Gesamt-Score dar. Bei der individuellen Verlaufsbeurteilung konnten nicht alle Patientinnen zu jedem Zeitpunkt eine relevante Verbesserung erreichen. Im Abschnitt Sehfunktion gaben am Ende der

Therapie 14 von 15 Patienten (93,33%) und am Ende der Nachbeobachtungszeit 66,67% der Patienten eine relevante Verbesserung in der Sehfunktion an. In der Selbstwahrnehmung ist festzuhalten, dass im Verlauf bei mehr als der Hälfte der Patienten eine relevante Verbesserung erreicht wurde. Sowohl am Ende der Therapie als auch am Ende der Nachbeobachtungszeit zeigten 66,67% der Patienten eine relevante Verbesserung. Basierend auf den zuvor beschriebenen Scores verbesserte sich der GO-QoL Gesamt-Score bei annähernd zwei Drittel des Patientenkollektivs. Am Ende der Therapie gaben 93,33% sowie am der Nachbeobachtungszeit 66,67% der Patienten eine relevante Verbesserung ihrer krankheitsspezifischen Lebensqualität an.

Im Vergleich zu den Verläufen der Visiten untereinander zeigte sich, dass der geforderte MCID lediglich innerhalb der ersten 6 Wochen erreicht wurde. In den darauffolgenden Wochen konnte zwischen den Untersuchungszeiträumen keine weitere Änderung von  $\geq 6$  Punkten erzielt werden. Aufgrund eines p-Werts von  $< 0,05$  kann die Nullhypothese hier nicht verworfen werden. Dementsprechend kann davon ausgegangen werden, dass der Zeitraum zwischen Erstuntersuchung und Woche 6 mit einem p-Wert von  $< 0,05$  die Entwicklung der GO-QoL maßgebend bestimmt und für eine relevante Verbesserung entscheidend ist.

#### 4.4 Zusammenhänge zwischen der Lebensqualität und dem Exophthalmus.

Im Folgenden wurde untersucht, inwiefern die Abschnitte des GO-QoL-Fragebogens mit dem klinischen Parameter Exophthalmus korrelierten und Rückschlüsse auf die Lebensqualität zuließen.

##### 4.4.1 GO-QoL-Visual Functioning-Score

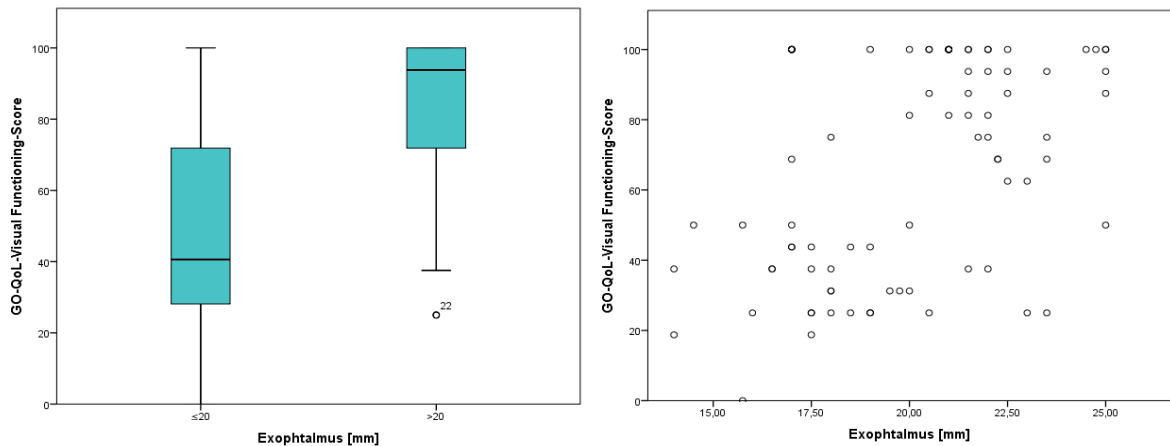


Abbildung 11 a, b: Zusammenhang zwischen Visual Functioning-Score und Exophthalmus. Boxplots (a, links) und Streudiagramm (b, rechts).

Studienteilnehmer mit einem Exophthalmus von  $\leq 20$  mm ( $n=40$ ) hatten im Median einen GO-QoL-Visual Functioning-Score von 40,63 (Bereich: 28,13-71,88). Bei einem Exophthalmus von  $>20$  mm ( $n=44$ ) lag der Median bei einem Wert von 93,75 (71,88-100). Die Streuung zeigte sich in der Subgruppe  $\leq 20$  mm besonders hoch.

$p = <0,001$  nach Mann-Whitney-U-Test;  $r = 0,357$ ,  $p = 0,001$  nach Spearman.

Tabelle 16: Zusammenhang zwischen Visual Functioning-Score und Exophthalmus.

GO-QoL-Visual Functioning-Score	Exophthalmus $\leq 20$ mm	Exophthalmus $> 20$ mm
N	40	44
Mittelwert	50,00	82,24
Standardabweichung	29,315	23,031
Minimum	0	25
Maximum	100	100
Perzentil 25	28,13	71,88
Perzentil 50 (Median)	40,63	93,75
Perzentil 75	71,88	100,00
p-Wert nach Mann-Whitney-U-Test	<0,001	

#### 4.4.2 GO-QoL-Appearance-Score

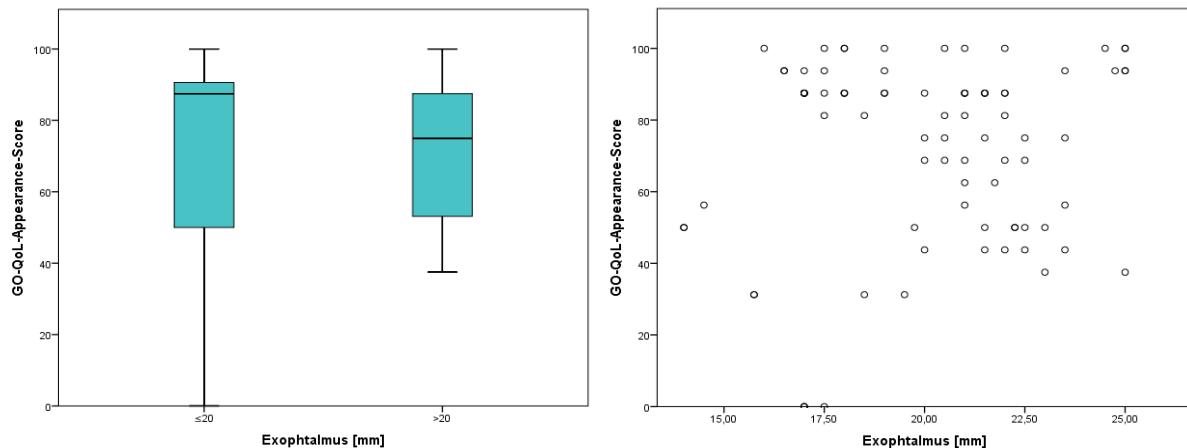


Abbildung 12 a, b: Zusammenhang zwischen Appearance-Score und Exophthalmus. Boxplots (a, links) und Streudiagramm (b, rechts).

Patienten mit einem Exophthalmus von  $\leq 20$  mm ( $n=40$ ), zeigten einen Appearance-Score von 87,5 im Median (Bereich: 50-90,63). Einen Wert von 75 (53,13-87,5) hatten Patienten mit einem Exophthalmus von  $> 20$  mm ( $n=44$ ). Die Streuung zeigte sich in der Subgruppe  $\leq 20$  mm besonders hoch.

$p= 0,832$  nach Mann-Whitney-U-Test;  $r= 0,017$ ,  $p= 0,878$  nach Spearman.

Tabelle 17: Zusammenhang zwischen Appearance-Score und Exophthalmus.

GO-QoL-Appearance-Score	Exophthalmus $\leq 20$ mm	Exophthalmus $> 20$ mm
N	40	44
Mittelwert	69,69	73,44
Standardabweichung	31,729	20,134
Minimum	0	38
Maximum	100	100
Perzentil 25	50,00	53,13
Perzentil 50 (Median)	87,50	75,00
Perzentil 75	90,63	87,50
p-Wert nach Mann-Whitney-U-Test	0,832	



#### 4.4.3 GO-QoL-Gesamt-Score

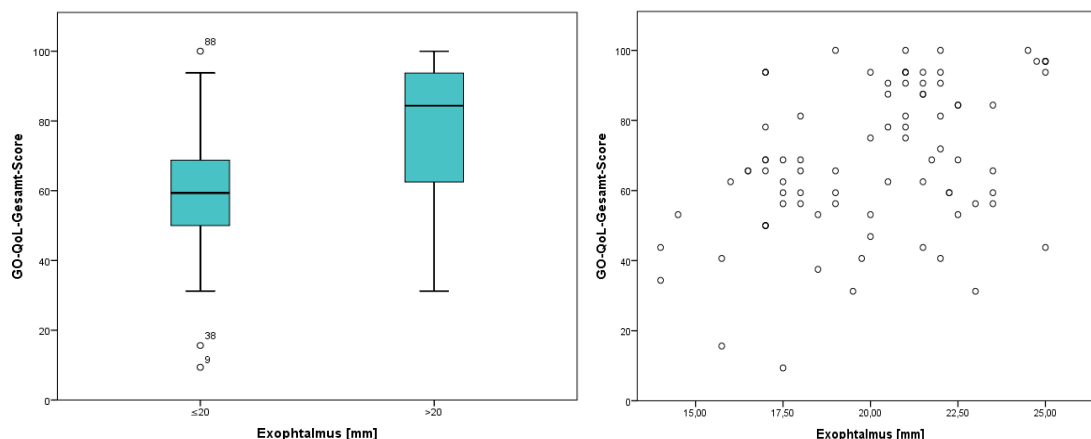


Abbildung 13 a, b: Zusammenhang zwischen Gesamt-Score und Exophthalmus. Boxplots (a, links) und Streudiagramm (b, rechts).

Patienten mit einem Exophthalmus von  $\leq 20$  mm ( $n=40$ ) hatten im Median einen Gesamt-Score von 59,38 (Bereich: 50-68,75). Bei einem Wert von  $>20$  mm ( $n=44$ ) wiesen die Patienten einen Gesamt-Score von 84,38 (62,5-93,75) auf.

$p = <0,001$  nach Mann-Whitney-U-Test;  $r = 0,356$ ,  $p = 0,001$  nach Spearman.

Tabelle 18: Zusammenhang zwischen Gesamt-Score und Exophthalmus.

GO-QoL-Gesamt-Score	Exophthalmus $\leq 20$ mm	Exophthalmus $>20$ mm
N	40	44
Mittelwert	59,84	77,84
Standardabweichung	20,148	18,553
Minimum	9	31
Maximum	100	100
Perzentil 25	50,00	62,50
Perzentil 75 (Median)	59,38	84,38
Perzentil 75	68,75	93,75
p-Wert nach Mann-Whitney-U-Test	<0,001	

#### **4.5 Zusammenhang von Änderungen der krankheitsspezifischen Lebensqualität mit der Entwicklung des Exophthalmus**

Es konnte dargestellt werden, dass sich die GO-QoL durch die Therapie mit Teprotumumab verbessert. Im Folgenden wurde untersucht, ob die krankheitsspezifische Lebensqualität mit der Entwicklung des Exophthalmus korreliert. Eine Änderung des Exophthalmus von  $\geq 2$  mm galt als relevant.

#### 4.5.1 GO-QoL-Visual Functioning-Score

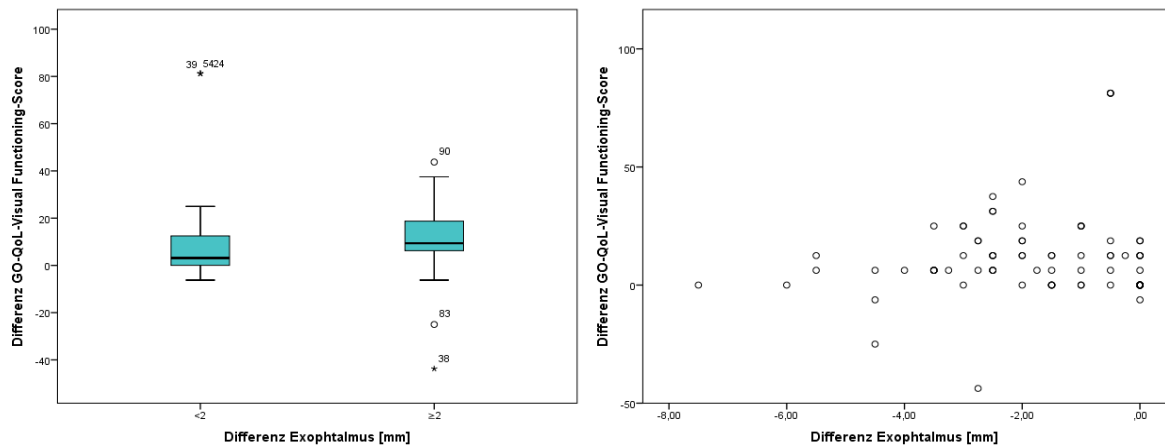


Abbildung 14: Änderungen des Visual Functioning-Scores in Abhängigkeit von der Entwicklung des Exophthalmus. Boxplots (a, links) und Streudiagramm (b, rechts).

Die Differenzen beziehen sich auf die Zeitpunkte Verlauf-Erstuntersuchung. Bei einer Differenz des Exophthalmus von <2 mm betrug die Differenz des VF-Scores im Median 3,13 Punkte (Bereich: 0-12,5). Bei einer Differenz des Exophthalmus von ≥2 mm zeigte sich ein Anstieg um 9,38 Punkte im VF-Score (Bereich: 6,25-18,75).

p=0,066 nach Mann-Whitney-U-Test; r= -0,157, p= 0,153 nach Spearman.

Tabelle 19: Zusammenhang zwischen der Differenz des Visual Functioning-Scores mit der Entwicklung eines Exophthalmus.

GO-QoL-Visual Functioning-Score	Exophthalmus <2 mm	Exophthalmus ≥2 mm
N	46	38
Mittelwert	11,14	10,69
Standardabweichung	20,37	15,58
Minimum	-6,25	-43,75
Maximum	81,25	43,75
Perzentil 25	0	6,25
Perzentil 50 (Median)	3,13	9,38
Perzentil 75	12,5	18,75
p-Wert nach Mann-Whitney-U-Test	0,066	

## 4.5.2 GO-QoL-Appearance-Score

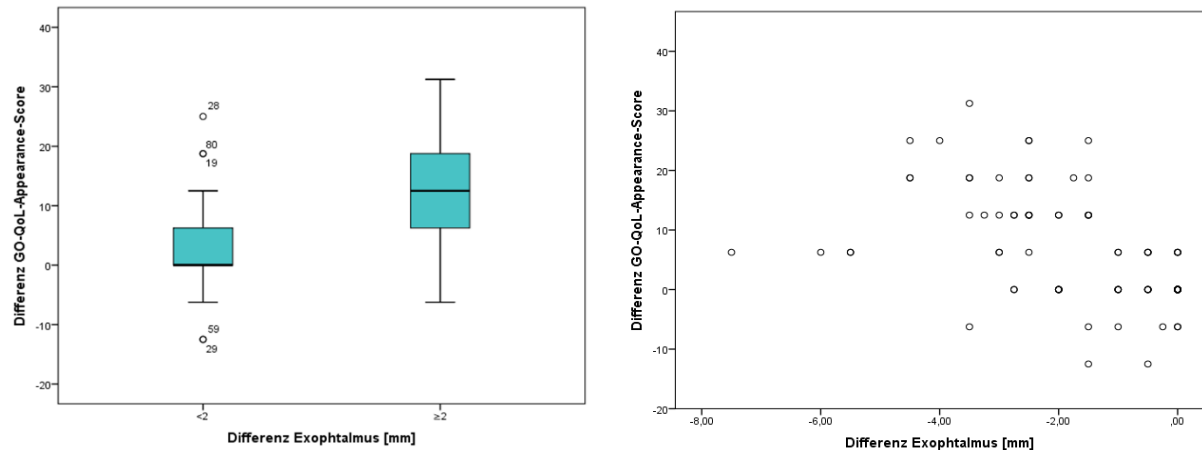


Abbildung 15: Änderungen des Appearance-Scores in Abhängigkeit von der Entwicklung des Exophthalmus. Boxplots (a, links) und Streudiagramm (b, rechts).

Die Differenzen beziehen sich auf die Zeitpunkte Verlauf-Erstuntersuchung. Bei einer Differenz des Exophthalmus von <2 mm betrug die Differenz des AP-Scores im Median 0 Punkte (Bereich: 0-6,25). Bei einer Differenz des Exophthalmus von ≥2 mm zeigte sich ein medianer Anstieg von 12,5 Punkten im AP-Score (Bereich: 6,25-18,75).

$p = <0,001$  nach Mann-Whitney-U-Test;  $r = -0,601$ ,  $p = <0,001$  nach Spearman.

Tabelle 20: Zusammenhang zwischen der Differenz des Appearance-Scores mit der Entwicklung des Exophthalmus.

GO-QoL-Appearance-Score	Exophthalmus <2 mm	Exophthalmus ≥2 mm
N	46	38
Mittelwert	2,04	11,51
Standardabweichung	7,34	8,90
Minimum	-12,50	-6,25
Maximum	25,00	31,25
Perzentil 25	0,00	6,25
Perzentil 50 (Median)	0,00	12,50
Perzentil 75	6,25	18,75
p-Wert nach Mann-Whitney-U-Test	<0,001	

### 4.5.3 GO-QoL-Gesamt-Score

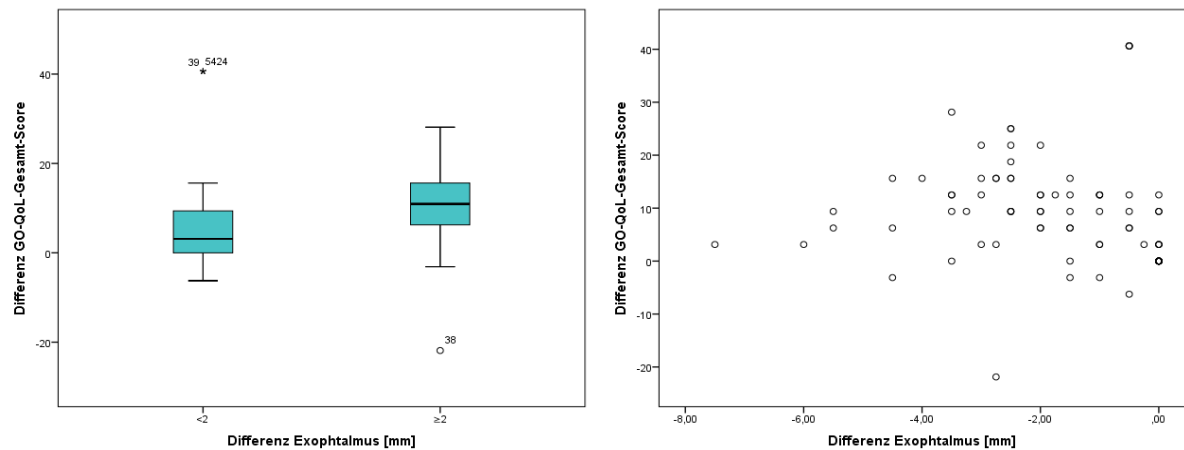


Abbildung 16: Änderungen des Gesamt-Scores in Abhängigkeit von der Entwicklung des Exophthalmus. Boxplots (a, links) und Streudiagramm (b, rechts).

Die Differenzen beziehen sich auf die Zeitpunkte Verlauf-Erstuntersuchung. Bei einer Differenz des Exophthalmus von <2 mm betrug die Differenz des VF-Scores im Median 3,13 Punkte (Bereich: 0-12,5). Bei einer Differenz des Exophthalmus von ≥2 mm zeigte sich ein Anstieg um 9,38 Punkte im VF-Score (Bereich: 6,25-18,75).

$p = <0,001$  nach Mann-Whitney-U-Test;  $r = -0,412$ ,  $p = <0,001$  nach Spearman.

Tabelle 21: Zusammenhang zwischen der Differenz des Gesamt-Scores mit der Entwicklung des Exophthalmus.

GO-QoL-Gesamt-Score	Exophthalmus <2 mm	Exophthalmus ≥2 mm
N	46	38
Mittelwert	6,59	11,10
Standardabweichung	10,55	9,04
Minimum	-6,25	-21,88
Maximum	40,63	28,13
Perzentil 25	0,00	6,25
Perzentil 50 (Median)	3,13	10,94
Perzentil 75	10,16	15,63
p-Wert nach Mann-Whitney-U-Test	<0,001	

#### **4.5.4 Überblick der Ergebnisse Zusammenhänge zwischen GO-QoL und Exophthalmus**

Die Ergebnisse aus dem Kapitel 4.4 weisen auf eine positive Korrelation sowohl zwischen Sehfunktion und Exophthalmus als auch zwischen Gesamt-Score und Exophthalmus mit einem mittleren Effekt hin. Ein statistisch relevanter Zusammenhang zwischen Selbstwahrnehmung und Exophthalmus konnte hingegen nicht angenommen werden.

Im Hinblick auf die Änderung der GO-QoL in Abhängigkeit des Exophthalmus konnte kein statistisch relevanter Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen der Differenz der Sehfunktion (Verlauf-Erstuntersuchung) und der Differenz des Exophthalmus angenommen werden. Es konnte eine negative Korrelation mit starkem Effekt sowohl zwischen der Differenz der Selbstwahrnehmung (Verlauf-Erstuntersuchung) und dem Exophthalmus, als auch zwischen dem Gesamt-Score und dem Exophthalmus nachgewiesen werden (vgl. Kapitel 4.5).

## 4.6 Zusammenhänge zwischen der krankheitsspezifischen Lebensqualität und der klinischen Aktivität

Im Folgenden wurde untersucht, inwiefern die Abschnitte des GO-QoL-Fragebogens mit dem klinischen Parameter CAS korrelierten und Rückschlüsse auf die Lebensqualität zuließen.

### 4.6.1 GO-QoL-Visual Functioning-Score

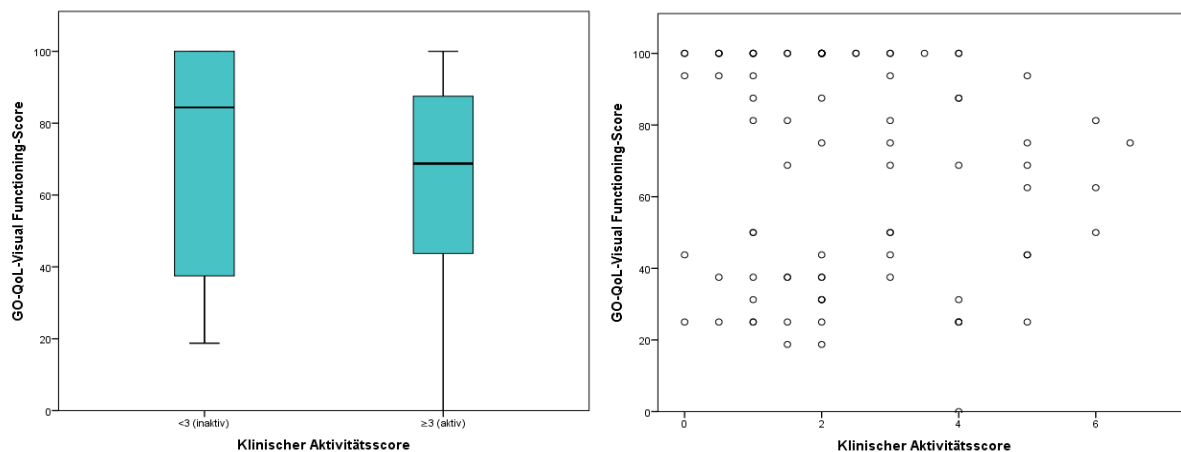


Abbildung 17: a, b: Zusammenhang zwischen Visual Functioning-Score und klinischer Aktivität. Boxplots (a, links) und Streudiagramm (b, rechts).

Patienten mit inaktiver EO (n=52) hatten im Median einen Visual Functioning-Score von 84,38 (Bereich: 37,5-100). Bei aktiver EO (n=32) lag der mediane Visual Functioning-Score bei 68,75 (43,75-87,5).

p= 0,283 nach Mann-Whitney-U-Test; r= -0,113, p= 0,307 nach Spearman.

Tabelle 22: Zusammenhang zwischen Visual Functioning-Score und klinischer Aktivität.

GO-QoL-Visual Functioning-Score	CAS <3	CAS ≥3
N	52	32
Mittelwert	68,99	63,48
Standardabweichung	32,35	27,91
Minimum	19	0
Maximum	100	100
Perzentil 25	37,50	43,75
Perzentil 50 (Median)	84,38	68,75
Perzentil 75	100,00	87,50
p-Wert nach Mann-Whitney-U-Test	0,283	

## 4.6.2 GO-QoL-Appearance-Score

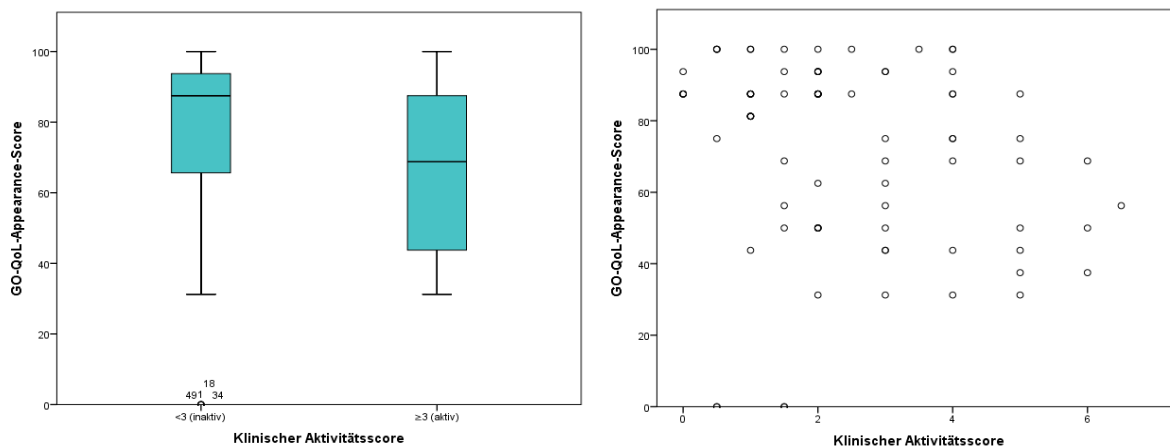


Abbildung 18: Zusammenhang zwischen Appearance-Score und klinischer Aktivität. Boxplots (a, links) und Streudiagramm (b, rechts).

Patienten, die eine inaktive EO (n=52) hatten, wiesen einen medianen Appearance-Score von 87,5 (Bereich: 65,63-93,75) auf. Diejenigen mit aktiver EO (n=32) hatten einen medianen Appearance-Score bei 68,75 (43,75-87,5).

p= 0,016 nach Mann-Whitney-U-Test; r= -0,263, p= 0,016 nach Spearman.

Tabelle 23: Zusammenhang zwischen Appearance-Score und klinischer Aktivität.

GO-QoL-Appearance-Score	CAS <3	CAS ≥3
N	52	32
Mittelwert	75,60	65,23
Standardabweichung	27,71	22,50
Minimum	0	31
Maximum	100	100
Perzentil 25	65,63	43,75
Perzentil 50 (Median)	87,50	68,75
Perzentil 75	93,75	87,50
p-Wert nach Mann-Whitney-U-Test		0,016



### 4.6.3 GO-QoL-Gesamt-Score

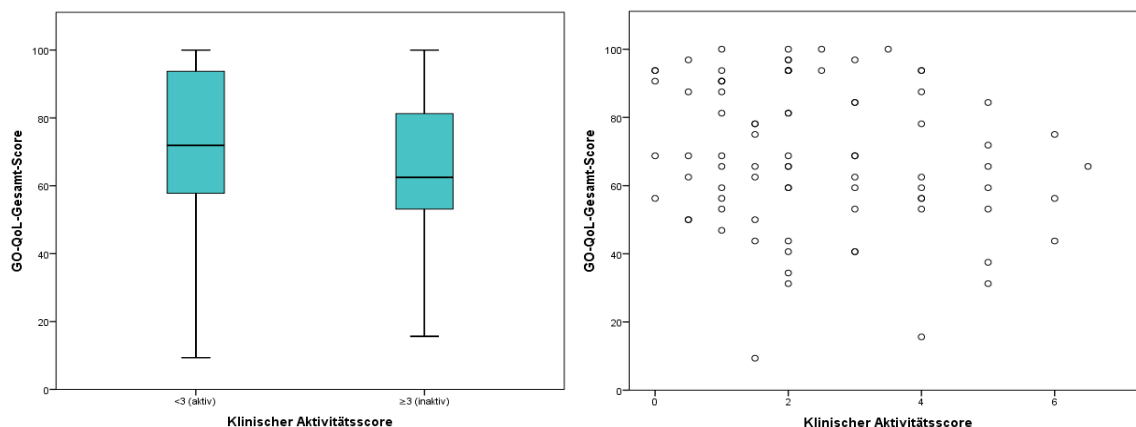


Abbildung 19: Zusammenhang zwischen Gesamt-Score und klinischer Aktivität. Boxplots (a, links) und Streudiagramm (b, rechts).

Patienten mit einer inaktiven EO (n=52) zeigten einen medianen Gesamt-Score von 71,88 (Bereich: 57,81-93,75). Bei aktiver EO (n=32) hatten die Patienten einen Gesamt-Score von 62,5 (53,13-81,25) im Median.

p= 0,080 nach Mann-Whitney-U-Test; r= -0,174, p= 0,114 nach Spearman.

Tabelle 24: Zusammenhang zwischen Gesamt-Score und klinischer Aktivität.

GO-QoL-Gesamt-Score	CAS <3	CAS ≥3
N	52	32
Mittelwert	72,30	64,36
Standardabweichung	21,50	20,16
Minimum	9	16
Maximum	100	100
Perzentil 25	57,81	53,13
Perzentil 50 (Median)	71,88	62,50
Perzentil 75	93,75	81,25
p-Wert nach Mann-Whitney-U-Test	0,080	

## 4.7 Zusammenhang von Änderungen der krankheitsspezifischen Lebensqualität mit der klinischen Aktivität

Es konnte bereits dargestellt werden, dass sich die GO-QoL durch die Therapie mit Teprotumumab verbessert (vgl. Kapitel 4.2, 4.3). Im Folgenden wird untersucht, ob die krankheitsspezifische Lebensqualität mit der Entwicklung des CAS korreliert. Eine Änderung des CAS von  $\geq 2$  Punkten gilt als relevante Verbesserung.

### 4.7.1 GO-QoL-Visual Functioning-Score

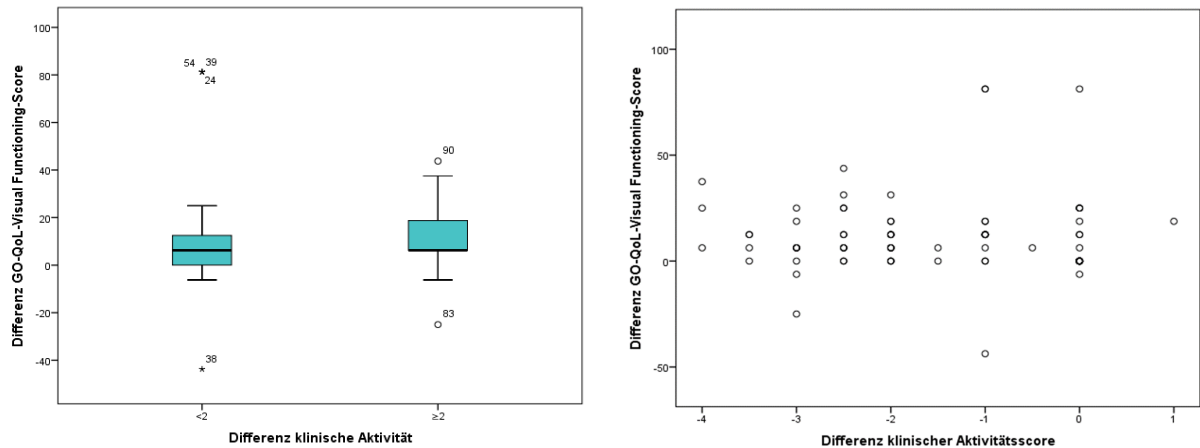


Abbildung 20: Änderungen des Visual Functioning-Scores in Abhängigkeit von der Entwicklung der klinischen Aktivität. Boxplots (a, links) und Streudiagramm (b, rechts).

Die Differenzen beziehen sich auf die Zeitpunkte Verlauf-Erstuntersuchung. Bei einer Differenz des CAS von  $< 2$  betrug die Differenz des VF-Scores im Median 6,25 Punkte (Bereich: 0-12,5). Bei einer Differenz des CAS von  $\geq 2$  zeigte sich ein Anstieg um 6,25 Punkte im VF-Score (Bereich: 6,25-18,75).

$p = 0,165$  nach Mann-Whitney-U-Test;  $r = -0,182$ ,  $p = 0,097$  nach Spearman.

Tabelle 25: Zusammenhang zwischen der Differenz des Visual Functioning-Scores mit der Änderung der klinischen Aktivität.

GO-QoL-Visual Functioning-Score	CAS $< 2$	CAS $\geq 2$
N	43	41
Mittelwert	10,90	10,98
Standardabweichung	22,54	12,56
Minimum	-43,75	-25,00
Maximum	81,25	43,75
Perzentil 25	0,00	6,25
Perzentil 50 (Median)	6,25	6,25
Perzentil 75	12,50	18,75
p-Wert nach Mann-Whitney-U-Test	0,165	

## 4.7.2 GO-QoL-Appearance-Score

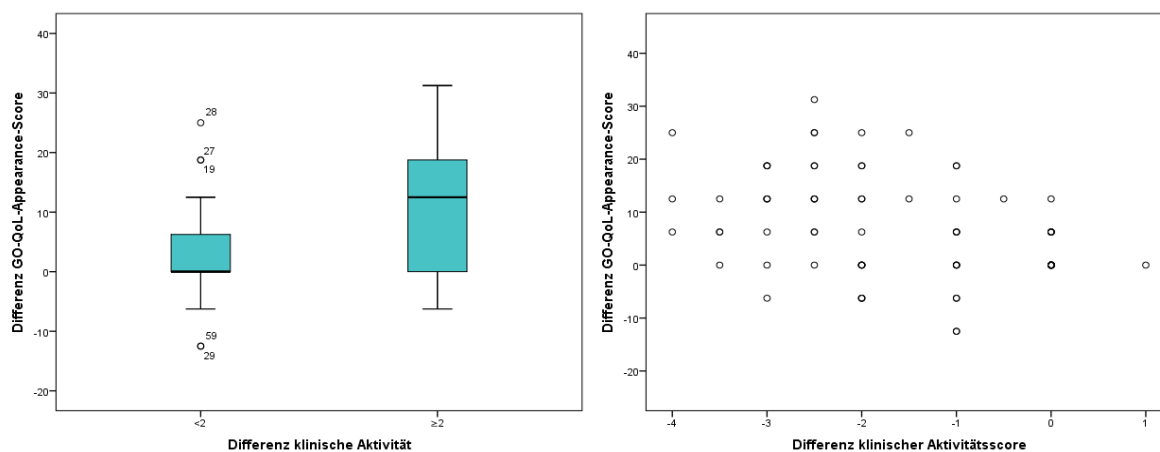


Abbildung 21: Änderungen des Appearance-Scores in Abhängigkeit von der Entwicklung der klinischen Aktivität. Boxplots (a, links) und Streudiagramm (b, rechts).

Die Differenzen beziehen sich auf die Zeitpunkte Verlauf-Erstuntersuchung. Bei einer Differenz des CAS von <2 betrug die Differenz des AP-Scores im Median 0 Punkte (Bereich: 0-6,25). Bei einer Differenz des CAS von  $\geq 2$  zeigte sich ein Anstieg um 12,5 Punkte im AP-Score (Bereich: 0-18,75).

$p = 0,001$  nach Mann-Whitney-U-Test;  $r = -0,439$ ,  $p = <0,001$  nach Spearman.

Tabelle 26: Zusammenhang zwischen der Differenz des Appearance-Scores mit der Änderung der klinischen Aktivität.

GO-QoL-Appearance-Score	CAS <2	CAS $\geq 2$
N	43	41
Mittelwert	2,91	9,91
Standardabweichung	7,39	9,88
Minimum	-12,50	-6,25
Maximum	25,00	31,25
Perzentil 25	0,00	0,00
Perzentil 75 (Median)	0,00	12,50
Perzentil 75	6,25	18,75
p-Wert nach Mann-Whitney-U-Test	0,001	

### 4.7.3 GO-QoL-Gesamt-Score

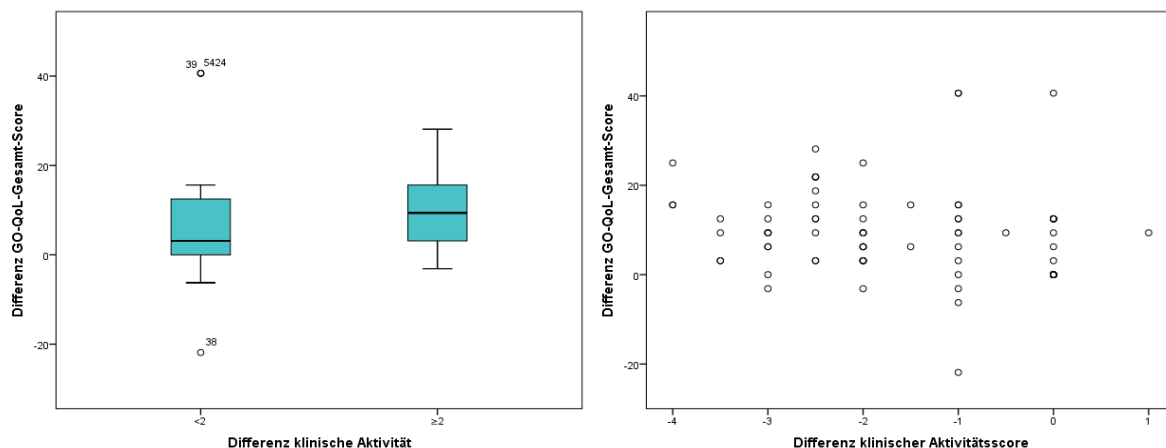


Abbildung 22: Änderungen des Gesamt-Scores in Abhängigkeit von der Entwicklung der klinischen Aktivität. Boxplots (a, links) und Streudiagramm (b, rechts).

Die Differenzen beziehen sich auf die Zeitpunkte Verlauf-Erstuntersuchung. Bei einer Differenz des CAS von <2 betrug die Differenz des Gesamt-Scores im Median 3,13 Punkte (Bereich: 0-12,5). Bei einer Differenz des CAS von ≥2 zeigte sich ein Anstieg um 9,38 Punkte im Gesamt-Score (Bereich: 3,13-15,63).

$p = 0,011$  nach Mann-Whitney-U-Test;  $r = -0,344$ ,  $p = 0,001$  nach Spearman.

Tabelle 27: Zusammenhang zwischen der Differenz des Gesamt-Scores mit der Änderung der klinischen Aktivität.

GO-QoL-Gesamt-Score	CAS <2	CAS ≥2
N	43	41
Mittelwert	6,90	10,44
Standardabweichung	11,78	7,67
Minimum	-21,88	-3,13
Maximum	40,63	28,13
Perzentil 25	0,00	3,13
Perzentil 50 (Median)	3,13	9,38
Perzentil 75	12,50	15,63
p-Wert nach Mann-Whitney-U-Test	0,011	

#### **4.7.4 Überblick der Ergebnisse Zusammenhänge zwischen GO-QoL und CAS**

Basierend auf den Ergebnissen des Kapitels 4.6 konnte weder ein statistisch relevanter Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen Sehfunktion und CAS noch zwischen Gesamt-Score und CAS angenommen werden. Die Selbstwahrnehmung zeigte einen statistisch relevanten Hinweis auf eine negative Korrelation mit dem CAS mit schwachem Effekt.

Im Hinblick auf die Veränderung der GO-QoL in Abhängigkeit des CAS konnte kein statistisch relevanter Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen der Differenz des VF-Scores (Verlauf-Erstuntersuchung) und dem CAS angenommen werden. Sowohl die Differenz des AP-Scores als auch die Differenz des Gesamt-Score wiesen auf eine negative Korrelation mittleren Effekts mit dem CAS (vgl. Kapitel 4.7).

## 4.8 Multivariate lineare Regressionsanalyse

Die multivariate lineare Regressionsanalyse dient der Frage, ob sich die Lebensqualität unabhängig von Exophthalmus und Aktivität der EO verändert. Dabei gilt die QoL als abhängige Variable, die ophthalmologischen Parameter CAS und Exophthalmus entsprechen den unabhängigen Variablen.

### 4.8.1 Multivariate Analyse mit GO-QoL-Visual Functioning-Score als abhängige Variable und CAS, Exophthalmus als abhängige Variable

*Tabelle 28: Modellzusammenfassung und ANOVA der multivariaten Analyse mit GO-QoL-Visual Functioning-Score als abhängige Variable und CAS, Exophthalmus als abhängige Variable*

R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	F-Wert	Signifikanz
0,166	0,028	0,004	1,152	0,321

*Tabelle 29: Koeffizientenanalyse der multivariaten Analyse mit GO-QoL-Visual Functioning-Score als abhängige Variable und CAS, Exophthalmus als abhängige Variable*

Variable	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta	T-Test	Signifikanz
Konstante	11,257	3,142		3,583	0,001
CAS	-2,599	2,100	-0,183	-1,238	0,219
Exophthalmus	2,413	1,629	0,219	1,481	0,142

Es zeigt sich ein Korrelationskoeffizient von 0,166, das korrigierte R-Quadrat liegt bei 0,004. Eine Signifikanz mit 0.321. In der Koeffizientenanalyse zeigt sich weder für CAS noch für den Exophthalmus ein p-Wert  $<0,05$ .

#### 4.8.2 Multivariate Analyse mit GO-QoL-Appearance-Score als abhängige Variable und CAS, Exophthalmus als abhängige Variable

*Tabelle 30: Modellzusammenfassung und ANOVA der multivariaten Analyse mit GO-QoL-Appearance-Score als abhängige Variable und CAS, Exophthalmus als abhängige Variable*

R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	F-Wert	Signifikanz
0,228	0,0525	0,0276	15,441	<0,001

*Tabelle 31: Koeffizientenanalyse der multivariaten Analyse mit GO-QoL-Appearance-Score als abhängige Variable und CAS, Exophthalmus als abhängige Variable*

Variable	RegressionskoeffizientB	Standardfehler	Beta	T-Test	Signifikanz
Konstante	0,686	1,386		0,495	0,622
CAS	-1,012	0,927	-0,139	-1,092	0,278
Exophthalmus	-2,382	0,719	-0,422	-3,314	0,001

Der Korrelationskoeffizient  $R = 0,228$  weist auf einen sehr geringen Zusammenhang. Die Varianz der abhängigen Variable wird durch CAS und Exophthalmus geringfügig erklärt (korrigiertes  $R$ -Quadrat=0,0276). Die Ergebnisse zeigen sich in der ANOVA Analyse statistisch signifikant mit  $<0,001$ . Dementsprechend enthält das Modell erklärende Variablen. In der Koeffizientenanalyse zeigt sich eine Signifikanz beim Exophthalmus, nicht beim CAS. Einen negativen linearen Zusammenhang zeigt sich zwischen dem Appearance Score und dem Exophthalmus (RegressionskoeffizientB=-2,382). Hier lässt sich eine Vorhersage mithilfe des Regressionsmodells treffen. Wenn sich der Exophthalmus reduziert, steigt die Lebensqualität im AP-Score.

### 4.8.3 Multivariate Analyse mit GO-QoL-Gesamt-Score als abhängige Variable und CAS, Exophthalmus als abhängige Variable.

*Tabelle 32: Modellzusammenfassung und ANOVA der multivariaten Analyse mit GO-QoL-Gesamt-Score als abhängige Variable und CAS, Exophthalmus als abhängige Variable*

R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	F-Wert	Signifikanz
0,228	0,052	0,028	2,216	0,016

*Tabelle 33: Koeffizientenanalyse der multivariaten Analyse mit GO-QoL-Gesamt-Score als abhängige Variable und CAS, Exophthalmus als abhängige Variable*

Variable	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta	T-Test	Signifikanz
Konstante	5,972	1,715		3,481	0,001
CAS	-1,805	1,147	-0,229	-1,575	0,119
Exophthalmus	0,016	0,889	0,003	0,018	0,986

Es zeigt sich ein Korrelationskoeffizient von 0,228, das korrigierte R-Quadrat liegt bei 0,028. Eine Signifikanz mit  $p > 0,05$ . In der Koeffizientenanalyse zeigt sich weder für CAS noch für den Exophthalmus ein  $p$ -Wert  $< 0,05$ .

### 4.8.4 Überblick der Ergebnisse der multivariaten linearen Regressionsanalyse

Bei der durchgeführten multivariaten linearen Regressionsanalyse gilt die QoL als abhängige Variable, die ophthalmologischen Parameter CAS und Exophthalmus entsprechen den unabhängigen Variablen. Die Analyse zeigt einen geringen relevanten Zusammenhang zwischen dem AP-Score und dem Exophthalmus, jedoch nicht mit dem CAS. Ca. 3% ( $R\text{-Quadrat}=0,0276$ ) der Selbstwahrnehmung lässt sich mithilfe des Exophthalmus erklären. VF-Score und Gesamt-Score weisen einen  $p$ -Wert  $> 0,05$  auf, dementsprechend zeigt sich hier kein Hinweis auf einen statistisch relevanten Zusammenhang.

Sehfunktion und Gesamtscore entwickeln sich unabhängig von CAS und Exophthalmus. Die Selbstwahrnehmung zeigt sich unabhängig vom CAS. Eine Verbesserung der Lebensqualität zeigt sich zu einem geringen Teil abhängig vom Exophthalmus.



## **5 Diskussion**

Das beschriebene Kollektiv in dieser wissenschaftlichen Untersuchung umfasste 15 Patienten, welche an einer aktiven EO erkrankt und bereits in der endokrinologischen Sprechstunde der Universitätsmedizin Mainz in Behandlung waren. Die Patienten wurden über einen Zeitraum von 48 Wochen mit dem monoklonalen Antikörper Teprotumumab intravenös therapiert. Während der Therapie wurde die krankheitsspezifische Lebensqualität mithilfe des GO-QoL-Fragebogens, sowie die ophthalmologischen Parameter Exophthalmus und CAS erhoben. Mithilfe dieser Daten sollte untersucht werden, wie sich die QoL unter Teprotumumab im Verlauf verändert. Zusätzlich wurde eine mögliche Korrelation zwischen der QoL und dem Exophthalmus, sowie zwischen der QoL und der klinischen Aktivität analysiert. Inwiefern damit Rückschlüsse von der subjektiven Lebensqualität auf die klinischen Messwerte Exophthalmus bzw. CAS gezogen werden könnten, sollte evaluiert werden. Die Veränderung der Lebensqualität im Verlauf einer Therapie wurde mit den Ergebnissen weiterer Studien verglichen, die sowohl eine krankheitsspezifische Lebensqualität unter Teprotumumab als auch unter anderen Therapieformen untersuchten. Ein Zusammenhang zwischen QoL und ophthalmologischen Parametern wurde in der Literatur bereits unter verschiedenen Therapieformen beschrieben. Ponto *et al.* (10) beschrieben erstmals den Zusammenhang zwischen der GO-QoL und den ophthalmologischen Parametern. Eine Evaluierung der Zusammenhänge zwischen der Therapie mit Teprotumumab und dem Verlauf des GO-QoL sowie der Entwicklung des Exophthalmus bzw. der klinischen Aktivität bei Patienten mit EO, ist nach dem Kenntnisstand zum Zeitpunkt der Bearbeitung dieser wissenschaftlichen Arbeit noch nicht erfolgt. Im Folgenden wurden die Untersuchungsergebnisse dieser Studie mit denen in der Literatur verglichen. Dafür wurden sie schrittweise gegenübergestellt und erörtert.

### **5.1 Veränderung der Lebensqualität unter Teprotumumab anhand des GO-QoL Fragebogens**

Die Untersuchungsergebnisse zeigen, dass sich die krankheitsspezifische Lebensqualität unter der Therapie mit dem monoklonalen Antikörper Teprotumumab in allen untersuchten Abschnitten signifikant verbessert. Eine klinisch relevante Verbesserung durch Teprotumumab wird als ein Anstieg von  $\geq 6$  Punkten im GO-QoL Fragebogen, ausgehend von der Erstuntersuchung (Woche 0), definiert. Dieses

Resultat deckt sich mit den Ergebnissen aus anderen kontrollierten Phase 3 Studien, wie sie Smith *et al.* 2017 und Kahaly/Douglas *et al.* 2020 durchführten. Dabei ist zu beachten, dass 2017 noch ein MCID von  $\geq 8$  Punkten als relevante Verbesserung durch Teprotumumab herangezogen wurde (7). In der aktuelleren Studie vom Januar 2020 wurde ein MCID von  $\geq 6$  Punkten festgesetzt (70). Der gewählte MCID dieser wissenschaftlichen Arbeit stützt sich auf die Untersuchung von Terwee *et al.* Bei invasiveren Therapien, wie einer chirurgischen Dekompression oder Immunsuppression, wird eine Verbesserung von  $\geq 10$  Punkten als relevant angesehen. Nicht-invasive Therapien müssen einen Unterschied von  $\geq 6$  Punkten im Gesamt-Score in einem oder beiden Abschnitten des GO-QoL Fragebogens vorweisen (8). Der monoklonale Antikörper Teprotumumab wurde orientierend an dieser Definition und der aktuelleren Studie als nicht-invasive Therapie gewertet (70).

Die Ergebnisse des GO-QoL-Gesamt-Scores zeigen am Ende der Therapie (Woche 24), sowie am Ende der Nachbeobachtungszeit (Woche 48) einen statistisch relevanten Unterschied ausgehend von der Erstuntersuchung (Woche 0). 14 von 15 Patienten (93,33%) erreichen in Woche 24 einen MCID von  $\geq 6$  Punkten. Am Ende der Nachbeobachtungszeit waren es 10 von 15 Patienten (66,67%). Der Mittelwert des Gesamt-Scores zeigt nach 24 Wochen eine Verbesserung von 12,5 Punkten und nach 48 Wochen von 14,98 Punkten. Damit werden mehr als doppelt so viele Punkte erreicht, wie der MCID mit 6 Punkten als Untergrenze für eine verbesserte Lebensqualität fordert. Diese Steigerung der QoL im Verlauf deckt sich mit den Ergebnissen von Douglas/Kahaly *et al.*, die in Woche 24 eine Verbesserung von 13,79 Punkten im Mittelwert aufzeigen (70).

Betrachtet man den gesamten Verlauf der krankheitsspezifischen Lebensqualität über die sechs Zeitpunkte (Woche 0, 6, 12, 24, 28, 48), konnte innerhalb von 48 Wochen, in den Abschnitten Sehfunktion, Selbstwahrnehmung und Gesamt-Score zu fast allen Zeitpunkten eine relevante Verbesserung mit dem MCID um  $\geq 6$  Punkte erreicht werden. Die drei Scores weisen einen geringen Abfall der QoL in der Woche 12 auf. Bei der Selbstwahrnehmung fiel der Punktescore auf einen Score unter der relevanten Verbesserungsgrenze, dieser Abfall beeinflusste den weiteren Verlauf des GO-QoL jedoch nicht zum Negativen.

Der stärkste Anstieg der QoL zeigt sich bereits in der Anfangsphase zwischen der Erstuntersuchung und Woche 6. Im Vergleich zu den Verläufen der Visiten untereinander, wird der geforderte MCID von mindestens 6 Punkten lediglich innerhalb

dieses Untersuchungszeitraums erreicht. Die Ergebnisse der darauffolgenden vier Visiten erzielen keine weitere relevante Verbesserung. Dementsprechend kann davon ausgegangen werden, dass der Zeitraum zwischen der Erstuntersuchung und Woche 6 am entscheidendsten ist und den Verlauf der QoL maßgebend bestimmt. Es ist festzuhalten, dass eine relevante Verbesserung mit  $\geq 6$  Punkten bereits nach der ersten Gabe von Teprotumumab erreicht wird. Zu dieser Schlussfolgerung gelangten auch Smith *et al.* und Douglas/Kahaly *et al.* In diesen Studien konnte die Verbesserung der Lebensqualität unter Teprotumumab klar von einem Placebo abgegrenzt werden (7, 70).

Im Vergleich der GO-QoL-Fragebogenabschnitte Sehfunktion und Selbstwahrnehmung stellen sich unterschiedliche Verläufe dar. Während der Erstuntersuchung weisen die Patienten im Mittel bereits einen höheren Ausgangsscore in der Selbstwahrnehmung als in der Sehfunktion auf. Basierend auf dieser Beobachtung äußert sich die EO bedingte Beeinträchtigung der Lebensqualität vor Beginn der Therapie stärker in der Sehfunktion als in der Selbstwahrnehmung. Im Verlauf erzielen beide Abschnitte eine kontinuierliche Verbesserung, wobei sich die Sehfunktion im Gegensatz zur Selbstwahrnehmung schneller verbessert. Beide Abschnitte weisen, ausgehend von der Erstuntersuchung in Woche 0, eine ähnlich große Verbesserung am Ende der Untersuchungszeit in Woche 48 auf und erzielen deutlich mehr Punkte als der MCID fordert. In der Sehfunktion verbessert sich die QoL um insgesamt 15 Punkte, in der Selbstwahrnehmung um 14,07 Punkten. Eine maximale Verbesserung der Sehfunktion wird am Ende der Therapie in Woche 24 mit einer Differenz von 17,08 Punkten zu der Erstuntersuchung erreicht. Nach dem Ende der Therapie sinkt der Punktescore bis zum Ende der darauffolgenden Nachbeobachtungszeit um 1,25 Punkte. Die Selbstwahrnehmung erreicht einen maximalen Mittelwert mit 14,07 Punkten erst zum Ende der Nachbeobachtungszeit. Es ist festzuhalten, dass beide Abschnitte eine relevante Verbesserung nach Abschluss der Therapie erzielen können. Die Sehfunktion nach Ende der Therapie sinkt wieder, wohingegen die Selbstwahrnehmung kontinuierlich ansteigt.

Bei Smith *et al.* erzielt die Sehfunktion an allen Zeitpunkten eine relevante Verbesserung zwischen 12,8 und 15,6 Punkten. Im Abschnitt Selbstwahrnehmung zeigt sich eine Besserungstendenz, jedoch ohne Signifikanz im Vergleich zu Placebo. Beide Abschnitte erreichen ihr Maximum in Woche 24, die als letzter Untersuchungszeitpunkt definiert wird (7).

Der Gesamt-Score des GO-QoL Fragebogens setzt sich aus der Sehfunktion und der Selbstwahrnehmung zusammen und spiegelt die Ergebnisse der beiden Abschnitte in Zusammenschau wider. Es ist ein kontinuierlicher Anstieg der krankheitsspezifischen Lebensqualität über 48 Wochen während der Behandlung mit Teprotumumab ersichtlich. An allen Zeitpunkten kann eine relevante Verbesserung erreicht werden. Das Maximum der QoL liegt am Ende der Nachbeobachtungszeit mit einer Differenz zu Woche 0 von 14,95 Punkten.

Im Gesamt Score zeigt sich in der Literatur eine relevante Verbesserung in den Wochen 6, 7, 12, 24 (7). In Woche 24, dem Ende der Therapie, wird die größte relevante Verbesserung mit 13,79 Punkten als Mittelwert erreicht (70). In den beiden Studien wird eine Nachbeobachtungszeit der QoL nicht ausgewertet. Daher kann ein Vergleich nach der Woche 24 nicht mit anderen Verläufen fortgeführt werden. Inwiefern die Sehfunktion nach Ende der Therapie auch in diesen Studien weiter abnimmt und die Selbstwahrnehmung weiter steigt, bleibt dort unbeantwortet.

## 5.2 Veränderung der Lebensqualität unter verschiedenen Therapien

Es stehen verschiedene Therapieansätze für die Behandlung einer EO zur Auswahl. Die Therapieauswahl orientiert sich an dem Schweregrad und die Aktivität der EO. Ziel ist es, die Krankheitsaktivität einzudämmen, Symptome zu lindern und einen Sehverlust zu verhindern. Demnach liegt der primäre Fokus der Therapie auf die Verminderung des Exophthalmus und der klinischen Aktivität. Durch Verringerung dieser ophthalmologischen Symptome kann eine Verbesserung der krankheitsspezifischen Lebensqualität erzielt werden.

Ponto *et al.* untersuchten 2011 die Lebensqualität von 302 an EO erkrankten Patienten mithilfe des GO-QoL Fragebogens. Hier konnte aufgezeigt werden, dass die Lebensqualität mit steigender Schwere und Aktivität der EO zunehmend stark eingeschränkt ist. Besonders eingeschränkt sind dementsprechend die Patienten, die an einer schweren aktiven EO mit Gefahr des Sehverlusts erkrankt sind. In diesem Kollektiv zeigt sich die GO-QoL sowohl in der Selbstwahrnehmung als auch Sehfunktion am geringsten (10) (vgl. Tabelle 34).

**Tabelle 34: GO-QoL bei unterschiedlicher Schwere der EO nach EUGOGO**

Zur Darstellung kommt die Lebensqualität bei unterschiedlicher Schwere sowie Aktivität der EO nach EUGOGO. Als Messinstrument wurde der GO-QoL Fragebogen verwendet. Er wird in Punkten angegeben, ein höherer Punktescore bedeutet eine bessere QoL. n= Anzahl Patienten, Gesamt= Gesamt-Score, VF=Visual-Functioning-Score, AP= Appearance-Score, MCID=Minimal Clinically Important Difference (in Punkten), EO= Endokrine Orbitopathie. x= keine Angabe.

Studie	Therapie	n	QoL (Punkte)			MCID	Schwere der EO nach EUGOGO
			Gesamt	VF	AP		
Ponto et al., 2011 (10)	Keine	302	x	82,2	86,0	6	Mild
			x	66,6	65,5		Moderat-schwer
			x	41,9	58,5		Gefahr Sehverlust
			x	77,0	78,3		Inaktiv
			x	63,3	64,5		aktiv

Im Folgenden werden diverse Studien herangezogen, die unterschiedliche Therapieformen der EO im Bezug auf die GO-QoL untersuchten (vgl. Tabelle 35-37). Zunächst ist anzumerken, dass für eine einheitliche Bewertung der QoL zwischen nicht invasiven und invasiven Therapien unterschieden werden muss. Je nach Invasivität

der Therapieform gelten unterschiedliche MCID. Für eine relevante Verbesserung der GO-QoL unter nicht invasiven Therapien, muss ein MCID von  $\geq 6$  Punkten im Gesamt-Score, in einem oder beiden Abschnitten des GO-QoL Fragebogens gegeben sein. Zu den nicht invasiven Therapien zählen unter anderem Selen und intravenöse Kortisonstoßtherapie. Diesen Therapieformen ist auch Teprotumumab als monoklonaler Antikörper zuzuordnen. Bei invasiveren Therapien, wie einer chirurgischen Dekompression oder Immunsuppression, muss ein höherer MCID mit  $\geq 10$  Punkten erreicht werden, damit die Verbesserung der QoL als relevant angesehen wird (8, 70).

Bei einer aktiven milden EO kann für 6 Monate Selen als Adjuvans eingesetzt werden. Es zählt zu den nicht invasiven Therapien, soll einer Progression vorbeugen, verbessert die Augenmanifestation und hat somit einen großen Effekt auf die Lebensqualität (5). Marcocci *et al.* untersuchten die QoL unter einer Therapie mit Selen. Von insgesamt 152 Patienten erhielten jeweils ca. 1/3 der Patienten Selen 2 x 100  $\mu\text{g}/\text{Tag}$  p.o., Pentoxifyllin 2 x 600 mg/Tag oder Placebo über 6 Monate. Die Datenerhebung erfolgte am Ende der Therapie nach 6 Monaten (Woche 24) sowie nach weiteren 6 Monaten (Woche 48). Ein MCID von  $\geq 6$  Punkten konnte nur unter der Therapie mit Selen erreicht werden. Sie wurde sowohl im Appearance-Score als auch im Visual-Functioning-Score erreicht. In einem Follow-Up nach weiteren 6 Monaten zeigte sich eine anhaltende Verbesserung. Im Vergleich zu einer Placebothherapie wurde an allen Zeitpunkten ein statistisch relevanter Unterschied erreicht (64).

Im Rahmen einer aktiven moderat-schweren EO gilt die intravenöse (i.v.) Kortisonstoßtherapie als Goldstandard. Sie gilt als nicht invasive Therapie und zeigt, dass eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität erreicht werden kann. Zudem kann sie mit weiteren Therapien kombiniert werden.

Am vertrautesten ist ein wöchentlicher Zyklus mit einer kumulativen Dosis von 4,5 g Methylprednisolon innerhalb von 12 Wochen. Bei einer schwereren EO kann eine hochdosierte Kortisonstoßtherapie mit einer kumulativen Dosis von 7,5 g (maximal 8,0 g) erfolgen (5). Vor 10 Jahren wurden von Bartalena *et al.* drei verschiedene kumulative Dosen von Methylprednisolon intravenös innerhalb von 12 Wochen appliziert. Eine niedrige Dosis mit kumulativ 2,25 g (=Low Dose=LD) bei 53 Patienten, eine mittlere Dosis mit 4,98 g (=Middle Dose=MD) bei 54 Patienten sowie eine hohe Dosis mit 7,47 g (=High Dose=HD) bei 53 Patienten. Der Untersuchungszeitpunkt endete mit Abschluss der Therapie nach 12 Wochen. Die Daten des VF- sowie AP-

Scores liegen vor, jedoch nicht die des Gesamt-Scores. Alle Dosen wiesen eine steigende Tendenz im Verlauf auf. Die niedrige Dosis erreichte nach 12 Wochen den geforderten MCID von  $\geq 6$  Punkten im AP-Score, jedoch nicht im VF-Score. Bei mittlerer Dosis wurde der MCID im VF-Score mit 10,1 Punkten erreicht, wohingegen er im AP-Score nicht erreicht werden konnte. Die hohe Dosis zeigte nach 12 Wochen einen deutlichen Anstieg in beiden Scores mit 12,8 Punkten in VF und 9 Punkten in AP. Im Vergleich der Dosen untereinander sind die Ergebnisse bei einem p-Wert  $>0,05$  als statistisch nicht relevant einzuordnen. Ein Nachbeobachtungszeitraum war nicht vorgesehen und der weitere Verlauf kann somit nicht beurteilt werden. Das Ergebnis der Studie zeigt, dass mit steigender Kortisondosis der größte kurzfristige Effekt mit deutlicher Verbesserung der Lebensqualität erreicht werden konnte. Besonders VF zeigte sich abhängiger von der Dosis als AP. Die Autoren verweisen jedoch auch auf eine höhere Toxizität mit steigender kumulativer Dosis des Methylprednisolons. In Zusammenschau der Studienergebnisse wird für die Kortisonstoßtherapie eine mittlere Dosis empfohlen, eine hohe Dosis sollte sehr schwerer EO vorenthalten bleiben (73). Im letzten Jahr konnten Hoppe *et al.* in einer Studie mit 100 Patienten und einer kumulativen Dosis von 4,5 g Methylprednisolon statistisch relevante Ergebnisse im GO-QoL nachweisen. Statistisch relevante Ergebnisse wurden im AP- sowie Gesamt-Score von Woche 0 bis Woche 36 erreicht, wohingegen sich VF erst in Woche 36 als statistisch relevant zeigte. Zeitgleich konnte der MCID von  $\geq 6$  Punkten im AP-Score an allen Untersuchungszeitpunkten erreicht werden, wohingegen er im Gesamt-Score allein in Woche 36 erreicht wurde. Im Visual Functioning-Score wurde dieser nicht erreicht, wobei sich der VF in Woche 36 weiter steigend zeigte. AP hingegen verblieb auf einem Plateau (74). Die Ergebnisse lassen eine progrediente Verbesserung der Sehfunktion vermuten.

EUGOGO empfiehlt zudem die Kombination der intravenösen Kortisonstoßtherapie mit Mycophenolat oral (5). Kahaly *et al.* konnten mithilfe eines Patientenkollektivs von 163 einen Benefit dieser Kombinationstherapie zeigen. 81 Patienten erhielten über einen Zeitraum von 12 Wochen den Goldstandard mit 4,5 g Methylprednisolon intravenös i.v., weitere 83 Patienten erhielten zusätzlich Mycophenolat per os (p.o.) 360 mg 1-0-1 für insgesamt 24 Wochen. Als Untersuchungsendpunkt galt die Woche 36. Es zeigte sich, dass die Lebensqualität in beiden Gruppen fortlaufend anstieg. Mycophenolat konnte besonders einen Effekt in der Selbstwahrnehmung ausüben, hier konnte bereits nach 12 Wochen der MCID von  $\geq 6$  Punkten erreicht werden. In

Woche 24 wurde eine Verbesserung um 7 Punkte erreicht. Vergleicht man die Therapien untereinander, wurde kein statistisch relevanter Unterschied unter der Kombinationstherapie mit Mycophenolat erreicht. Die Ergebnisse einer Post-hoc Analyse deuten darauf hin, dass Mycophenolat als Kombinationstherapie die Ansprechrate verbessert (75).

Zudem wird Atorvastatin oral als Adjuvanz in Kombination mit Methylprednisolon i.v. bei Patienten mit aktiver moderat-schwerer EO und Hypercholesterinämie diskutiert. Im Rahmen einer Phase 2 Studie von Lanzolla *et al.* aus dem Jahr 2021 zeigte sich ein besseres Outcome der Patienten unter der Kombinationstherapie mit Atorvastatin. Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, die mit Methylprednisolon und Placebo behandelt wurde, zeigte sich in der Lebensqualität von Patienten, die mit Atorvastatin behandelt wurden, ein statistisch signifikanter Unterschied. Während sich kein relevanter Unterschied in der Selbstwahrnehmung darstellte, verbesserten sich in der Woche 24 die Sehfunktion sowie der Gesamt-Score. Ein MCID wurde nicht festgelegt. Ausgehend von  $\geq 6$  als MCID, wie in den vorangegangenen Studien, konnte zu keinem Untersuchungspunkt dieser MCID erreicht werden. Im Vergleich zu den anderen Therapieformen ist hier auffällig, wie viel niedriger die GO-QoL sich in der Erstuntersuchung zeigte. Die Anfangspunktzahl mit 30 Punkten im Gesamtscore und 16 bzw. 17 Punkten in VF- und AP-Score war fast halb so hoch wie in allen anderen Erstuntersuchungen (76). Demnach gab das ausgewählte Patientenkollektiv eine auffällig starke Beeinträchtigung der krankheitsspezifischen Lebensqualität zu Beginn der Studie an.

Neu aufgenommen in die Therapieempfehlungen der EUGOGO wurde 2021 der monoklonale Antikörper Teprotumumab. In einer Placebo-kontrollierten Studie zeigten Kahaly *et al.* einen großen Einfluss von Teprotumumab auf die krankheitsspezifische Lebensqualität. Ein signifikanter Unterschied konnte gegenüber einer Therapie mit Placebo gezeigt werden. 84 Patienten erhielten gewichtsadaptiert alle 3 Wochen insgesamt 8 Infusionen Teprotumumab i.v.. Der Endpunkt der Therapie spiegelte sich demnach in Woche 24 wider. Bereits nach 12 Wochen konnte der MCID von  $\geq 6$  Punkten in allen Scores deutlich überschritten werden. In Woche 24 zeigte sich im Gesamt-Score eine Verbesserung von 19 Punkten, VF-Score 19,7 und AP-Score 17,7 Punkten (77). In dieser wissenschaftlichen Untersuchung der Universitätsmedizin Mainz zeigte sich ein ähnliches Ergebnis, obgleich das Patientenkollektiv mit 15 Patienten deutlich kleiner ausfiel. Die Lebensqualität stieg kontinuierlich bis Woche 24.



Der MCID konnte bereits nach 12 Wochen im Gesamt- sowie VF-Score erreicht werden. Der AP-Score erreichte den MCID in Woche 24. Im Vergleich zu der Studie von Kahaly *et al.* zeigte sich eine Verbesserung ähnlich deutlich im Gesamt- sowie VF-Score. Der AP-Score erreichte zwar mit 9 Punkten den MCID, fiel jedoch deutlich geringer aus als die AP mit 17,1 Punkten. Interessant ist das Follow-Up, wo sich die Sehfunktion in der Woche 48 relativ stabil mit eher regredienter Tendenz zeigte, jedoch die Selbstwahrnehmung mit 14,1 Punkten auf das Doppelte anstieg.

In der CIRTED Studie von Rajendram *et al.* wurden 2018 die Therapien Azathioprin und Radiotherapie gegenübergestellt und umfasste einen Zeitraum von 48 Wochen. Insgesamt erhielten 108 Patienten in der Intention-To-Treat (ITT) Gruppe oral Prednisolon, beginnend mit 80 mg/Tag, das anschließend über 24 Wochen in der Dosis ausgeschlichen wurde. Komplementiert wurde die Therapie mit entweder Radiotherapie und Placebotabletten, Azathioprin und Scheinbestrahlung, Radiotherapie und Azathioprin oder Placebothherapie (Scheinbestrahlung und Placebotablette). Eine Radiotherapie mittels Retrobulbärbestrahlung erfolgte mit einer Dosis von 20 Gy in 12 Sitzungen über 2-3 Wochen. Azathioprin erhielten die Patienten gewichtsadaptiert mit 100 oder 200 mg/Tag per os. Die Auswertung des GO-QoL erfolgte sowohl als Intention-To-Treat mit 108 Patienten als auch als As-Per-Protocol mit 57 Patienten. Anstatt der Mittelwerte wurde der  $\beta$ -Koeffizient herangezogen. Ein MCID wurde nicht festgelegt (78). Terwee *et al.* empfehlen bei größeren Interventionen wie Radiotherapie und Dekompression ein MCID von mindestens 10 Punkten heranzuziehen (8). Immunsuppressiva gelten als invasive Therapieform und sind dem gleichzusetzen (8, 70). Nach dieser Definition kann lediglich unter Radiotherapie + Azathioprin im Rahmen der APP Auswertung eine Verbesserung der QoL in der Sehfunktion erreicht werden. In der Woche 12 wird eine Verbesserung von 10,1 Punkten und in der Woche 48 eine Verbesserung von 11,6 Punkten erreicht. Zu keinem der Untersuchungszeitpunkte zeigte sich ein statistisch relevantes Ergebnis ( $p < 0,05$ ). Rajendram *et al.* verweisen selbst auf keinen Benefit unter der Prednisolontherapie in Kombination mit Radiotherapie und/oder Azathioprin. Jedoch sei anzumerken, dass eine große Anzahl an Patienten im Verlauf ausgeschlossen wurde. Eine Post-hoc Analyse deutete auf ein besseres Outcome in Woche 48 unter Azathioprin hin (78).

Immunsuppressiva verringern eine Inflammation in aktiver EO. Jedoch zeigen diese Therapieformen einen limitierten Effekt auf Langzeitfolgen wie die QoL (70). Bei den

folgenden drei Studien erfolgte die Auswertung nicht mittels absoluter Punktzahl des GO-QoL, sondern mit der Anzahl der Patienten in Prozent, wie viele den zuvor festgelegten MCID erreicht haben. Dieses erschwert den direkten Vergleich für die Beurteilung des Verlaufs der GO-QoL mit anderen Therapieformen, die eine genaue Punktzahl verwenden.

Salvi *et al.* untersuchten 2015 als sekundären Endpunkt die Veränderung der GO-QoL unter einer Therapie mit Rituximab. Insgesamt 32 Patienten erhielten entweder Methylprednisolon mit einer kumulativen Dosis von 7,5 g i.v. oder Rituximab 2 x 1000 mg i.v. bzw. einmalig 500 mg i.v.. Als MCID wurden  $\geq 6$  Punkte definiert (79). Anzumerken ist, dass Rituximab als Immunsuppressiva in anderen Studien eine Punktzahl von  $\geq 10$  im GO-QoL Fragebogen benötigte, damit eine relevante Verbesserung anerkannt wurde (8, 70). Weitere Ergebnisse der QoL unter Rituximab zeigt die Studie von Campi *et al.* aus dem Jahr 2022. Hier erfolgte eine intravenöse Therapie mit unterschiedlichen Dosierungen von Rituximab (100 mg, 500 mg, 2 x 1000 mg) bei insgesamt 40 Patienten. Als MCID wurden ebenfalls  $\geq 6$  Punkte festgelegt (80). Bei Salvi *et al.* umfasst der Untersuchungszeitraum 76 Wochen, wohingegen bei Campi *et al.* allein Daten aus der Woche 24 vorliegen. Die Ergebnisse von Salvi *et al.* zeigten in der Sehfunktion einen langsamen Anstieg im Verlauf. In der Woche 24 erreichten 35,7% der Patienten einen MCID von  $\geq 6$  Punkten, das Maximum wurde in Woche 52 mit 76,9% erreicht. 24 Wochen zeigte sich, dass die Verbesserung nicht langfristig erreicht werden konnte, da weniger Patienten den geforderten MCID erzielten. In der Selbstwahrnehmung erreichten zwischen 58 und 64% der Patienten einen MCID von  $\geq 6$  Punkten, mit regredienter Tendenz im Verlauf. Im Vergleich zu Methylprednisolon zeigen die Ergebnisse einen statistisch relevanten Unterschied in den Wochen 52 und 76. Insgesamt haben in beiden Gruppen jeweils 16 Patienten teilgenommen. Die Autoren verweisen auf einen positiven krankheitsmodifizierenden therapeutischen Effekt unter der Therapie mit Rituximab (79). Wie oben bereits erwähnt, umfasst die Studie von Campi *et al.* einen deutlich kürzeren Untersuchungszeitraum. Hier zeigt sich in der Woche 24, dass bereits mit einer niedrigen Dosis von 100 mg Rituximab eine Verbesserung der Sehfunktion bei  $>50\%$  und in der Selbstwahrnehmung bei 71,6% der Patienten erreicht werden konnte. Bei mittlerer Dosis stellten sich VF- und AP-Score ähnlich dar, hier konnte bei 58,9% bzw. 59,8% ein MCID von  $\geq 6$  Punkten erreicht werden. Bei hoher Dosis erzielten sogar  $>70\%$  den MCID in der Sehfunktion und  $>80\%$  in der Selbstwahrnehmung. Die Autoren

verweisen auf wenige Fragebögen, die in der Gruppe der hohen Dosis zurückgekommen seien. Als statistisch relevant wurden lediglich der Unterschied der Selbstwahrnehmung in der kleinen Dosis sowie der Sehfunktion in der mittleren Dosis von Rituximab beschrieben (80).

Als weiterer monoklonaler Antikörper findet Tocilizumab Anwendung. Er ist gegen Interleukin-6 Rezeptor gerichtet. In einer Studie von Perez-Moreiras *et al.* wurde 2018 die GO-QoL von 32 Patienten unter Tocilizumab im Vergleich zu Placebo untersucht. Innerhalb von 12 Wochen erhielten die Patienten insgesamt 4 Infusionen mit 8 mg/kg Körpergewicht Tocilizumab. Anschließend erfolgte ein Monitoring bis zur Woche 40. Auffällig ist, dass sich in der Woche 0 im Median eine deutlich bessere Lebensqualität in der Gruppe Tocilizumab mit 72,2 in VF und 50,0 in AP im Vergleich zu der Gruppe Placebo mit 25,0 in VF und 45,0 in AP zeigte. Die Autoren gingen davon aus, dass die Patienten in der Tocilizumab Gruppe deutlich schwerer betroffen waren. Als MCID wurden  $\geq 8$  Punkte festgelegt. Im Verlauf erreichten unter Tocilizumab ca. 50% diesen MCID in der Sehfunktion, im AP-Score sank der Anteil des erreichten MCID von zunächst 40% auf 33%. Unter der Placebo Therapie änderte sich die Sehfunktion ebenfalls unwesentlich, im AP-Score stieg er im Verlauf mit einem Maximum von 29,4% zum Ende der Untersuchung in Woche 40 (81).

In einer Studie von Lanzolla *et al.* konnte 2022 die Erkenntnis gewonnen werden, dass Sirolimus eine effektive Zweitlinientherapie zu sein scheint. Sie verweisen jedoch auf weitere klinische Studien um ihre Studienergebnisse zu bestätigen. Lanzolla *et al.* untersuchten ein Kollektiv von 30 Patienten. Davon erhielten jeweils 15 Patienten Sirolimus (2 mg am ersten Tag, anschließend über 12 Wochen 0,5 mg/Tag) oder Methylprednisolon (500 mg i.v. wöchentlich über 6 Wochen, anschließend 250 mg i.v. über weitere 6 Wochen). In dieser Studie ist darauf hinzuweisen, dass sich die Ergebnisse von den vorangegangenen Studien unterscheidet. Hier wurde weder eine absolute Punktzahl, noch eine Prozentanzahl aus einem zuvor festgelegten MCID berechnet. Die Veränderungen des GO-QoL wurde in Prozent nach folgender Formel angeben:  $(\text{Gesamtpunktzahl} \cdot 100) / (\text{Anzahl beantworteter Fragen} \times 3)$  (82). Diese unterscheidet sich von der Formel, die durch Terwee *et al.* etabliert und in den anderen Studien angewendet wurde:  $(\text{Gesamtpunktzahl} - \text{Anzahl beantworteter Fragen}) / 2 \times \text{Anzahl beantworteter Fragen} \times 100$  (8). Festzuhalten ist, dass die krankheitsspezifische Lebensqualität unter einer Therapie mit Sirolimus in der Woche

24 sowohl im Gesamt- als auch VF-Score ansteigt und sich im Vergleich zu einer Therapie mit Methylprednisolon als statistisch relevant darstellt (82).

Einen weiteren großen Stellenwert in der Untersuchung der GO-QoL nimmt die Studie von Terwee *et al.* aus dem Jahr 2001 ein. Hier wurde die GO-QoL unter Radiotherapie sowie chirurgischen Interventionen bei insgesamt 164 Patienten untersucht. Die Lebensqualität wurde kurz vor der Behandlung sowie 6 Monate nach Radiotherapie bzw. 3 Monate nach chirurgischer Intervention erhoben. Es stellte sich heraus, dass die Patienten eine Verbesserung ihrer Lebensqualität unter größeren Therapieformen (Radiotherapie und Dekompression) ab einem Unterschied von 10-20 Punkten und im Rahmen kleinerer chirurgischer Interventionen ab 3-10 Punkten im GO-QoL wahrnahmen. Daraus folgerten Terwee *et al.*, dass ein MCID von  $\geq 6$  Punkten bei nicht invasiven Therapieformen erreicht werden muss, um von einer Verbesserung der QoL sprechen zu können. Für invasivere Therapieformen werden  $\geq 10$  Punkte als MCID empfohlen (8).

Eine Radiotherapie wird bei aktiver moderater-schwerer EO angewendet und zeigte in der Studie einen positiven Effekt auf die Sehfunktion. Hier wurde besonders in der Sehfunktion eine größere Verbesserung mit 8,21 Punkten erreicht (8).

Operative Verfahren hingegen werden bei inaktiver EO angewendet. Eine Dekompression der Orbita gilt als größere invasive Therapieform. Hier konnte der geforderte MCID von  $\geq 10$  Punkten bei der Indikation Sehverlust im VF-Score mit 20,3 Punkten sowie bei Indikation Exophthalmus im AP-Score mit 11,1 Punkten erreicht werden. Kleinere chirurgische Interventionen benötigen einen MCID von  $\geq 6$  Punkten. Weder in der Ausgenmuskelchirurgie noch Augenlidverlängerung konnte dieser MCID erreicht werden. Beide Interventionen dienen der Verringerung des Exophthalmus und wiesen auf eine positive Beeinflussung der Sehfunktion sowie Selbstwahrnehmung hin. Im Rahmen einer Blepharoplastik wurde besonders die Selbstwahrnehmung positiv beeinflusst und zeigte sich mit einer Verbesserung von 10,2 Punkten zudem statistisch relevant (8). Wie bereits erwähnt, fühlen sich die Patienten besonders durch den Exophthalmus in ihrem Aussehen und ihrer Erscheinung entstellt (vgl. Kapitel 2.1.1). Eine Verbesserung des Exophthalmus hat demnach einen positiven Einfluss auf die Selbstwahrnehmung als Folge.

In einer retrospektiven Studie untersuchten Khalid et al. von 2011 bis 2022 insgesamt 146 Patienten, die Methyprednison i.v. allein oder mit Immunsuppression erhielten. 87 Patienten bekamen eine Immunsuppression mittels Mycophenolat Mofetil oder Radiotherapie. Das Therapieregime orientierte sich an der Erstlinien-Therapieempfehlung der EUGOGO aus dem Jahr 2021. Der GO-QoL wurde vor sowie nach der Therapie erhoben. Weder ein zeitlicher Abstand, noch die Schwere der EO oder ein MCID sind genauer spezifiziert. Die Ergebnisse zeigten eine nicht signifikante Verbesserung der Sehfunktion um 8,3 Punkte sowie signifikante 9,2 Punkte in der Selbstwahrnehmung. Die Autoren verweisen auf eine Reduktion der Entzündung unter der von EUGOGO empfohlenen Erstlinien-Immunsuppression, jedoch limitierten Effekt auf die subjektive Diplopie und Selbstwahrnehmung, die maßgeblichen Einfluss auf die GO-QoL besitzen. Sie gelangen zu dem Ergebnis, dass Biologika wie Teprotumumab bei endokriner Orbitopathie einen hohen therapeutischen Stellenwert einnehmen und im Vergleich mit der Erstlinientherapie 2021 stärker indiziert sind als zunächst angenommen (83).

In Zusammenschau der untersuchten Therapien im Zusammenhang mit der GO-QoL, zeigen lediglich die Therapien mit Selen, intravenösem Kortisonstoß und Teprotumumab sowohl im Abschnitt Sehfunktion als auch Selbstwahrnehmung eine relevante Verbesserung der QoL. Es ist zu beachten, dass Selen nur bei milder EO empfohlen wird. Bei aktiver moderater-schwerer EO werden die Kortisonstoßtherapie sowie Teprotumumab angewendet. Die beiden Therapien zeigen trotz hoher Aktivität der EO eine deutliche Verbesserung der QoL. Desweiteren ist zu beobachten, dass von einem positiven krankheitsmodifizierenden therapeutischen Effekt unter der Therapie mit Rituximab auszugehen ist. Hier können ebenfalls signifikante Verbesserungen in beiden Scores erreicht werden, jedoch ist von einer verringerten Langzeitwirkung auszugehen. Im Rahmen einer inaktiven EO kann eine chirurgische Intervention erfolgen, die jedoch nur in einzelnen Abschnitten des GO-QoL eine deutliche Verbesserung erzielt. Hier zeigt eine Dekompression bei Indikation eines Sehverlusts eine deutliche Verbesserung der Sehfunktion, wohingegen eine Dekompression bei Indikation Exophthalmos und eine Blepharoplastik deutliche Verbesserungen in der Selbstwahrnehmung zeigen.

**Tabelle 35: Veränderung der GO-QoL in absoluter Punktzahl unter verschiedenen Therapien bei aktiver EO**

Zur Darstellung kommt die Veränderung der Lebensqualität unter verschiedenen Therapieformen bei Patienten mit einer aktiven EO. Alle Studien verwendeten den GO-QoL als Messinstrument. Dieser wird in Punkten angegeben, ein höherer Punktescore beschreibt eine bessere QoL. n= Anzahl Patienten, W= Woche, Gesamt= Gesamt-Score, VF=Visual-Functioning-Score, AP= Appearance-Score, MCID=Minimal Clinically Important Difference (in Punkten), EO= Endokrine Orbitopathie, kD= kumulative Dosis, LD= Low Dose=2,25 g, MD= middle Dose=4,98 g, HD= High Dose= 7,47 g, EO= Endokrine Orbitopathie, ITT=Intention to Treat, APP=As per protocol, i.v.= intravenös, x= keine Angabe, ns= nicht signifikant, <sup>a</sup>Beta-Koeffizient

Studie	Therapie	n	Veränderung QoL (Punkte)															MCID	Schwere der EO nach EUGOGO
			Gesamt					VF					AP						
			W0	W12	W24	W36	W48	W0	W12	W24	W36	W48	W0	W12	W24	W36	W48		
Marcocci et al., 2011 (64)	Selen vs. Placebo p=Selen vs. Placebo	54	x	x	x	x	x	80,1 p=ns	x	+8,7 p=0,001	x	+11,0 p=0,004	74,0 p=ns	x	+10,6 p<0,001	x	+12,6 p<0,001	6	Mild
	Pentoxifyllin vs. Placebo p=Pentoxifyllin vs. Placebo	48	x	x	x	x	x	77,8 p=ns	x	-0,2 p=ns	x	-0,6 p=ns	75,0 p=ns	x	-1,7 p=ns	x	-0,9 p=ns		
	Placebo	50	x	X	x	x	x	84,0	x	-2,4	x	-1,7	79,5	x	-2,6	x	-1,6		
Bartalan et al., 2012 (73)	Methylprednison i.v., LD	53	x	x	x	x	x	59	+5,8	x	x	x	62	+7,6	x	x	x	x	Moderat-schwer
	Methylprednison i.v., MD p= MD vs. LD	54	x	x	x	x	x	55	+10,1 p=ns	x	x	x	70	+3,3 p=ns	x	x	x		
	Methylprednison i.v., HD p=HD vs. LD; HD vs. MD	53	x	x	x	x	x	51	+12,8 p=ns;ns	x	x	x	62	+9,0 p=ns;ns	x	x	x		
Kahaly et al., 2018 (75)	Methylprednison i.v. + Mycophenolat p=Methylprednisolon mit vs. ohne Mycophenolat	83	63,1	+2,4 p=ns	+5,1 p=ns	+4,9 p=ns	x	62,9	+1,1 p=ns	+5,1 p=ns	+4,2 p=ns	x	61,7	+6,0 p=ns	+7,0 p=ns	+7,2 p=ns	x	6	Moderat-schwer
	Methylprednison i.v. ohne Mycophenolat	81	66,1	+4,7	+5,2	+3,8	x	69,8	+2,1	+1,8	+1,8	x	63,2	+6,4	+5,5	+6,4	x		

Rajendra m, Taylor et al., 2018 (78)	Azathioprin ITT	108 (ITT)  57 (APP)	x	x	x	x	x	x	+2,6 <sup>a</sup> p=ns	x	x	+5,0 <sup>a</sup> p=ns	x	+3,5 <sup>a</sup> p=ns	x	x	+2,7 <sup>a</sup> p=ns	x	Moderat- schwer
	APP								8,99 <sup>a</sup> p=ns			6,8 <sup>a</sup> p=ns		1,96 <sup>a</sup> p=ns			4,7 <sup>a</sup> p=ns		
	Radiotherapie ITT		x	x	x	x	x	x	-3,0 <sup>a</sup> p=ns	x	x	-3,0 <sup>a</sup> p=ns	x	-1,5 <sup>a</sup> p=ns	x	x	-2,2 <sup>a</sup> p=ns		
	APP								4,3 <sup>a</sup> p=ns			-4,2 <sup>a</sup> p=ns		-6,9 <sup>a</sup> p=ns			-11,7 <sup>a</sup> p=ns		
Azathioprin + Radiotherapie	ITT	100	x	x	x	x	x	x	4,7 <sup>a</sup> p=ns	x	x	6,6 <sup>a</sup> p=ns	x	2,4 <sup>a</sup> p=ns	x	x	2,8 <sup>a</sup> p=ns	x	Moderat- schwer
	APP								10,1 <sup>a</sup> p=ns			11,6 <sup>a</sup> p=ns		0,4 <sup>a</sup> p=ns			-4,2 <sup>a</sup> p=ns		
Hoppe et al., 2021 (74)	Methylpredniso lon i.v., kD 4,5 g	100	65,1	+3,8 p=0,012	+4,5 p=0,028	<b>+6,1</b> p=0,004	x	66,5	-0,1 p=ns	+1,9 p=ns	+5,5 p=0,04	X	63,7	<b>+7,7</b> p=0,000	<b>+7,0</b> p=0,01	<b>+6,6</b> p=0,005	x	6	Moderat- schwer
Lanzolla et al, 2021 (76)	Atorvastatin p= Atorvatatin mit vs. ohne Methylprednison	41	32,0	+5,3 p=ns	+5,8 p=0,03	x	x	16,9	+2,1 p=0,04	+2,2 p=0,01	x	x	15,7	+2,5 p=ns	+2,9 p=ns	x	x	x	Moderat- schwer
	Atorvastatin ohne Methylpredniso lon		30,7	+1,4	+0,7	x	x	16,0	-0,3	-0,9	x	x	15,4	+0,9	+0,8	x	x		
Kahaly et al., 2021 (77)	Teprotumumab p=Teprotumumab vs. Placebo	84	61,3	<b>+15,5</b> p=0,0003	<b>+19,0</b> p<0,0001	x	x	x	<b>+16,5</b> p=0,0013	<b>+19,7</b> p=0,0003	x	x	x	<b>+13,5</b> p=0,015	<b>+17,7</b> p=0,0003	x	x	10 modera t, 20 groß	Moderat- schwer
	Placebo	87	60,1	<b>+6,0</b>	<b>+6,3</b>	x	x	x	<b>+6,1</b>	<b>+7,0</b>	x	x	x	+5,9	+5,6	x	x		
Eigene Ergebnis se	Teprotumumab	15	59,8	+7,9 p=0,014	<b>+12,5</b> p=0,001	x	<b>+15,0</b> p=0,006	55,0	<b>+10,4</b> p=0,027	<b>+17,1</b> p=0,001	x	<b>+15,8</b> p=0,041	64,6	+5,4 p=0,03	<b>+7,9</b> p=0,015	x	<b>+14,1</b> p=0,015	6	Moderat- schwer

**Tabelle 36: Veränderung der GO-QoL in Prozentanzahl unter verschiedenen Therapien bei aktiver EO**

Zur Darstellung kommt die Veränderung der Lebensqualität unter unterschiedlichen Therapieformen einer aktiven EO. Alle Studien verwendeten den GO-QoL als Messinstrument, ein höherer Score beschreibt eine bessere QoL. Es wird die Prozentanzahl der teilnehmenden Patienten angegeben, die den zuvor festgelegten MCID der jeweiligen Studie erreicht haben. Ausnahme bildet die Studie von Lanzolla et al., hier wurde kein MCID festgelegt sowie werden die Veränderungen der QoL in Prozent nach folgender Formel angegeben:  $(\text{Gesamtpunktzahl} \cdot 100) / (\text{Anzahl beantworteter Fragen} \cdot 3) \cdot (82)$ . Diese unterscheidet sich von der Formel, die durch Terwee et al. etabliert wurde:  $(\text{Gesamtpunktzahl} - \text{Anzahl beantworteter Fragen}) / 2 \cdot \text{Anzahl beantworteter Fragen} \cdot 100 \cdot (8)$ . n= Anzahl Patienten, W= Wochen, Gesamt= Gesamt-Score, VF=Visual-Functioning-Score, AP= Appearance-Score, MCID= Minimal Clinically Important Difference (in Punkten), EO= Endokrine Orbitopathie, i.v.= intravenös, x= keine Angabe, ns= nicht signifikant, <sup>b</sup>= Median.

Studie	Therapie	n	Veränderung QoL mit Erreichen des MCID (in %)																		MCID	Schwere der EO nach EUGOGO
			Gesamt (in %)						VF (in %)						AP (in %)							
			W0	W16	W24	W40	W52	W76	W0	W16	W24	W40	W52	W76	W0	W16	W24	W40	W52	W76		
Salvi et al., 2015 (79)	Rituximab (2000 oder 500 mg i.v.)	16	x	x	x	x	x	x	x	x	35,7 p=ns	x	76,9 p=0,01	58,3 p=0,018	x	x	64,2 p=ns	x	61,5 p=0,027	58,3 p=0,043	6	Moderat-schwer
	Methylprednison (7,5 g i.v.)	16	x	x	x	x	x	x	x	x	61,5	x	53,8	40	x	x	46,1	x	46,1	50		
Perez-Moreiras et al., 2018 (81)	Tocilizumab	15	x	x	x	x	x	x	72,2 <sup>b</sup>	46,7	x	46,7	x	x	50 <sup>b</sup>	40,0	x	33,3	x	x	8	Moderat-schwer
	Placebo	17	x	x	x	x	x	x	25 <sup>b</sup>	35,2	x	35	x	x	45 <sup>b</sup>	17,6	x	29,4	x	x		
Campi et al., 2022 (80)	Rituximab (100 mg i.v.)	14	x	x	x	x	x	x	x	x	52 p=ns	x	x	x	x	x	71,6 p=0,015	x	x	x	6	Moderat-schwer
	Rituximab (500 mg i.v.)	15	x	x	x	x	x	x	x	x	58,9 p= 0,04	x	x	x	x	x	59,8 p=ns	x	x	x		
	Rituximab (2x1000 mg i.v.)	11	x	x	x	x	x	x	x	x	72,3 p=ns	x	x	x	x	x	83,2 p=ns	x	x	x		
Lanzolla et al., 2022 (82)	Sirolimus p= Sirolimus vs Methylprednison	15	63,7 p=ns	x	77,5 p=0,01	x	x	x	62,5 p=ns	x	86,2 p=0,01	x	x	x	67,5 p=ns	x	77,9 p=ns	x	x	x	x	Moderat-schwer
	Methylprednison (4,5 g i.v.)	15	61,8	x	x	65,8	x	x	65,8	x	63,3	x	x	x	58,7	x	72	x	x	x		



**Tabelle 37: Veränderung der GO-QoL unter Radiotherapie und chirurgischen Interventionen**

Zur Darstellung kommt die Veränderung der Lebensqualität unter Radiotherapie einer aktiven EO sowie unter unterschiedlichen chirurgischen Interventionen einer inaktiven EO. Als Messinstrument wurde der GO-QoL verwendet. Dieser wird in Punkten angegeben, ein höherer Punktescore ist mit einer besseren QoL assoziiert. Die Go-QoL wurde kurz vor der Behandlung erfasst, sowie 6 Monate nach Radiotherapie bzw. 3 Monate nach chirurgischer Intervention. n= Anzahl Patienten, Gesamt= Gesamt-Score, VF=Visual-Functioning-Score, AP= Appearance-Score, MCID= Minimal Clinically Important Difference, x= keine Angabe, EO= Endokrine Orbitopathie.

Studie	Therapie	n	Veränderung QoL (Punkte)						MCID	Schwere und Aktivität der EO nach EUGOGO
			Gesamt		VF		AP			
			Vor Therapie	Nach Therapie	Vor Therapie	Nach Therapie	Vor Therapie	Nach Therapie		
Terwee et al., 2001 (8)	Radiotherapie	23	x	x	37,0	+8,1 p=0,05	72,0	+1,6 p=ns	10	Moderat-schwer, aktiv
	Dekompression bei Indikation Sehverlust	10	x	x	27,1	<b>+20,3</b> p=0,01	51,0	+4,0 p=ns	10	Moderat-schwer/ sehr schwer, inaktiv
	Dekompression bei Indikation Exophthalmus	38	x	x	64,8	+3,2 p=ns	44,7	<b>+11,1</b> p<0,001	10	
	Augenmuskel Chirurgie	31	x	x	50,5	+2,8 p=ns	65,1	+2,6 p=ns	6	
	Augenlidverlängerung	43	x	x	66,7	+3,7 p=ns	63,4	+4,2 p=0,05	6	
	Blepharoplastik	19	x	x	64,7	+0,2 p=ns	58,6	<b>+10,2</b> p=0,02	6	
Khalid et al., 2022 (83)	Methylprednisolon i.v. + Immunsuppression (Mycophenolat Mofetil oder Radiotherapie)	87	x	x	x	+8,3 p=ns	x	<b>+9,2</b> p=0,03	x	Moderat-schwer, aktiv

### **5.3 Untersuchung einer Korrelation zwischen Lebensqualität und Exophthalmus/CAS**

Teprotumumab zeigt neben der Auswirkung auf die krankheitsspezifische Lebensqualität, einen Einfluss auf den Exophthalmus und die klinische Aktivität. Die Frage, inwieweit sich eine Verbesserung der ophthalmologischen Parameter auf die Lebensqualität auswirkt, sollte in dieser wissenschaftlichen Arbeit geklärt werden. Nach aktuellem Kenntnisstand zum Zeitpunkt der Bearbeitung dieser Arbeit, wurde diese Korrelation unter Teprotumumab noch nicht untersucht.

Unter anderen Therapieformen wurde eine Korrelation zwischen subjektiver QoL und objektiven Parametern von an EO erkrankten Patienten analysiert. Darunter weisen verschiedene Studien zwischen 1997 und 2004 eine schwache Korrelation zwischen ophthalmologischen Parametern mit der GO-QoL auf. Als Begründung wird die individuelle Messung der QoL auf Basis des subjektiven Erlebens der Patienten herangezogen. Es bestätigt die bis dahin erlebte Erfahrung, dass klinische Parameter und objektive Messungen nicht miteinander korrelieren (16, 33, 73).

Park *et al.* hingegen fanden 2004 eine hohe Korrelation zwischen der klinischen Aktivität und Lebensqualität heraus. Es wird vermutet, dass der Grund eine Überrepräsentation von Patienten mit schweren Verläufen im ausgewählten Patientenkollektiv ist. Außerdem wird betont, dass andere Studien über chronische Erkrankungen eine geringe Korrelation zwischen der Lebensqualität und klinischen Messwerten aufzeigen (19), wie sie oben bereits genannt sind. Neuere Studien hingegen bestätigen einen Zusammenhang zwischen einer Verbesserung ophthalmologischer Parameter mit einer allgemeinen Steigerung der Lebensqualität (10, 19, 34, 59). Dabei ist besonders die Studie von Ponto *et al.* hervorzuheben. Hier füllten Patienten mit EO den GO-QoL Fragebogen aus, wobei die Einzelmessungen ophthalmologischer Parameter evaluiert und in einen Zusammenhang gesetzt wurden (10).

Basierend auf den Ergebnissen dieser Untersuchung kann eine Korrelation zwischen der subjektiven krankheitsspezifischen Lebensqualität und den objektiven ophthalmologischen Parameter Exophthalmus sowie dem CAS unter der Therapie mit Teprotumumab angenommen werden. Der Exophthalmus weist einen relevanten Einfluss zwischen Sehfunktion und Selbstwahrnehmung auf. Im Verlauf der Therapie mit dem monoklonalen Antikörper stieg die Lebensqualität deutlich im Abschnitt

Verlauf Selbstwahrnehmung bei simultaner Reduzierung des Hertel-Wertes. Der CAS zeigte bei limitierter Aktivität eine Steigerung der Selbstwahrnehmung im Verlauf.

Smith *et al.* und Kahaly *et al.* zeigen anhand ihrer Studien, dass Teprotumumab die Lebensqualität im Vergleich zu Placebo verbessert. Der Antikörper reduziert signifikant inflammatorische Zeichen und Symptome, wie sie mit dem Exophthalmus und CAS gemessen werden. Diese Symptomlinderungen begannen bereits in Woche 6 und blieben auch für den Zeitraum von weiteren sieben Wochen nach der letzten Infusion bestehen (6, 7). Diese Ergebnisse lassen einen Zusammenhang vermuten. Die Amsterdam Declaration vertritt die Meinung, dass durch die Reduzierung der EO assoziierten Morbidität die krankheitsspezifische Lebensqualität verbessert wird (26).

Bei der durchgeführten multivariaten linearen Regressionsanalyse zeigt sich, dass ca. 3% der Selbstwahrnehmung auf eine Verbesserung des Exophthalmus zurückzuführen ist. In der Analyse wurde die QoL als abhängige Variable definiert, die ophthalmologischen Parameter CAS und Exophthalmus als unabhängige Variable. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die QoL vor allem multidimensional zu betrachten ist und nicht allein durch messbare ophthalmologische Parameter zu erklären ist.

### **5.3.1 Korrelation zwischen GO-QoL und Exophthalmus**

Die Ergebnisse während der Therapie mit Teprotumumab zeigen einen Zusammenhang zwischen dem Abschnitt Sehfunktion im GO-QoL Fragebogen und Exophthalmus mit mittlerem Effekt. Eine hohe Lebensqualität im VF-Score kann einem höheren Hertel-Wert zugeordnet werden. Im Verlauf zeigt sich kein relevanter Zusammenhang bezüglich der Differenzen im Abschnitt Sehfunktion in Abhängigkeit der Entwicklung des Exophthalmus. Ponto *et al.* hingegen gelangen zu dem Ergebnis, dass kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Sehfunktion und dem Exophthalmus vorhanden sei (10), die positive Korrelation zwischen Sehfunktion und Exophthalmus lässt Raum für Diskussion offen. Der Hertel-Wert ist aufgrund seiner Variationsbreite sehr individuell zu betrachten. Einzelmesswerte sind im Vergleich zu Verlaufskontrollen weniger aussagekräftig (72). Aus einem Exophthalmus können weitere Symptome wie Schmerzen und Doppelbilder resultieren, diese sind jedoch nicht obligat. Ponto *et al.* betonen, dass der Visual Functioning-Score maßgebend von Doppelbildern und dem Schweregrad der EO beeinflusst wird (10). Ein Exophthalmus

scheint nicht allein ausschlaggebend für die subjektive Bewertung der Sehfunktion zu sein. Aus den Untersuchungsergebnissen geht hervor, dass sich Patienten mit auffälligen Hertel-Werten von >20 mm in ihrer Lebensqualität nicht eingeschränkt fühlen müssen. Demnach wäre eine weitere Untersuchung der QoL hinsichtlich eines Exophthalmus mit und ohne Doppelbilder interessant zu beurteilen.

Im Abschnitt Selbstwahrnehmung kann ein Zusammenhang der Differenz der QoL in Abhängigkeit mit dem Exophthalmus zwischen Verlauf und Erstuntersuchung mit starkem Effekt nachgewiesen werden. Es zeigt sich, dass der AP-Score in Abhängigkeit von der Entwicklung des Exophthalmus negativ korreliert. Verwunderlich ist, dass die Ergebnisse einer besseren Lebensqualität im AP-Score mit einem stärkeren Exophthalmus in Zusammenhang gebracht werden können. Hinsichtlich der Verlaufsbeurteilung stellt sich eine gegenläufige Tendenz dar. Je mehr der Hertel Wert im Verlauf steigt, desto mehr sinkt die QoL. Wie oben bereits erwähnt, muss der Hertel-Wert aufgrund seiner Variationsbreite sehr individuell betrachtet werden. Einzelmesswerte seien im Vergleich zu Verlaufskontrollen weniger aussagekräftig (72). Diese Erkenntnis liefert die Erklärung der inkongruenten Korrelation zwischen Einzelmesswerte und Verlaufparameter. Eine positive Korrelation wird zwischen der Selbstwahrnehmung und den Einzelmesswerten des Exophthalmus nachgewiesen, eine negative Korrelation stellt sich im Verlauf dar. Der Verlauf sollte als aussagekräftiger gewertet werden. Daraus lässt sich auf eine negative Korrelation zwischen Exophthalmus und Selbstwahrnehmung unter der Therapie mit Teprotumumab schließen.

Die Daten von Ponto *et al.* bestätigen, dass der Exophthalmus den größten Effekt auf die Selbstwahrnehmung hat (10). Durch ein Hervortreten der Augen fühlen sich die Patienten in ihrem Aussehen und ihrer Erscheinung entstellt (10, 20). Eine Korrelation der individuellen Selbstwahrnehmung in Abhängigkeit mit dem Exophthalmus kann mit den Ergebnissen dieser Untersuchung bestätigt werden.

### **5.3.2 Korrelation zwischen GO-QoL und CAS**

Es ist von einer negativen Korrelation zwischen dem CAS und dem AP-Score auszugehen. Patienten mit einem hohen CAS kann eine niedrigere Selbstwahrnehmung zugeordnet werden. Bei einem CAS von < drei gilt die EO als inaktiv. Bei niedrigerer Aktivität weisen die Patienten eine bessere

Selbstwahrnehmung auf. Die Veränderung der Selbstwahrnehmung in Abhängigkeit des CAS zeigt eine negative Korrelation mittleren Effekts. Je stärker der CAS abnimmt, desto mehr steigt auch der AP-Score der krankheitsspezifischen Lebensqualität. 80% der an EO erkrankten Patienten leiden an einer entzündlichen Weichteilsymptomatik, die das Erscheinungsbild negativ verändert. Zu den Symptomen zählen unter anderem Lid-, Karunkelschwellung, Lid-, Bindehautrötung und Chemosis (53). Der klinische Aktivitätsscore wird durch diese Symptome maßgebend bestimmt. In den Untersuchungsergebnissen zeigte sich, dass je mehr eine entzündliche Komponente abnimmt, desto stärker steigt die krankheitsspezifische Lebensqualität. Hier kann eine negative Korrelation zwischen CAS und der Selbstwahrnehmung nachgewiesen werden (10). Diese Schlussfolgerung deckt sich mit den Ergebnissen dieser wissenschaftlichen Arbeit.

Die klinische Aktivität der EO weist in den Untersuchungsergebnissen auf keine Korrelation mit der Sehfunktion. Diese Schlussfolgerung widerspricht den Ergebnissen von Ponto *et al.* Hier zeigt der CAS auch eine negative Korrelation mit der Sehfunktion. Je aktiver die EO war, desto niedriger ist die Sehfunktion und je niedriger die klinische Aktivität ist, desto höher ist die Lebensqualität. Ponto *et al.* betonen, dass der Visual Functioning-Score maßgeblich von Doppelbildern und dem Schwerescore der EO beeinflusst wird (10). Diese beiden Parameter wurden in dieser Untersuchung nicht berücksichtigt und kann als ein Erklärungsansatz der unterschiedlichen Korrelation zwischen CAS und VF dienen. Vor allem beinhaltet das beschriebene Kollektiv sowohl Patienten mit inaktiver EO als auch aktiver EO, was als ausschlaggebendste Erklärung vermutet werden kann.

#### **5.4 Limitationen der Untersuchung und Ausblick für weitere Studien**

Die Lebensqualität bleibt ein subjektiver, multidimensionaler Parameter und ist objektiv schwer abzubilden. Die Bewertung kann durch verschiedene Faktoren positiv oder negativ beeinflusst werden. Zu diesen zählen persönliche Lebensereignisse wie Krankheit, sowie Veränderungen im privaten oder beruflichen Lebensumfeld während der Untersuchungszeit. Zudem müssen Lebensstiländerungen der Patienten, wie zum Beispiel das Rauchverhalten während einer Untersuchungszeit berücksichtigt werden. Vorangegangene Studien zeigen eine Korrelation zwischen dem Rauchverhalten der Patienten und der Entwicklung von Autoimmunerkrankungen. Die Beendigung des Rauchens kann den Krankheitsverlauf und die Therapie einer EO positiv beeinflussen

(19) und zeigt somit auch Auswirkungen auf die QoL. Diese Verhaltensänderungen oder Lebensereignisse fanden in den Untersuchungsergebnissen keine Berücksichtigung.

Die Patientenbetreuung im Rahmen der Untersuchungszeit sollte ebenfalls Beachtung in der Bewertung der krankheitsspezifischen Lebensqualität finden. Sie variiert oftmals während einer Studienteilnahme in Abhängigkeit vom medizinischen Alltagsgeschäft bzw. der Auslastung der betreuenden Mitarbeiter. Während der Therapie unter Teprotumumab war die Betreuung der Patienten über einen längeren Zeitraum (48 Wochen) sehr intensiv. Ihnen stand jederzeit ein qualifizierter Ansprechpartner zur Verfügung, sie waren gut angebunden und Veränderungen wurden in kurzen Intervallen regelmäßig eruiert und behandelt. Dieser intensive Kontakt zu medizinischen Ressourcen könnte sich positiv auf die subjektive Bewertung der Lebensqualität ausgewirkt und die Ergebnisse des GO-QoL Fragebogens positiv beeinflusst haben.

Eine weitere Studie zur Therapie mit Teprotumumab bei EO schlussfolgert, dass je schwerer die EO der Patienten anfangs ist, desto größer sei die Verbesserung (48). Das Patientenkollektiv dieser Untersuchung stellt sich bei der Erstuntersuchung mit einer moderaten-schweren EO in aktiver Phase vor. Die Patienten sind funktionell und emotional aufgrund ihrer langjähriger EO oft vorbelastet. Dieses gilt bei der Bewertung der Lebensqualität zu berücksichtigen. Die Veränderung der subjektiven und klinischen Parameter unter der Therapie könnte im ausgewählten Patientenkollektiv mit anfangs aktiver, moderater-schwerer EO eine verzerrte Wirkung im Vergleich zu mildereren Krankheitsverläufen besitzen.

Aufgrund von Ergebnissen aus anderen Studien, wäre eine weiterreichende Untersuchung unter Einbeziehung von Schwere der EO und den Doppelbildern interessant. Besonders die krankheitsspezifische Lebensqualität im Abschnitt Sehfunktion wies einen signifikanten Effekt unter Berücksichtigung von Schwere und Doppelbilder auf (10). Es ist bekannt, dass 90% der an EO erkrankten Patienten an einer Lidretraktion leiden. Eine entzündliche Weichteilsymptomatik wird bei 80% und ein Exophthalmus bei 50-60% beschrieben (53). Diese Symptome sind maßgebend daran beteiligt, inwiefern sich die Patienten in ihrem Erscheinungsbild entstellt fühlen (9, 10, 53). Die entzündliche Weichteilsymptomatik wird vom CAS aufgenommen, der Exophthalmus wurde ebenfalls in die Bewertung mit einbezogen, die Lidretraktion wurde in den Untersuchungsergebnissen nicht mit analysiert. Aufgrund dieser Daten

kann die Überlegung angestoßen werden, eine Untersuchung zu der Veränderung der Lebensqualität unter Teprotumumab mit Berücksichtigung der Einflüsse von Schwere der EO, sowie den Symptomen Doppelbilder und Lidretraktion anzuschließen.

Darüber hinaus zeigte sich ein leichter Abfall der Sehfunktion nach Ende der Therapie. Dem gegenüber steht der kontinuierliche Anstieg der Selbstwahrnehmung bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit (vgl. 4.3.4). Es wäre interessant den Verlauf weiter zu beobachten und festzustellen, ob der Abfall der Sehfunktion stagniert, re- oder progredient ist. Es könnte daher sinnvoll sein der Frage nachzugehen, wie lange eine relevante Verbesserung durch die Therapie mit Teprotumumab bestand hat.

Es gilt zu beachten, dass diese wissenschaftliche Untersuchung mit 15 Teilnehmern ein kleines Kollektiv widerspiegelt. Die Ergebnisse weisen auf eine deutliche Verbesserung der krankheitsspezifischen Lebensqualität von an EO erkrankten Patienten unter Teprotumumab. Für allgemeinere Schlussfolgerungen und Vergleiche der QoL sowie der Korrelation subjektiver und objektiver Parameter, ist eine Erweiterung des Patientenkollektivs anzustreben.

## **5.5 Schlussfolgerung**

Die krankheitsspezifische Lebensqualität kann bei Patienten mit aktiver EO durch eine Therapie mit dem monoklonalen Antikörper Teprotumumab deutlich verbessert werden. Zudem zeigt sich eine Korrelation der subjektiven GO-QoL mit den ophthalmologischen Parametern Exophthalmus und CAS.

Anhand des GO-QoL-Fragebogens zeigt sich unter Berücksichtigung des MCID von  $\geq 6$  Punkten, eine klinisch relevante Verbesserung in allen Abschnitten des GO-QoL. Diese stellt sich bereits nach sechs Wochen sowohl in der Sehfunktion als auch in der Selbstwahrnehmung dar. Es ist festzuhalten, dass der Zeitraum zwischen Erstuntersuchung und Woche 6 für den Verlauf der QoL entscheidend ist. Ausgehend von der Erstuntersuchung zeigt sich am Ende der Nachbeobachtungszeit in Woche 48 ein Anstieg um insgesamt 15 Punkte in der Sehfunktion und um 14,07 Punkte in der Selbstwahrnehmung. Der Gesamt-Score des GO-QoL steigt um 14,95 Punkte. Mit diesen Ergebnissen liegt die Verbesserung der Lebensqualität weit über der Untergrenze von 6 Punkten des MCID.

Von einer Korrelation zwischen der multidimensionalen Lebensqualität und objektiven Parametern ist vor einer repräsentativen Studie nicht auszugehen. Diese wissenschaftliche Arbeit zeigt einen Zusammenhang zwischen der subjektiven krankheitsspezifischen Lebensqualität und ophthalmologischen Parameter Exophthalmus und CAS. Im Detail zeigt die Sehfunktion des Go-QoL einen Zusammenhang mit dem Exophthalmus, jedoch keinen mit dem CAS. Die Selbstwahrnehmung des GO-QoL korreliert im Verlauf negativ mit Exophthalmus und CAS. Hier ist festzuhalten, je stärker Exophthalmus und CAS unter der Therapie mit Teprotumumab verringert wurden, desto mehr verbesserte sich die krankheitsspezifische Lebensqualität von Patienten mit EO. Aufgrund der multivariaten Analyse ist jedoch davon auszugehen, dass die Verbesserung der QoL nicht allein durch die ophthalmologischen Parameter Exophthalmus und CAS zu erklären ist, sondern von weiteren Einflussvariablen abhängig ist.



## 6 Zusammenfassung

Mit der Entwicklung des monoklonalen Antikörpers Teprotumumab wurde eine vielversprechende, neue Therapieform für Patienten mit endokriner Orbitopathie (EO) gefunden. Für eine Beurteilung des Therapieerfolgs ist es notwendig zu evaluieren, ob neben objektiv messbarer Symptomlinderung auch die krankheitsspezifische Lebensqualität (GO-QoL) verbessert wird.

Das Ziel in der vorliegenden Arbeit ist es zu beantworten, ob sich die Lebensqualität unter der Therapie mit Teprotumumab verbessert sowie inwiefern eine Korrelation zwischen der subjektiven GO-QoL mit den klinischen Parametern Exophthalmus und klinische Aktivität besteht.

Um die Fragen zu beantworten, wurden in dieser Untersuchung insgesamt 15 Patienten mit einer aktiven, moderat-schweren EO mit dem monoklonalen Antikörper über einen Zeitraum von 48 Wochen behandelt. In diesem Zeitraum erhielten die Patienten insgesamt acht Infusionen mit Teprotumumab. An sechs Zeitpunkten wurde die GO-QoL mithilfe des GO-QoL Fragebogens untersucht. Zudem wurden die ophthalmologischen Parameter Exophthalmus und klinischer Aktivitätsscore (CAS) erhoben und auf eine Korrelation mit der GO-QoL untersucht. Die Daten dieser wissenschaftlichen Arbeit wurden prospektiv analysiert.

Die Ergebnisse zeigen eine statistisch relevante Verbesserung der GO-QoL von an EO erkrankten Patienten unter Teprotumumab. Während der Therapie stiegen mit der Sehfunktion, Selbstwahrnehmung sowie der daraus resultierende Gesamt-Score, alle Abschnitte des GO-QoL Fragebogens. Eine relevante Verbesserung wurde mit einem MCID von  $\geq 6$  Punkten im Fragebogen definiert. Im Gesamt-Score konnte ausgehend von der Erstuntersuchung bereits nach sechs Wochen eine relevante Verbesserung erreicht werden, die kontinuierlich anstieg. Dieser Anstieg war für den Verlauf der GO-QoL am bedeutendsten. In diesem Zeitraum konnte als einziger zwischen zwei aufeinanderfolgenden Visiten eine Verbesserung mit einem p-Wert von  $< 0,05$  aufgezeigt werden. Bei 14 von 15 Patienten (93,33%) konnte am Ende der Therapie der erforderliche MCID erzielt werden. Der Mittelwert lag bei 12,5 Punkten. In Woche 48 wiesen 66,67% den MCID von  $\geq 6$  Punkten auf, als Mittelwert konnte eine Verbesserung mit 12,5 Punkten erreicht werden. Dabei ist zu beachten, dass die Sehfunktion nach Ende der Therapie wieder um 1,25 Punkte abnahm. Die Selbstwahrnehmung stieg nach Ende der Therapie weiter. Es zeigt sich eine

Korrelation der Sehfunktion mit dem Exophthalmus, jedoch keine mit der klinischen Aktivität. Die Selbstwahrnehmung korreliert im Verlauf negativ, sowohl mit dem Exophthalmus als auch mit dem CAS. Je stärker sich die beiden ophthalmologischen Parameter im Verlauf verbesserten, desto mehr stieg die krankheitsspezifische Lebensqualität der an EO erkrankten Patienten. In einer multivariaten Analyse zeigt sich die Selbstwahrnehmung ebenfalls geringfügig von dem Exophthalmus abhängig.

Es ist festzuhalten, dass an EO erkrankte Patienten von der Therapie mit Teprotumumab profitieren und im Vergleich zu anderen First Line Therapien eine ähnliche bis deutliche Verbesserung der krankheitsspezifischen Lebensqualität erreicht wird. Im Vergleich zu anderen Studien, die eine Veränderung der QoL unter verschiedenen Therapien untersuchten, erreichten bei einer aktiven moderaten-schweren EO nur eine Kortisonstoßtherapie und Teprotumumab eine relevante Verbesserung der QoL sowohl in der Sehfunktion als auch Selbstwahrnehmung mit einem MCID von  $\geq 6$  Punkten.

Ein Zusammenhang zwischen der subjektiven GO-QoL mit den klinischen Messwerten Exophthalmus und der klinischen Aktivität kann mithilfe der vorliegenden Ergebnisse bestätigt werden. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die Verbesserung der QoL nicht allein durch die hier untersuchten ophthalmologischen Parameter zu erklären ist, sondern von weiteren Einflussvariablen abhängig ist.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Wiersinga WM, Perros P, Kahaly GJ, Mourits MP, Baldeschi L, Boboridis K, et al. Clinical assessment of patients with Graves' orbitopathy: the European Group on Graves' Orbitopathy recommendations to generalists, specialists and clinical researchers. *European Journal of Endocrinology*. 2006;155(3):387-9.
2. Guyatt GH, Naylor CD, Juniper E, Heyland DK, Jaeschke R, Cook DJ. Users' guides to the medical literature. XII. How to use articles about health-related quality of life. Evidence-Based Medicine Working Group. *Journal of the American Medical Association*. 1997;277(15):1232-7.
3. Bartley GB, Fatourechi V, Kadrmas EF, Jacobsen SJ, Ilstrup DM, Garrity JA, et al. The incidence of Graves' ophthalmopathy in Olmsted County, Minnesota. *American journal of ophthalmology*. 1995;120(4):511-7.
4. Ponto KA, Pitz S, Mann WJ, Weber MM, Pfeiffer N, Kahaly GJ. [Management of Graves' orbitopathy: evidence-based recommendations]. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2009;134(49):2521-4. Epub 25/11/2009
5. Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, Dayan CM, Eckstein A, Marcocci C, Marinò M, Vaidya B, Wiersinga WM; EUGOGO †. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol*. 2021 Aug 27;185(4):G43-G67. doi: 10.1530/EJE-21-0479. PMID: 34297684.
6. Smith TJ, Janssen J. Insulin-like Growth Factor-I Receptor and Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *Endocrine reviews*. 2019;40(1):236-67. Epub 11/11/2018.
7. Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, Fleming JC, Dailey RA, Tang RA, et al. Teprotumumab for Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(18):1748-61. Epub in final edited form 04/05/2017.
8. Terwee CB, Dekker FW, Mourits MP, Gerding MN, Baldeschi L, Kalmann R, et al. Interpretation and validity of changes in scores on the Graves' ophthalmopathy quality of life questionnaire (GO-QOL) after different treatments. *Clinical Endocrinology (Oxford)*. 2001;54(3):391-8.
9. Ponto K. Lebensqualität, berufliche Belastung und Psychotherapie bei endokriner Orbitopathie, 2009, Dissertation Humanmedizin, Universitätsmedizin Mainz.
10. Ponto KA, Hommel G, Pitz S, Elflein H, Pfeiffer N, Kahaly GJ. Quality of life in a german graves orbitopathy population. *American Journal of Ophthalmology*. 2011;152(3):483-90.e1. Epub 14/06/2011.
11. World Health Organisation. Constitution of the World Health organisation. Basic Documents, forty-fifth edition, 10/2016:1.
12. Elkinton JR. Medicine and the quality of life. *Annals of Internal Medicine*. 1966;64(3):711-4.
13. World Health Organisation. WHOQoL- measuring quality of life. Division of Mental Health and Prevention of Substance Abuse. 1997:1.
14. Testa MA, Simonson DC. Assessment of quality-of-life outcomes. *The New England journal of medicine*. 1996;334(13):835-40.

15. Montgomery F. U. P-PRW, Wiesing U. Das Genfer Gelöbnis des Weltärztebunds. *Ethik in der Medizin*. 2018;30(1):67-9.
16. Gerding MN, Terwee CB, Dekker FW, Koornneef L, Prummel MF, Wiersinga WM. Quality of life in patients with Graves' ophthalmopathy is markedly decreased: measurement by the medical outcomes study instrument. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*. 1997;7(6):885-9.
17. Kahaly GJ, Hardt J, Petrak F, Egle UT. Psychosocial factors in subjects with thyroid-associated ophthalmopathy. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*. 2002;12(3):237-9.
18. Elberling TV, Rasmussen AK, Feldt-Rasmussen U, Hording M, Perrild H, Waldemar G. Impaired health-related quality of life in Graves' disease. A prospective study. *European journal of endocrinology*. 2004;151(5):549-55.
19. Park JJ, Sullivan TJ, Mortimer RH, Wagenaar M, Perry-Keene DA. Assessing quality of life in Australian patients with Graves' ophthalmopathy. *The British journal of ophthalmology*. 2004;88(1):75-8.
20. Bahmani-Kashkouli M, Pakdel F, Astaraki A, Hashemi M, Honarbakhsh Y, Mirarmandehi B, et al. Quality of life in patients with thyroid eye disease. *Journal of Ophthalmic and Vision Research*. 2009;4(3):164-8.
21. Ponto KA, Pitz S, Pfeiffer N, Hommel G, Weber MM, Kahaly GJ. Quality of life and occupational disability in endocrine orbitopathy. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2009;106(17):283-9. Epub 24/04/2009.
22. Kahaly GJ, Petrak F, Hardt J, Pitz S, Egle UT. Psychosocial morbidity of Graves' orbitopathy. *Clinical Endocrinology (Oxford)*. 2005;63(4):395-402.
23. Ferlov-Schwensen C, Brix TH, Hegedus L. Death by Suicide in Graves' Disease and Graves' Orbitopathy: A Nationwide Danish Register Study. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2017;27(12):1475-80.
24. Krankheitskosten in Mio. für Deutschland 2015. Gliederungsmerkmale: Jahre, Alter, Geschlecht, ICD 10. [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de) [Internet]. 2015 [cited aufgerufen am 06.09.2019]. Available from: [http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd\\_init?gbe.isgbetol/xs\\_start\\_neu/&p\\_aid=i&p\\_aid=34185585&nummer=61&p\\_sprache=D&p\\_indsp=-&p\\_aid=97480678#SOURCES](http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=i&p_aid=34185585&nummer=61&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=97480678#SOURCES).
25. Wiersinga WM. Quality of life. In: Wiersinga, W M, Kahaly, GJ (Hrsg): *Graves' Orbitopathie- A multidisciplinary approach Questions and Answers* Karger, Basel. 2010;2:211-20.
26. Perros P, Wiersinga WM. The Amsterdam Declaration on Graves' orbitopathy. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*. 2010;20(3):245-6.
27. Perros P, Dayan CM, Dickinson AJ, Ezra DG, Hickey JL, Hintschisch C, et al. Future Research in Graves' Orbitopathy: From Priority Setting to Trial Design Through Patient and Public Involvement. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*. 2015;25(11):1181-4.
28. Wiersinga WM. Quality of life in Graves' ophthalmopathy. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*. 2012;26(3):359-70.

29. Yeatts RP. Quality of life in patients with Graves ophthalmopathy. *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 2005;103:368-411.
30. Wilson IB, Cleary PD. Linking clinical variables with health-related quality of life. A conceptual model of patient outcomes. *Journal of the American Medical Association*. 1995;273(1):59-65.
31. Watt T, Hegedus L, Rasmussen AK, Groenvold M, Bonnema SJ, Bjorner JB, et al. Which domains of thyroid-related quality of life are most relevant? Patients and clinicians provide complementary perspectives. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*. 2007;17(7):647-54.
32. Tarlov AR, Ware JE, Jr., Greenfield S, Nelson EC, Perrin E, Zubkoff M. The Medical Outcomes Study. An application of methods for monitoring the results of medical care. *Journal of the American Medical Association*. 1989;262(7):925-30.
33. Terwee CB, Gerding MN, Dekker FW, Prummel MF, Wiersinga WM. Development of a disease specific quality of life questionnaire for patients with Graves' ophthalmopathy: the GO-QOL. *Br J Ophthalmol*. 1998;82(7):773-9.
34. Choi YJ, Lim HT, Lee SJ, Lee SY, Yoon JS. Assessing Graves' ophthalmopathy-specific quality of life in Korean patients. *Eye (Lond)*. 2012;26(4):544-51.
35. McKeag D, Lane C, Lazarus JH, Baldeschi L, Boboridis K, Dickinson AJ, et al. Clinical features of dysthyroid optic neuropathy: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) survey. *The british journal of Ophthalmology*. 2007;91(4):455-8.
36. Bartalena L, Fatourechi V. Extrathyroidal manifestations of Graves' disease: a 2014 update. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2014;37(8):691-700. Epub 10/06/2014
37. Wiersinga WM, Bartalena L. Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association..* 2002;12(10):855-60.
38. Prabhakar BS, Bahn RS, Smith TJ. Current Perspective on the Pathogenesis of Graves' Disease and Ophthalmopathy. *Endocrine Reviews*. 2003;24(6):802-35.
39. Milestones in European Thyroidology (MET): Carl Adolph von Basedow (1799–1854) [Internet]. European Thyroid Association. 2013. Available from: <http://www.eurothyroid.com/about/met/basedow.html>. Accessed 28 November 2019.
40. Ponto KA, Kahaly GJ. Current management of endocrine orbitopathy. *Medizinische Klinik (München)*. 2008;103(10):717-30; quiz 29-30.
41. Abraham-Nordling M, Bystrom K, Tarring O, Lantz M, Berg G, Calissendorff J, et al. Incidence of hyperthyroidism in Sweden. *European Journal of Endocrinology*. 2011;165(6):899-905. Epub 09/11/2011.
42. Eckstein AK, Losch C, Glowacka D, Schott M, Mann K, Esser J, et al. Euthyroid and primarily hypothyroid patients develop milder and significantly more asymmetrical Graves ophthalmopathy. *The British journal of ophthalmology*. 2009;93(8):1052-6. Epub 15/02/2009.
43. Bartley GB, Fatourechi V, Kadrmas EF, Jacobsen SJ, Ilstrup DM, Garrity JA, et al. Chronology of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort. *American Journal of Ophthalmology*. 1996;121(4):426-34.

44. Prummel MF, Bakker A, Wiersinga WM, Baldeschi L, Mourits MP, Kendall-Taylor P, et al. Multi-center study on the characteristics and treatment strategies of patients with Graves' orbitopathy: the first European Group on Graves' Orbitopathy experience. *European Journal of Endocrinology*. 2003;148(5):491-5.
45. Brandt F, Almind D, Christensen K, Green A, Brix TH, Hegedus L. Excess mortality in hyperthyroidism: the influence of preexisting comorbidity and genetic confounding: a danish nationwide register-based cohort study of twins and singletons. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(11):4123-9. Epub 28/08/2012.
46. Tanda ML, Piantanida E, Liparulo L, Veronesi G, Lai A, Sassi L, et al. Prevalence and natural history of Graves' orbitopathy in a large series of patients with newly diagnosed graves' hyperthyroidism seen at a single center. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98(4):1443-9. Epub 13/02/2013.
47. Holm IA, Manson JE, Michels KB, Alexander EK, Willett WC, Utiger RD. Smoking and other lifestyle factors and the risk of Graves' hyperthyroidism. *Archives of Internal Medicine*. 2005;165(14):1606-11.
48. Douglas RS. Teprotumumab, an insulin-like growth factor-1 receptor antagonist antibody, in the treatment of active thyroid eye disease: a focus on proptosis. *Eye (London, England)*. 2019;33(2):183-90. Epub 21/12/2018.
49. Gerding MN, van der Meer JW, Broenink M, Bakker O, Wiersinga WM, Prummel MF. Association of thyrotrophin receptor antibodies with the clinical features of Graves' ophthalmopathy. *Clinical Endocrinology (Oxford)*. 2000;52(3):267-71.
50. Smith TJ. TSHR as a therapeutic target in Graves' disease. *Expert Opin Ther Targets*. 2017;21(4):427-32. Epub 06/02/2017.
51. Tsui S, Naik V, Hoa N, Hwang CJ, Afifiyan NF, Sinha Hikim A, et al. Evidence for an association between thyroid-stimulating hormone and insulin-like growth factor 1 receptors: a tale of two antigens implicated in Graves' disease. *The Journal of Immunology*. 2008;181(6):4397-405.
52. Bothun ED, Scheurer RA, Harrison AR, Lee MS. Update on thyroid eye disease and management. *Clinical Ophthalmology*. 2009;3:543-51. Epub 19/10/2009.
53. Eckstein A, Esser J. Endokrine Orbitopathie. Pathogenese, klinisches Bild und Untersuchung, stadienabhängige Therapie. *Der Ophthalmologe*. 2003:857-80.
54. McNab AA. Orbital Myositis: A Comprehensive Review and Reclassification. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery*. 2019.
55. Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM, Koornneef L. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. *Clinical Endocrinology (Oxford)*. 1997;47(1):9-14.
56. Bartalena L, Piantanida E, Gallo D, Lai A, Tanda ML. Epidemiology, Natural History, Risk Factors, and Prevention of Graves' Orbitopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Nov 30;11:615993. doi: 10.3389/fendo.2020.615993. PMID: 33329408; PMCID: PMC7734282.
57. Perros P, Crombie AL, Kendall-Taylor P: Natural history of thyroid associated ophthalmopathy. *Clin Endocrinol* 1995;42:45-50

58. Eckstein AK, Plicht M, Lax H, Neuhauser M, Mann K, Lederbogen S, et al. Thyrotropin receptor autoantibodies are independent risk factors for Graves' ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91(9):3464-70.
59. Terwee CB, Prummel MF, Gerding MN, Kahaly GJ, Dekker FW, Wiersinga WM. Measuring disease activity to predict therapeutic outcome in Graves' ophthalmopathy. *Clinical Endocrinology (Oxford)*. 2005;62(2):145-55.
60. Kahaly GJ. Imaging in thyroid-associated orbitopathy. *European Journal of Endocrinology*. 2001;145(2):107-18.
61. F. Beisse CP-B, W.A. Lagrèze, C. Hader. Klinische und neuroradiologische Diagnostik bei endokriner Orbitopathie. *Ophthalmologie* 2011. 2011;108:417– 24.
62. Fernando R, Placzek E, Reese EA, Placzek AT, Schwartz S, Trierweiler A, et al. Elevated Serum Tetrac in Graves Disease: Potential Pathogenic Role in Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2017;102(3):776-85.
63. Morgenstern KE, Evanchan J, Foster JA, Cahill KV, Burns JA, Holck DE, et al. Botulinum toxin type a for dysthyroid upper eyelid retraction. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery*. 2004;20(3):181-5.
64. Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, Bartalena L, Prummel M, Stahl M, et al. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *The New England Journal of Medicine*. 2011;364(20):1920-31.
65. Piantanida E, Bartalena L. Teprotumumab: a new avenue for the management of moderate-to-severe and active Graves' orbitopathy? *Journal of Endocrinological Investigation*. 2017;40(8):885-7.
66. Smith TJ, Hegedus L. Graves' Disease. *The New England Journal of Medicine*. 2016;375(16):1552-65.
67. Wiersinga WM. Advances in treatment of active, moderate-to-severe Graves' ophthalmopathy. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2017;5(2):134-42. Epub 23/06/2016
68. Xu N, Cui Y, Xie T, Zheng M. Comparative Efficacy of Medical Treatments for Thyroid Eye Disease: A Network Meta-Analysis. *Journal of Ophthalmology*. 2018;2018:7184163.
69. Smith TJ. New advances in understanding thyroid-associated ophthalmopathy and the potential role for insulin-like growth factor-I receptor. *F1000Research*. 2018;7:134.
70. Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A, Sile S, Thompson EH, Perdok R, et al. Teprotumumab for the Treatment of Active Thyroid Eye Disease. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(4):341-52.
71. Lund O-E. C. Untersuchungsmethoden der Orbita In: Axenfeld, Theodor (Begr.); Pau, Hans (Hrsg.), *Lehrbuch und Atlas der Augenheilkunde*. 12., völlig neu bearb. Aufl. ed. Stuttgart u.a.: Fischer; 1980. p. 474-5.
72. Hinkel G. Untersuchungen bei EO Kompetenznetz Immunthyreopathien 23.07.2012 [Available from: <https://www.kit-online.org/eo-untersuchungen>].

73. Bartalena L, Krassas GE, Wiersinga W, Marcocci C, Salvi M, Daumerie C, Bournaud C, Stahl M, Sassi L, Veronesi G, Azzolini C, Boboridis KG, Mourits MP, Soeters MR, Baldeschi L, Nardi M, Currò N, Boschi A, Bernard M, von Arx G; European Group on Graves' Orbitopathy. Efficacy and safety of three different cumulative doses of intravenous methylprednisolone for moderate to severe and active Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Dec;97(12):4454-63. doi: 10.1210/jc.2012-2389. Epub 2012 Oct 4. PMID: 23038682.
74. Hoppe E, Lee ACH, Hoppe D, Kahaly GJ. Predictive Factors for Changes in Quality of Life after Steroid Treatment for Active Moderate-to-Severe Graves' Orbitopathy: A Prospective Trial. *Eur Thyroid J.* 2021 Feb;9(6):313-320. doi: 10.1159/000508071. Epub 2020 Jul 2. PMID: 33718255; PMCID: PMC7923875.
75. Kahaly GJ, Riedl M, König J, Pitz S, Ponto K, Diana T, Kampmann E, Kolbe E, Eckstein A, Moeller LC, Führer D, Salvi M, Curro N, Campi I, Covelli D, Leo M, Marinò M, Menconi F, Marcocci C, Bartalena L, Perros P, Wiersinga WM; European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). Mycophenolate plus methylprednisolone versus methylprednisolone alone in active, moderate-to-severe Graves' orbitopathy (MINGO): a randomised, observer-masked, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Apr;6(4):287-298. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30020-2. Epub 2018 Jan 31. PMID: 29396246.
76. Lanzolla G, Sabini E, Leo M, Menconi F, Rocchi R, Sframeli A, Piaggi P, Nardi M, Marcocci C, Marinò M. Statins for Graves' orbitopathy (STAGO): a phase 2, open-label, adaptive, single centre, randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021 Nov;9(11):733-742. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00238-2. Epub 2021 Sep 27. PMID: 34592164.
77. Kahaly GJ, Douglas RS, Holt RJ, Sile S, Smith TJ. Teprotumumab for patients with active thyroid eye disease: a pooled data analysis, subgroup analyses, and off-treatment follow-up results from two randomised, double-masked, placebo-controlled, multicentre trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021 Jun;9(6):360-372. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00056-5. Epub 2021 Apr 15. PMID: 33865501.
78. Rajendram R, Taylor PN, Wilson VJ, Harris N, Morris OC, Tomlinson M, Yarrow S, Garrett H, Herbert HM, Dick AD, Cook A, Gattamaneni R, Jain R, Oliver J, Hurel SJ, Bremner F, Drummond SR, Kemp E, Ritchie DM, Rumsey N, Morris D, Lane C, Palaniappan N, Li C, Pell J, Hills R, Ezra DG, Potts MJ, Jackson S, Rose GE, Plowman N, Bunce C, Uddin JM, Lee RWJ, Dayan CM. Combined immunosuppression and radiotherapy in thyroid eye disease (CIRTED): a multicentre, 2 × 2 factorial, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Apr;6(4):299-309. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30021-4. Epub 2018 Jan 31. PMID: 29396245.
79. Salvi M, Vannucchi G, Currò N, Campi I, Covelli D, Dazzi D, Simonetta S, Guastella C, Pignataro L, Avignone S, Beck-Peccoz P. Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with active moderate to severe Graves' orbitopathy: a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Feb;100(2):422-31. doi: 10.1210/jc.2014-3014. Epub 2014 Dec 15. PMID: 25494967; PMCID: PMC4318899.
80. Campi I, Vannucchi G, Muller I, Lazzaroni E, Currò N, Dainese M, Montacchini B, Covelli D, Guastella C, Pignataro L, Fugazzola L, Arosio M, Salvi M. Therapy With Different Dose Regimens of Rituximab in Patients With Active Moderate-To-Severe Graves' Orbitopathy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Jan 25;12:790246. doi: 10.3389/fendo.2021.790246. PMID: 35145479; PMCID: PMC8822584.



81. Perez-Moreiras JV, Gomez-Reino JJ, Maneiro JR, Perez-Pampin E, Romo Lopez A, Rodríguez Alvarez FM, Castillo Laguarda JM, Del Estad Cabello A, Gessa Sorroche M, España Gregori E, Sales-Sanz M; Tocilizumab in Graves Orbitopathy Study Group. Efficacy of Tocilizumab in Patients With Moderate-to-Severe Corticosteroid-Resistant Graves Orbitopathy: A Randomized Clinical Trial. *Am J Ophthalmol*. 2018 Nov;195:181-190. doi: 10.1016/j.ajo.2018.07.038. Epub 2018 Aug 4. PMID: 30081019.
82. Lanzolla G, Maglionico MN, Comi S, Menconi F, Piaggi P, Posarelli C, Figus M, Marcocci C, Marinò M. Sirolimus as a second-line treatment for Graves' orbitopathy. *J Endocrinol Invest*. 2022 Nov;45(11):2171-2180. doi: 10.1007/s40618-022-01862-y. Epub 2022 Jul 13. PMID: 35831587; PMCID: PMC9525329.
83. Ali Khalid, Vickie Lee, Claire Feeney. The 'real-world' outcomes of immunosuppression for Graves' orbitopathy (GO) in a single centre multi-ethnic cohort. Presented at Society for Endocrinology BES 2022, Harrogate, UK. *Endocrine Abstracts* 86 OP1.1. doi: 10.1530/endoabs.86.OP1.1.

## 8 Anhang

### 8.1 GO-QoL-Fragebogen

<b>HZNP-TEP-302</b> [Logo: OPTIC-X] <b>Graves Ophthalmopathie-Fragebogen zur Lebensqualität</b>	
Patienten-Nr.:	
Besuchstermin (einen ankreuzen)	<input type="checkbox"/> BL <input type="checkbox"/> W6 <input type="checkbox"/> W12 <input type="checkbox"/> W24/PW1 <input type="checkbox"/> W28 <input type="checkbox"/> W48
Datum der Durchführung (TT-MMM-JJJJ):	

Anweisungen:

- Die nachfolgenden Fragen beziehen sich speziell auf Ihre endokrine Orbitopathie. **Bitte konzentrieren Sie sich bei der Beantwortung dieser Fragen auf den Zeitraum der vergangenen Woche.**
- Bitte kreuzen Sie nur ein Kästchen an, auf das Ihre Antwort passt. Die Kästchen beziehen sich auf die Antworten darüber.

**Inwieweit waren Sie in der vergangenen Woche aufgrund Ihrer endokrinen Orbitopathie bei der Ausübung folgender Aktivitäten eingeschränkt?**

	Ja - stark eingeschränkt	Ja - etwas eingeschränkt	Nein - überhaupt nicht eingeschränkt
1) Radfahren (hier ankreuzen, wenn Sie das Radfahren niemals gelernt haben) <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2) Autofahren (hier ankreuzen, wenn Sie keinen Führerschein haben) <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3) Sich im Haus bewegen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4) Im Freien spazierengehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5) Lesen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6) Fernsehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7) Hobby oder Freizeitbeschäftigung, erläutern: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<b>Ja - stark gehindert</b>	<b>Ja - etwas gehindert</b>	<b>Nein - überhaupt nicht gehindert</b>
8) Fühlten Sie sich in der vergangenen Woche aufgrund Ihrer endokrinen Orbitopathie an der Ausübung einer Tätigkeit gehindert, die Sie gerne ausgeführt hätten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Die nachfolgenden Fragen beziehen sich auf Ihre endokrine Orbitopathie im Allgemeinen.**

	Ja - sehr	Ja - ein wenig	Nein - überhaupt nicht
9) Haben Sie den Eindruck, dass sich Ihre äußere Erscheinung aufgrund Ihrer endokrinen Orbitopathie verändert hat?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10) Haben Sie den Eindruck, dass Sie auf der Straße aufgrund Ihrer endokrinen Orbitopathie angestarrt werden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11) Haben Sie den Eindruck, dass Menschen wegen Ihrer endokrinen Orbitopathie unangenehm reagieren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12) Haben Sie den Eindruck, dass sich Ihre endokrine Orbitopathie auf Ihr Selbstvertrauen auswirkt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13) Fühlen Sie sich aufgrund Ihrer endokrinen Orbitopathie gesellschaftlich isoliert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14) Haben Sie den Eindruck, dass sich Ihre endokrine Orbitopathie auf das Schließen von Freundschaften auswirkt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15) Haben Sie den Eindruck, dass Sie weniger auf Fotos zu sehen sind als vor dem Auftreten Ihrer endokrinen Orbitopathie?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16) Versuchen Sie, Veränderungen Ihrer äußeren Erscheinung, die durch Ihre endokrine Orbitopathie verursacht werden, zu verbergen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Unterschrift: \_\_\_\_\_

## 8.2 Ophthalmologische Befunderhebung



UNIVERSITÄT MAINZ

MAINZ

Augenklinik und Poliklinik

Patient  
Name

Vorname

Geburtsdatum

Untersucher

Tag der  
Untersuchung

Subjektive Beschwerden		R	L	R	L	R	L
<input checked="" type="checkbox"/> Retrobulbäres Druckgefühl	<input type="checkbox"/> Epiphora	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/> Schmerzen bei Augenbewegungen	<input type="checkbox"/> Photophobie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/> Doppelbilder keine <input type="checkbox"/> intermittierende <input type="checkbox"/> inkonstante (Blickrichtungs-abhängige) <input type="checkbox"/> konstante Doppelbilder in PP <input type="checkbox"/> beim Lesen <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Sandkorngefühl	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Objektive Befunde</b>		<b>OD</b>		<b>OS</b>			
<input checked="" type="checkbox"/> Bestkorrigierter Visus cc/sc/stenop.	nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/>					
<input checked="" type="checkbox"/> RAPD	normal <input type="checkbox"/> abnormal <input type="checkbox"/>	normal <input type="checkbox"/> abnormal <input type="checkbox"/>					
<input checked="" type="checkbox"/> Farbsehen nicht getestet <input type="checkbox"/>							
<input checked="" type="checkbox"/> Hertel-Basis	mm	mm		mm			
<input checked="" type="checkbox"/> Lidspaltenweite	mm	mm		mm			
<input checked="" type="checkbox"/> Oberlidretraktion	mm	mm		mm			
<input checked="" type="checkbox"/> Unterlidretraktion	mm	mm		mm			
<input checked="" type="checkbox"/> Lidchlussdefizit	mm	mm		mm			
<input checked="" type="checkbox"/> LidSchwellung	keine <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/>	keine <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/>					
<input checked="" type="checkbox"/> Lidrötung	nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/>					
<input checked="" type="checkbox"/> Bindhautinjektion	keine <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/>	keine <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/>					
<input checked="" type="checkbox"/> Chemosis	keine <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/>	keine <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/>					
<input checked="" type="checkbox"/> Karunkel/Plica-Schwellung	nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/>					
<input checked="" type="checkbox"/> Sup. limbare Keratokonjunktivitis	nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/>					
<input checked="" type="checkbox"/> Kornea	o.B. <input type="checkbox"/> Stippung <input type="checkbox"/> Ulkus <input type="checkbox"/>	o.B. <input type="checkbox"/> Stippung <input type="checkbox"/> Ulkus <input type="checkbox"/>					
<input checked="" type="checkbox"/> IOD	mmHg	mmHg		mmHg			
<input checked="" type="checkbox"/> Cataract	nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/>					
<input checked="" type="checkbox"/> Papille <i>u. Miosis</i>	normal <input type="checkbox"/> randunscharf <input type="checkbox"/> atrophisch <input type="checkbox"/>	normal <input type="checkbox"/> randunscharf <input type="checkbox"/> atrophisch <input type="checkbox"/>					
<input checked="" type="checkbox"/> Aderhautfalten	nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/>					
<input checked="" type="checkbox"/> Gesichtsfeld <i>b. Bedarf</i>							
Goldmann <input type="checkbox"/>	normal <input type="checkbox"/>	normal <input type="checkbox"/>					
Automatisch <input type="checkbox"/>	pathologisch <input type="checkbox"/>	pathologisch <input type="checkbox"/>					
<input checked="" type="checkbox"/> Farbensättigung	nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/>					
<input checked="" type="checkbox"/> VEP <i>b. Bedarf</i>							
Latenzverzögerung	nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> unklar <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> unklar <input type="checkbox"/>					
Amplitudenreduktion	nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> unklar <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> unklar <input type="checkbox"/>					
<b>Bildgebung (bitte Auffälligkeiten beschreiben)</b>							
<input checked="" type="checkbox"/> Motilität <i>Kopfwangshaltung</i>	nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/>	Binokulares Einfachsehen ohne Prismen möglich: nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/>					
<b>Augenstellung (bei Blick in die Ferne, evt. KZH ausgeglichen)</b>		<b>Monokulare Exkursion</b>		<b>OD</b>	<b>OS</b>		
Esotropie <i>keine</i> <input type="checkbox"/> rechts <input type="checkbox"/> links <input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Adduktion					
Exotropie <i>keine</i> <input type="checkbox"/> rechts <input type="checkbox"/> links <input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Abduktion					
Hypotropie <i>keine</i> <input type="checkbox"/> rechts <input type="checkbox"/> links <input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hebung					
Hypertropie <i>keine</i> <input type="checkbox"/> rechts <input type="checkbox"/> links <input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Senkung					
Aktive EO? (Clinical Activity Score) /7 Punkte		Anhalt für Kompressionsneuropathie: R <input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> gesichert <input type="checkbox"/> Va. <input type="checkbox"/>					
<b>Beurteilung /Procedere /WV /Verordnung:</b>							
AE <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja:							

D 304 09.2014

## **9 Danksagung**

Meinem Doktorvater danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die ausgezeichneten Möglichkeiten die Untersuchungen zu betreuen und zu bearbeiten.

Dem Laborteam meines Doktorvaters möchte ich meinen herzlichen Dank aussprechen. Mit ihrer Hilfsbereitschaft, Großzügigkeit und Geduld haben sie mich stets unterstützt.

Ebenso danke ich meinen Freunden für die Durchsicht meiner Arbeit und die vielen Hinweise, die zur Vollendung meiner Dissertation sehr hilfreich waren.

## 10 Tabellarischer Lebenslauf

Name	Tina Reepschläger
Geburtsdatum:	05.12.1992
Geburtsort:	Delmenhorst
Nationalität:	deutsch

### Beruflicher Werdegang

Seit 07/2023	Ärztin in Weiterbildung für Dermatologie, MVZ Mensing, Hamburg
06/2021 – 06/2023	Ärztin in Weiterbildung für Dermatologie, Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Klinikum Oldenburg
01/2019 – 03/2020	Nachdienste im Drogenhilfezentrum Café Balance, Mainz
10/2017 – 10/2018	Hilfswissenschaftlerin in der MS Ambulanz Neurologie, Universitätsmedizin Mainz
11/2014 – 04/2015	Rettungsassistentin beim DRK Verden, Verden
10/2012 – 10/2014	Ausbildung als Rettungsassistentin Med École Kiel/DRK Verden
11/2011 – 08/2012	Freiwilliges Soziales Jahr beim Internationalen Bund, Gerontopsychiatrie, Klinikum Bremen Ost

### Universitärer Werdegang

04/2015 – 05/2021	Studium der Humanmedizin Johannes Gutenberg Universität, Mainz
	- 1. Staatsexamen: 29.03.2017
	- 2. Staatsexamen: 17.04.2020
	- 3. Staatsexamen: 06.05.2021

### Schulischer Werdegang

06/2011	Abitur
---------	--------