

Wirksamkeit und Sicherheit der Immunmodulation bei Patienten mit Morbus Basedow

Dissertation

zur Erlangung des Grades

„Doktor der Naturwissenschaften“

im Promotionsfach Pharmazie

am Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

Michaela Riedl

geb. am 19.10.1984 in München

Mainz, 2017

Dekan:

1. Berichterstatter:

2. Berichterstatter:

Tag der mündlichen Prüfung:

Für meine Eltern und Freunde

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Das humane Immunsystem.....	1
1.2	Morbus Basedow	2
1.2.1	Pathogenese des MB	2
1.2.2	Symptome und Diagnostik des MB.....	4
1.2.3	Therapie des MB	4
1.2.4	Therapie der EO	6
1.2.5	Alternative Therapien des MB und der EO	7
1.3	Klinische Studien / Studiendesign	9
2	Zielsetzung der Arbeit	12
3	Material und Methoden	14
3.1	SEBA-Studie	14
3.2	MINGO-Studie.....	16
3.3	Ausgewertete Patientenkollektive	20
3.4	Datenaufbereitung.....	22
3.4.1	Wirksamkeit der SEBA-Studie	23
3.4.2	Wirksamkeit der MINGO-Studie.....	23
3.4.3	serologische Schilddrüsenparameter.....	25
3.4.4	Patientensicherheit	25
3.5	Statistik.....	26
4	Ergebnisse	28
4.1	SEBA-Studie	28
4.1.1	Patientenkollektiv SEBA-Studie	28
4.1.2	Wirksamkeit der Therapie mit MZ versus MZ und Selen	35
4.1.3	Sicherheit der Behandlung mit MZ versus MZ und Selen.....	40
4.2	MINGO-Studie.....	43
4.2.1	Patientenkollektiv MINGO-Studie	43
4.2.2	Wirksamkeit der Therapie mit MP versus MP und MPA	51

4.2.3	Sicherheit der Behandlung mit MP versus MP und MPA.....	68
4.3	Verlauf der serologischen Schilddrüsenparameter in der SEBA- und MINGO-Studie.....	74
4.3.1	ft3	75
4.3.2	ft4	77
4.3.3	TSH	81
4.3.4	TRAK	85
5	Diskussion.....	90
5.1	Methodendiskussion.....	90
5.1.1	Studiendesign: monozentrisch und multizentrische Studie.....	90
5.1.2	Studiendesign: Randomisierung und Verblindung	93
5.1.3	Adhärenz der Patienten	94
5.2	Wirksamkeit und Sicherheit von MZ versus MZ und Selen	95
5.2.1	Wirksamkeit der Behandlung mit MZ versus MZ und Selen	95
5.2.2	Verlauf der serologischen Schilddrüsenparameter in der SEBA Studie....	102
5.2.3	Sicherheit der Behandlung mit MZ versus MZ und Selen	104
5.3	Wirksamkeit und Sicherheit von MP versus MP+MPA	105
5.3.1	Wirksamkeit der Behandlung mit MP versus MP+MPA	105
5.3.2	Verlauf der serologischen Schilddrüsenparameter in der MINGO-Studie....	111
5.3.3	Sicherheit der Behandlung mit MP versus MP+MPA.....	119
6	Zusammenfassung	122
7	Literaturverzeichnis	124
8	Anhang	i

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse Event
B-Zelle (=B-Lymphozyt)	Bone marrow (Knochenmark)-Zelle
CAS	Clinical activity score
CZ	Carbimazol
EO oder GO	Endokrine Orbitopathie Oder Graves' Orbitopathie
GK	Glukokortikoide
HIV	Human immunodeficiency virus
HLA	Human leucocyte antigen
Ig	Immunglobulin
MB	Morbus Basedow
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MHC-I / MHC-II	Major histocompatibility complex I / II
MINGO	Mycophenolate Sodium in Graves' Orbitopathy
MMF	Mycophenolate Mofetil
MP	Methylprednisolone
MPA	Mycophenolic acid
MZ	Methimazol
NA	Not applicable (Angabe nicht sinnvoll)
OD	Occulus dexter (rechtes Auge)
OR	Odds ratio
OS	Occulus sinister (linkes Auge)
PT	Propylthiouracil
SAE	Serious Adverse Event
SAR	Serious Adverse Reaction
Se	Selen
SEBA	Selenium in Morbus Basedow
SePP	Selenoprotein P
SOC	System Organ Class
SUSAR	Suspected unexpected serious adverse reaction

(f)T3	(freies) Trijodthyronin
(f)T4	(freies) Thyroxin; (freies) Tetrajodthyronin
TAK	Thyreoglobulin Antikörper
TES	Total Eye Score
TPO-AK	Thyreoperoxidase
TRAK	Thyreotropin-Rezeptor Autoantikörper
T _{reg}	Regulatorische T-Zelle
TSH	Thyreidea Stimulierendes Hormon
T-Zelle (= T-Lymphozyt)	Thymus-Zelle

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ablauf der SEBA-Studie	16
Tabelle 2: GO-Quality of Life Fragebogen: Visual functioning	19
Tabelle 3: GO-Quality of Life Fragebogen: Appearance	19
Tabelle 4: Ablauf der MINGO-Studie	20
Tabelle 5: Im Zuge der Doktorarbeit ausgewertete Patientenpopulationen	22
Tabelle 6: NOSPECS Kriterien	24
Tabelle 7: Verwendete statistische Tests	27
Tabelle 8: Rohdaten der Selen und SePP Messungen; getrennt nach Behandlungsgruppe	29
Tabelle 9: Demographische Daten der SEBA-Studie	32
Tabelle 10: SEBA-Studie: Response und Remissions Raten	35
Tabelle 11: SEBA-Studie Response und Remissions Raten von relevanten Subgruppen	36
Tabelle 12: Rohdaten der TPO-AK- und TAK-Werte; getrennt nach Behandlungsgruppe	37
Tabelle 13: Preferred Terms der berichteten AEs in der SEBA-Studie, geordnet nach System Organ Class	40
Tabelle 14: MINGO-Studie: Anzahl an Patienten getrennt nach Studienzentrum im zeitlichen Verlauf	44
Tabelle 15: Demographische Daten der MINGO Studie	46
Tabelle 16: MINGO-Studie: Responder/Rezidiv und Besserung im Follow-Up Raten	52
Tabelle 17: MINGO-Studie: Responder/Rezidiv und Besserung im Follow-up Raten, Subgruppen	52
Tabelle 18: MINGO Studie: Auswertung der einzelnen Parameter des CAS im zeitlichen Verlauf, getrennt nach Behandlungsgruppe	57

Tabelle 19: MINGO-Studie: Auswertung ausgewählte Parameter, dargestellt im zeitlichen Verlauf, getrennt nach Behandlungsgruppe	63
Tabelle 20: Anzahl an AEs pro Patient, getrennt nach Studienzentrum	69
Tabelle 21: Aufgetretene AEs in der MINGO-Studie, geordnet nach SOC, getrennt nach Behandlungsgruppe	70
Tabelle 22: Rohdaten der fT3 Messungen; getrennt nach Behandlungsgruppe	75
Tabelle 23: Rohdaten der fT4 Messungen; getrennt nach Behandlungsgruppe	78
Tabelle 24: Rohdaten der TSH Messungen; getrennt nach Behandlungsgruppe.....	81
Tabelle 25: Rohdaten der TRAK Messungen; getrennt nach Behandlungsgruppe ...	85
Tabelle 26: Zusammenfassung der diskutierten Studien und deren Ergebnisse bezüglich additiver Selengabe und Patientensicherheit	98
Tabelle 27: Zusammenfassung der diskutierten Studien und deren Ergebnisse bezüglich intravenöser Methylprednisolongabe und Patientensicherheit	113

Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1 Strukturformeln Carbimazol, Methimazol, Propylthiouracil	5
Abbildung 2 Strukturformel Methylprednisolon	6
Abbildung 3: Strukturformel Mycophenolat-Mofetil	8
Abbildung 4: CONSORT Statement der SEBA-Studie	28
Abbildung 5: Boxplots der Serumkonzentrationen von Selen im zeitlichen Verlauf, getrennt nach Behandlungsgruppen	30
Abbildung 6: Boxplots der Serumkonzentrationen von Selenoprotein im zeitlichen Verlauf, getrennt nach Behandlungsgruppe	31
Abbildung 7: Boxplots der Serumkonzentrationen der TPO-AK im zeitlichen Verlauf, getrennt nach Behandlungsgruppe	38
Abbildung 8: Boxplots der Serumkonzentrationen der TAK im zeitlichen Verlauf, getrennt nach Behandlungsgruppe	39
Abbildung 9: Anzahl an AEs unter Placebo bzw. Selen sortiert nach SOC	42
Abbildung 10: Anzahl an moderaten oder schweren AEs unter Placebo bzw. Selen sortiert nach SOC	43
Abbildung 11: CONSORT Statement der MINGO-Studie	45
Abbildung 12: Mittelwerte des Short CAS des rechten und linken Auges im zeitlichen Verlauf, getrennt nach Behandlungsgruppe	53
Abbildung 13: Prozent an Patienten mit spezifischem CAS-Score im rechten Auge im zeitlichen Verlauf, getrennt nach Behandlungsgruppe	54
Abbildung 14: Prozent an Patienten mit spezifischem CAS-Score im linken Auge im zeitlichen Verlauf, getrennt nach Behandlungsgruppe	55
Abbildung 15: Mittelwerte des Total Eye Score des rechten und linken Auges im zeitlichen Verlauf, getrennt nach Behandlungsgruppe	60
Abbildung 16 Mittelwerte des Gorman Score im zeitlichen Verlauf, getrennt nach Behandlungsgruppe	61

Abbildung 17: Prozent an Patienten mit spezifischem Gorman Score im zeitlichen Verlauf, getrennt nach Behandlungsgruppe	62
Abbildung 18: Mittelwerte der Ausprägungen der einzelnen Fragen des Visual functioning Scores im zeitlichen Verlauf, getrennt nach Behandlungsgruppe	67
Abbildung 19: Mittelwerte der Ausprägungen der einzelnen Fragen des Appearance Scores im zeitlichen Verlauf, getrennt nach Behandlungsgruppe	68
Abbildung 20: Anzahl an AEs unter MP bzw. MP+MPA sortiert nach SOC.....	72
Abbildung 21: Anzahl an möglichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen unter MP bzw. MP+MPA sortiert nach SOC	73
Abbildung 22: Anzahl an SAEs unter MP bzw. MP+MPA sortiert nach SOC	74
Abbildung 23: Mittelwerte der fT3-Serumkonzentrationen im zeitlichen Verlauf, getrennt nach Behandlungsgruppe	76
Abbildung 24: Boxplots der Serumkonzentrationen von fT3 im zeitlichen Verlauf, über das gesamte Patientenkollektiv hinweg.....	77
Abbildung 25: Mittelwerte der fT4-Serumkonzentrationen im zeitlichen Verlauf, getrennt nach Behandlungsgruppe	79
Abbildung 26: Boxplots der Serumkonzentrationen von fT4 im zeitlichen Verlauf, über das gesamte Patientenkollektiv hinweg.....	80
Abbildung 27 Mittelwerte der TSH-Serumkonzentrationen im zeitlichen Verlauf, getrennt nach Behandlungsgruppe	82
Abbildung 28: Boxplots der Serumkonzentrationen von TSH im zeitlichen Verlauf über das gesamte Patientenkollektiv hinweg.....	84
Abbildung 29: Mittelwerte der TRAK-Serumkonzentrationen im zeitlichen Verlauf, getrennt nach Behandlungsgruppe	86
Abbildung 30: Serumkonzentrationen des TRAK der Patienten, die zu mindestens einem Messzeitpunkt einen TRAK Wert ≥ 50 hatten, im zeitlichen Verlauf	88
Abbildung 31: Serumkonzentrationen des TRAK der Patienten, deren TRAK Serumkonzentrationen über die gesamte Behandlungsdauer hinweg im Normbereich lag, im zeitlichen Verlauf	89

1 Einleitung

1.1 Das humane Immunsystem

Unser Immunsystem führt jeden Tag eine Vielzahl an Prozessen durch, um Fremdkörper zu erkennen und den Körper vor ihnen zu schützen. Phagozyten, wie Makrophagen und neutrophile Granulozyten sowie natürliche Killerzellen, sind Zellen der angeborenen Immunabwehr. Sie erkennen Fremdkörper, nehmen diese auf und zerstören sie. Die neutrophilen Granulozyten sind kurzlebig und sterben kurz nach der Aufnahme von Fremdkörpern ab. Makrophagen und natürliche Killerzellen sind langlebiger und spielen bei der Signalübermittlung eine wichtige Rolle. Sie produzieren eine Reihe von Zytokinen, Prostaglandinen, Leukotrienen und plättchenaktivierenden Faktoren, welche die weitere Immunabwehr aktivieren und eine klassische Entzündungsreaktion mit Symptomen wie Rötung, Schwellung und Schmerz auslösen. Als weiterer Bestandteil der angeborenen Immunabwehr spielt das Komplementsystem eine große Rolle bei der Abwehr von körperfremden Stoffen. Mehr als 20 Aktivator- und Regulationsproteine markieren Fremdkörper, zerstören Mikroorganismen durch direkte osmotische Lyse, locken Immunzellen an und aktivieren Entzündungsreaktionen. Darüber hinaus arbeiten die Lymphozyten als Teil des erworbenen Immunsystems hochspezifisch immer dann, wenn die angeborene Immunabwehr nicht ausreicht oder bereits bekannte Fremdkörper eliminiert werden müssen. Antigene der Fremdkörper werden von antigenpräsentierenden Zellen, den dendritischen Zellen, Makrophagen und B-Zellen in den lymphatischen Organen naiven Lymphozyten zusammen mit dem *Major histocompatibility complex* (MHC)-II und weiteren kostimulierenden Molekülen präsentiert. Die naiven T-Lymphozyten werden dadurch zu Effektor-Zellen, welche antigenabhängig andere Zellen töten (zytotoxische T-Zellen), die Immunantworten negativ regulieren (T_{reg}) oder die Immunantwort verstärken (T-Helferzellen), indem sie Entzündungsreaktionen unterstützen (Th1-Zellen) oder Zytokine und Antikörper ausschütten (Th2-Zellen/Plasmazellen). Ein Teil der Lymphozyten wird anschließend zu Gedächtniszellen ausdifferenziert, weshalb das Immunsystem bei einem späteren Kontakt mit demselben Antigen schneller und in gesteigertem Maße reagieren kann. Die löslichen Faktoren des angeborenen Immunsystems sind die Antikörper, welche

sich in fünf Hauptklassen, die IgG, IgD, IgM, IgA und IgE aufteilen lassen. Sie neutralisieren und eliminieren Krankheitserreger. (1)

Trotz dieser hochregulierten Prozesse kann es zu einem Versagen oder einer überschießenden Reaktion des Immunsystems kommen. Immundefizienzen, also ein Versagen der Immunantwort, können entweder durch unterschiedliche Genmutationen angeboren oder durch Chemotherapeutika, Bestrahlung, Unterernährung oder Infektion mit dem *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) erworben sein. Die Überempfindlichkeitsreaktionen können in Antikörper-vermittelt und T-Zell-vermittelt unterteilt werden. Zur Antikörper-vermittelten Überempfindlichkeitsreaktion zählt die klassische Allergie (Typ I) aber auch ABO oder rhesus Unverträglichkeiten bei Bluttransfusionen (Typ II) sowie die Überempfindlichkeitsreaktion Typ III, bei der Antigen/Antikörper-Komplexe gebildet werden, welche sich in kleinen Gefäßen wie zum Beispiel der Niere ablagern und gewebsschädigende Entzündungsprozesse auslösen. Zu den T-Zell-vermittelten Überempfindlichkeitsreaktionen (Typ IV) zählt zum Beispiel die Kontaktdermatitis. (1)

Im Zuge dieser Doktorarbeit wird die Therapie einer Autoimmunerkrankung vom Typ II, dem Morbus Basedow (MB), näher betrachtet. Im Einzelnen wurde die Durchführung von zwei klinischen Studien mit Patienten mit MB betreut, die Daten systematisch dokumentiert und ausgewertet. Beide Studien untersuchten immunmodulatorisch wirkende Add-On Therapien. Ziel dieser Doktorarbeit ist es, vor allem die Wirkung und Sicherheit, sowie die Auswirkungen auf schilddrüsenrelevante serologische Parameter der beiden untersuchten Therapien herauszuarbeiten.

1.2 Morbus Basedow

Morbus Basedow (MB; auch Basedowsche Krankheit oder *Graves' disease*) ist eine Autoimmunkrankheit der Schilddrüse. Ungefähr 2-3 % aller Frauen entwickeln im Laufe ihres Lebens einen MB. Die Erkrankung tritt bei Frauen 7-10 mal häufiger auf als bei Männern. Sie kann sich in jedem Lebensalter manifestieren, tritt allerdings gehäuft zwischen 20 und 50 Jahren auf. (2, 3)

1.2.1 Pathogenese des MB

Der direkte Auslöser des MB ist noch nicht bekannt. Es wird eine Reihe von genetischen und Umwelt-Faktoren diskutiert. (3, 4)

Bei den genetischen Faktoren wird eine Überexprimierung eines humanen Leukozyten Antigens ((HLA)-B8), das Vorhandensein zweier Haplotypen des MHC vom Typ II (HLA DR3 und DQA1*0501), sowie bestimmte Isoformen des Antigen 4 Protein auf zytotoxische T-Lymphozyten als Ursache der Erkrankung vermutet. Als Umweltfaktor kommt auch eine bakterielle Infektion mit *Yersinia enterocolitica* in Frage. Zurzeit wird exzessiver oxidativer Stress als Auslöser und vorantreibendes Element der Erkrankung diskutiert. Bei Patienten mit MB wurde ein Ungleichgewicht des oxidativen Status gemessen. Dies könnte für den Zusammenbruch der immunologischen Toleranz und die erhöhten entzündlichen Prozesse verantwortlich sein. (5, 6)

Fest steht, dass beim MB eine Überempfindlichkeitsreaktion vom Typ II ausgelöst wird. Durch T-Lymphozyten vermittelt bilden B-Lymphozyten Antikörper vom IgG-Typ (Thyreotropin-Rezeptor Autoantikörper; TRAK), welche an den Rezeptor des Thyreoidea Stimulierenden Hormons (TSH Rezeptor) binden können. Dieser Rezeptor befindet sich unter anderem auch auf den Schilddrüsenepithelzellen (Thyreozyten) und regt die Produktion der Schilddrüsenhormone Trijodthyronin (T3) und Thyroxin (T4) an. Durch die Bindung von TRAK an den TSH Rezeptor wird die Schilddrüse in fast allen Fällen zu einer Überproduktion von T3 und T4 angeregt. (1, 2, 5)

Einen Exophthalmus, also eine Gewebeproliferation im Auge, welche auch endokrine Orbitopathie (EO) genannt wird, entwickeln etwa 25 % der MB Patienten. Die Zahlen zur Krankheitshäufigkeit der EO variieren allerdings, je nachdem welche Faktoren zur Diagnose herangezogen werden, zwischen 10 und 70 % der MB Patienten. (7, 8) Die EO entsteht durch TSH-Rezeptoren im Auge, welche durch TRAK überstimuliert werden. Dadurch werden Fibroblasten aktiviert und eine Gewebeproliferation hervorgerufen. Dies führt zu einem Herausragen des Auges aus der Augenhöhle und kann eine Schädigung des Augennervs hervorrufen. (9) Die Patienten sind in ihrer Lebensqualität stark eingeschränkt, können nicht mehr arbeiten oder ihrem normalen Tagesgeschäft nachgehen (10). Unbehandelt kann es zu einer Schädigung des Augennervs kommen, die zur Erblindung der Patienten führen kann.

Etwa 1,5-4 % der MB-Patienten entwickeln eine Hautbeteiligung, ein sogenanntes Myxödem, und ca. 0,3 % der Patienten eine Knochenneubildung an den Fingerendgelenken, eine sogenannte Akropachie (4, 11).

1.2.2 Symptome und Diagnostik des MB

Durch die Überstimulierung des TSH-Rezeptors leiden die Patienten an der sogenannten Merseburger Trias, welche aus Tachykardie, Exophthalmus, sowie dem Auftreten eines Strumas besteht. Nicht in allen Patienten treten alle drei Ausprägungen auf. Das Struma, also eine Vergrößerung der Schilddrüse, wird durch die Überstimulierung der Schilddrüse selbst hervorgerufen. Die Tachykardie wird durch einen zu hohen Blutspiegel an T3 und T4, die aktivierend auf das Herz-Kreislauf-System wirken, ausgelöst. Darüber hinaus leiden die Patienten durch die hohen Blutspiegel der Schilddrüsenhormone oft an Symptomen wie Gewichtsabnahme, Müdigkeit, Durchfall, Polyurie und vermehrtes Schwitzen. (2, 4)

Diagnostiziert wird der MB durch gründliche Anamnese, körperliche Untersuchung einschließlich eines Ultraschalls der Schilddrüse und Beurteilung des gesamten klinischen Erscheinungsbildes des Patienten. Eine Hyperthyreose wird durch Erhebung der Blutwerte des freien T3/T4 und TSH festgestellt, wobei zur Diagnose mindestens T3 erhöht und TSH supprimiert sein muss. Bei Auftreten von TRAK und TPO-Antikörpern (Schilddrüsenperoxidase-Antikörper) kann die Diagnose des MB als gesichert gelten. Positive TAK-Antikörper (Thyreoglobulin-Antikörper) können bei 20-30 % der MB-Patienten gemessen werden. (3, 4)

1.2.3 Therapie des MB

Da die auslösenden Faktoren des MB noch nicht endgültig geklärt sind, kommen als Therapie im Moment ganz allgemein wirkende Immunsuppressiva, Thyreostatika, symptomatische Therapie oder eine Entfernung bzw. Zerstörung der Schilddrüse via Operation oder Radiojodtherapie in Frage.

1.2.3.1 Thyreostatika

Die Thyreostatika Carbimazol (CZ), Methimazol (MZ) und Propylthiouracil (PT) hemmen die Thyreoperoxidase (TPO) in den Zellen der Schilddrüse, wodurch die Produktion von T3 und T4 gehemmt wird. CZ ist ein Prodrug, welches direkt nach der Aufnahme in den Körper in MZ umgewandelt wird. Sowohl CZ als auch MZ sind cyclische Thioharnstoffe, was auch an den Strukturformeln in Abbildung 1 klar ersichtlich ist, gehen in die Muttermilch über und können deshalb bei gestillten Babys zu Hypothyreosen führen.

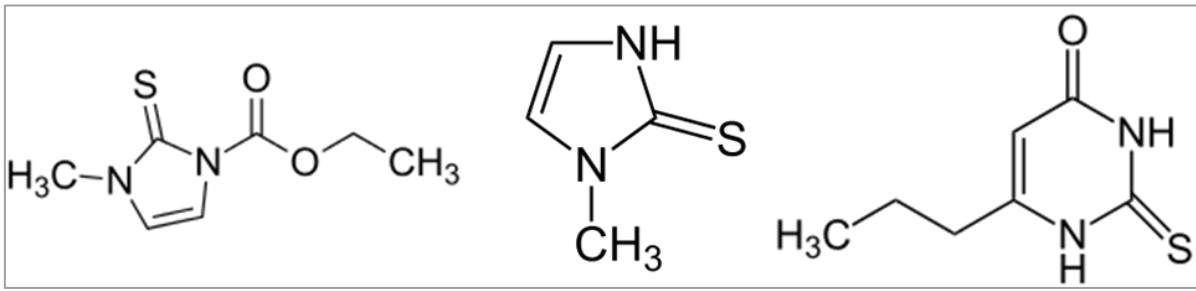


Abbildung 1 Strukturformeln Carbimazol, Methimazol, Propylthiouracil

Die Abbildung zeigt die Strukturformeln der Thyreostatika Carbimazol, Methimazol und Propylthiouracil. In allen drei Strukturformeln ist ein cyclischer Thioharnstoff enthalten. Carbimazol kann durch Abspaltung der Ethoxycarbonyl-Gruppe in Methimazol umgewandelt werden.

PT stimuliert, über den Wirkmechanismus von MZ hinaus, auch die Konversion von T4 zu T3 im peripheren Gewebe. PT hat allerdings eine wesentlich geringere Halbwertszeit im Körper als MZ und muss deshalb mehrmals täglich eingenommen werden. Aufgrund der Tatsache, dass PT nicht muttermilchgängig ist, ist es allerdings bei stillenden Müttern Mittel der Wahl. Die Dosierung aller drei Thyreostatika soll mit dem Ziel der Euthyreose, also der Normalisierung der Blutspiegel von T3/T4 und TSH, individuell gewählt werden. Als Nebenwirkungen sind vor allem Überempfindlichkeiten und als gelegentlich auftretende Nebenwirkung, Agranulozytose von Bedeutung und auch entsprechend in den Fachinformationen aufgeführt. Eine engmaschige Prüfung der Blutspiegel ist daher eindeutig angezeigt. (2, 12, 13)

1.2.3.2 Symptomatische Therapie des Morbus Basedow

Symptome, die durch die erhöhten T3/T4 Blutspiegel ausgelöst werden, können für den Patienten sehr unangenehm werden und lebensbedrohliche Ausmaße annehmen. Auftretende Tachykardien können durch die Gabe von Beta-Blockern wirksam gemildert werden. Mittel der Wahl ist hierbei Propranolol, welches in Deutschland zur Behandlung von Hyperthyreosen zugelassen ist (14). Weitere symptomatische Behandlung wie zum Beispiel mit Antikoagulantien bei Vorhofflimmern oder Beruhigungsmitteln kann im Individualfall angezeigt sein. (2)

1.2.3.3 Endgültige Therapie: Operation/Radiojod

Da sowohl nach Radiojod Therapie als auch nach Thyroidektomie eine lebenslange Einnahme von Schilddrüsenhormonen nötig ist, wird in Europa und Japan

medikamentöse Therapie mit Thyreostatika als first line Therapie empfohlen. In Nord-Amerika ist die Radiojodtherapie als first line Therapie üblich. Aktuelle Guidelines geben für Radiojodtherapie allerdings ein erhöhtes Risiko eine EO zu entwickeln an, weshalb nach der Radiojodtherapie eine präventive Gabe von Glukokortikoiden empfohlen wird. (7, 15)

1.2.4 Therapie der EO

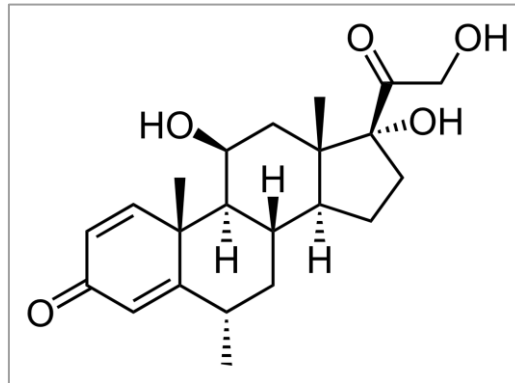


Abbildung 2 Strukturformel Methylprednisolon

In der Abbildung ist die Strukturformel von Methylprednisolon dargestellt. Die Grundstruktur der Glukokortikoide ist deutlich zu sehen.

Die Therapie der EO unterscheidet sich je nach Schweregrad der individuell vorliegenden Erkrankung. Während bei milden Verlaufsformen auch ohne Therapie auf spontane Besserung gehofft werden kann, ist bei schwerer Ausprägung eine Behandlung mit Glukokortikoiden (GK) angezeigt. Eine Intravenöse Verabreichung der GK ist hierbei, aufgrund der bewiesenen höheren Wirkung, der oralen Verabreichung vorzuziehen. Es wird üblicherweise Methylprednisolon (MP) verwendet, welches in Deutschland auch zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen zugelassen ist. Die Strukturformel von Methylprednisolon ist in Abbildung 2 dargestellt. Bei 20-25 % der Patienten verschlimmert sich die Erkrankung trotz Therapie mit intravenösem MP. Wenn durch das verringerte Raumangebot der Sehnerv geschädigt wird, ist die Sehkraft akut gefährdet und eine Operation zur Dekompression des Gewebes und zur Erhaltung der Augennerven wird unumgänglich. (16-18)

1.2.5 Alternative Therapien des MB und der EO

Da es bisher keine Möglichkeit gibt, die Fehlsteuerung des Immunsystems direkt zu therapieren, sind die oben genannten unterschiedlichen Behandlungsmöglichkeiten symptomatische Behandlungen. Ein Teil der Patienten benötigt operative Behandlung oder mehrere Therapiezyklen von medikamentöser Therapie. Einige sprechen auf Thyreostatika oder GK nicht ausreichend an oder das Nebenwirkungsspektrum, gerade auch der GKs, verhindert höhere Dosierungen. Neue Therapieansätze sind deshalb immer wieder in der Diskussion. Rituximab wurde in einigen klinischen Studien zur EO untersucht. Eine signifikante Besserung der EO konnte allerdings bisher nicht überzeugend bewiesen werden. (19, 20) Weitere Studien werden hierzu in nächster Zeit fertiggestellt werden und hoffentlich Klarheit bringen (21, 22). Andere Immunsuppressiva wie Azathioprin, Methotrexat, Etanercept oder auch Tocilizumab wurden bisher höchstens in ersten Pilot/Fall Studie gegen EO untersucht (21, 23, 24).

1.2.5.1 Selen als add on Therapie

Das essentielle Spurenelement Selen wird im menschlichen Körper in Form der Aminosäure Selenocystein im aktiven Zentrum einer Reihe von Enzymen benötigt. Eines dieser Enzyme, die Glutathionperoxidase, katalysiert die Reduktion von Peroxiden und Wasserstoffperoxid und wirkt dadurch oxidativem Stress entgegen. In der Schilddrüse wird Selen in Form der Glutathionperoxidase zur Reduzierung von oxidativem Stress, aber auch in Form der Deiodinasen zur Umwandlung von T4 in T3 und weitere Abbauprodukte benötigt. (25)

In Deutschland sind Selenpräparate bei nachgewiesenem Selenmangel, der über Ernährungssteuerung nicht behoben werden kann, zugelassen (26, 27). Ein Selenmangel tritt bei ausgewogener Ernährung normalerweise nur in besonderen Personengruppen wie Leistungssportlern, Schwangeren und stillenden Frauen, Kindern oder auch alten Menschen auf (28). Individuell und auch regional bedingt können die Selenblutspiegel allerdings deutlich variieren (29). Die Dosisempfehlungen zur Supplementierung von Gesunden variieren trotz der geringen therapeutischen Breite stark, angegeben wird z. B. ein täglicher Bedarf zwischen 20 und 200 µg/Tag, wobei 400 µg/Tag nicht überschritten werden sollten (28, 30, 31). Deshalb sollte die Erhebung des Selen-Status über direkte Selenmessung oder die Messung von Selenoprotein P, einem Carrierprotein dessen genaue physiologische Wirkung bisher noch nicht bekannt ist, einer Supplementierung vorausgehen. (28)

Seit einiger Zeit wird über die Behebung von Mangelzuständen hinaus, ein protektiver Effekt einer Selensupplementierung in unterschiedlichen Erkrankungen, zum Beispiel diversen Krebserkrankungen diskutiert (32-34). Im Bereich der autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen wurden in den letzten Jahren eine Reihe an klinischen Studien und Untersuchungen an Patienten mit unterschiedlichsten Ergebnissen durchgeführt, um die positive Effekte von Selen zu beweisen und die Zusammenhänge darzulegen. Verabreicht wurde entweder Natriumselenit oder Selenomethionin (35-38). Randomisierte, verblindete Studien sind bisher aber noch nicht publiziert.

1.2.5.2 Mycophenolat Mofetil als Immunsuppressivum

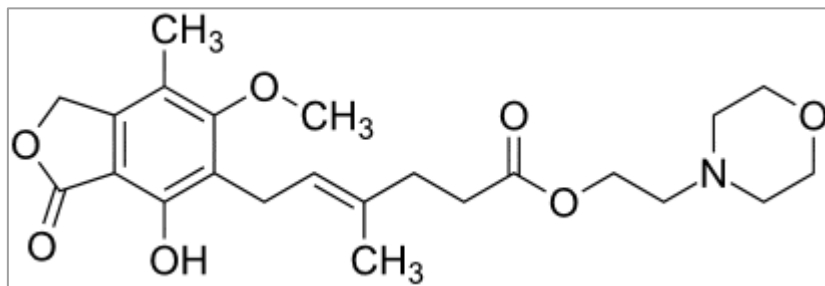


Abbildung 3: Strukturformel Mycophenolat-Mofetil

Die Strukturformel von Mycophenolat-Mofetil ist dargestellt. Im menschlichen Körper wird der Ester gespalten und die Mycophenolsäure entsteht.

Die Mycophenolsäure (MPA), der aktive Metabolit des Mycophenolat Mofetil (MMF) (Strukturformel siehe Abbildung 3) ist ursprünglich ein Gärungsprodukt einiger Vertreter der Pilzgattung *Penicillium*. Sie hemmt die Inosinmonophosphat-Dehydrogenase, welche für die *de-novo*-Synthese von Purinen nötig ist und verhindert damit selektiv die DNA-Synthese in den B- und T-Lymphozyten. Alle anderen Zellen können einen großen Teil ihrer Purine über den *salvage pathway* wiederverwenden und werden deshalb nicht beeinflusst. (28, 39, 40)

In Deutschland ist MMF bzw. Mycophenolat-Natrium (MPA-Natrium) in magensaftresistenten Kapseln seit 1996 bzw. 2004 in Kombination mit Ciclosporin und Kortikosteroiden zur Prophylaxe der akuten Transplantatabstoßung nach allogener Nierentransplantation zugelassen. MMF ist darüber hinaus zur Prophylaxe der akuten Transplantatabstoßung nach Herz- oder Lebertransplantationen zugelassen. Als

Nebenwirkungen sind bisher unter anderem virale, bakterielle und fungale Infektionen, Laborwertveränderungen wie Hypokalziämie, Hypokaliämie, Leukopenie, Neutropenie, erhöhte Leberwerte aber auch Asthenie, Müdigkeit, Diarrhöe, Angst, Schwindel, Kopfschmerzen, Hypertonie, periphere Ödeme oder auch Arthralgien bekannt. Außerdem ist ein erhöhtes Risiko, Lymphome oder andere Malignome zu entwickeln, beschrieben. (41, 42)

Aufgrund der allgemein immunmodulatorischen Wirkung wird MPA in letzter Zeit bei einer Reihe an Erkrankungen off-Label untersucht bzw. eingesetzt. Bei Patienten mit systemischem Lupus Erythematosus ist die Wirkung sehr gut untersucht und der Wirkstoff wird bereits als second-line Therapie empfohlen (43-47). In anderen Bereichen wie IgA Nephropathie (48) oder therapierefraktärem Asthma (49) wird der Einsatz von MPA aktuell diskutiert und muss noch erforscht werden.

Auch zum Einsatz bei Patienten mit EO sind bisher, obwohl der Wirkmechanismus der Substanz eine Wirkung nahelegt, noch keine Ergebnisse publiziert.

1.3 Klinische Studien / Studiendesign

Die Durchführung von Untersuchungen am Patienten ist bei der Erforschung und Weiterentwicklung von Arzneimitteln essentiell. Gerade wenn der molekulare Wirkmechanismus nicht bis ins allerletzte Detail geklärt werden kann, wenn menschliche Zielstrukturen von tierischen abweichen oder wenn die Verteilung des Wirkstoffs im Körper genau untersucht werden soll, sind Untersuchungen am Menschen, zusätzlich zur biochemischen Forschung und Durchführung von Tierversuchen unumgänglich. Eine Reihe an Regularien und Leitlinien legt hierbei internationale, europäische und nationale Standards (ICH Richtlinie zur guten klinischen Praxis, Deklaration von Helsinki, Arzneimittelgesetz, GCP-Verordnung) fest, um die Probanden/Patienten ausreichend zu schützen. (50)

In den internationalen und nationalen Regularien wird zum Beispiel festgelegt, dass eine Studie nur durchgeführt werden kann, wenn im Vorfeld ein detailliertes Studienprotokoll verfasst wurde und für dieses sowohl die Genehmigung der Bundesoberbehörde (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte oder Paul Ehrlich Institut) als auch das positive Votum der zuständigen Ethikkommission eingeholt wurde. Unter anderem, auch in der Deklaration von Helsinki ist festgelegt, dass jeder Patient individuell aufgeklärt werden und seiner Studienteilnahme

schriftlich zustimmen muss. (51-54) Für die beiden im Zuge dieser Doktorarbeit ausgewerteten Studien wurden alle nationalen und internationalen Vorgaben eingehalten.

Die Wahl des richtigen Studiendesigns zu Beginn der Studie ist essentiell. Bereits im Studienprotokoll muss schriftlich festgelegt werden, wie die Studie durchgeführt werden soll. Das Studiendesign muss so gewählt werden, dass mit möglichst wenig Patienten eine ausreichende Menge an auswertbare Daten erhalten wird, mit denen die Fragestellung zufriedenstellend beantwortet werden kann. (50, 55)

Oft wird hierbei ein Parallel-Gruppen-Verfahren gewählt. Das heißt die Patienten werden im 1:1 Verhältnis zufällig auf zwei unterschiedliche Behandlungen verteilt. So kann zum Beispiel eine Therapie mit der Gabe eines Placebos verglichen oder eine neue Therapie im Verhältnis zur bisherig üblichen Therapie, also zum „Gold-Standard“, gesetzt werden. (50, 56)

Die Randomisierung einer Studie ist für die anschließende Auswertung von großer Bedeutung. In randomisierten Studien werden die Patienten nach einem vorher festgelegten Schlüssel zufällig auf eine der Behandlungsgruppen verteilt. Dies stellt sicher, dass keine der Behandlungsgruppen, zum Beispiel durch Zuweisung der stärker kranken Patienten zu Behandlungsgruppe A, bevorzugt oder benachteiligt wird. Im Idealfall entstehen so zwei vergleichbare Ausgangsgruppen und es können die unterschiedlichen Therapieerfolge im Verhältnis zur Ausgangslage gemessen und verglichen werden. Im Einzelfall kann es auch sinnvoll sein, die Patienten nach bestimmten Kriterien stratifiziert zu randomisieren. Dies bedeutet, dass es zum Beispiel eine Randomisierungsliste für jedes einzelne Studienzentrum gibt. Dadurch wird sichergestellt, dass an jedem Studienzentrum die gleiche Anzahl an Patienten in die unterschiedlichen Behandlungsarme randomisiert wird. Es ist dann nicht mehr möglich, dass ein Studienzentrum nur Patienten in den Placeboarm einschließt. Eine Auswertung der Baseline-Werte sollte zwischen den Behandlungsgruppen keine relevanten Unterschiede erkennen lassen. (50, 56)

Um einen Placeboeffekt möglichst ausschließen zu können, sollte bei klinischen Studien immer der größtmögliche Verblindungsgrad gewählt werden. Dies bedeutet, dass die Patienten, die behandelten Ärzte und/oder die Personen, welche die Studie auswerten, nicht wissen, welche Patientengruppe welche Behandlung erhalten hat. Dies führt zu einer objektiven Datenerhebung und Auswertung. Wenn die Patienten

verblindet sein sollen und Ihnen unterschiedliche Studienmedikation verabreicht werden soll, muss darauf geachtet werden, dass nicht anhand der Tabletten an sich eine Zuordnung zur Behandlung möglich ist. Die verabreichte Medikation sollte sich in Form, Farbe, Geruch und Geschmack nicht unterscheiden. Dies wird zum Beispiel durch eine Verkapselung der Tabletten, oder im Falle von Placebo, durch Herstellung der wirkstoffhaltigen Tabletten ohne Wirkstoff, möglich gemacht. Ist dies nicht möglich, sollten zumindest die Ärzte, die für die Auswertung der Studie relevante Parameter erheben, nicht wissen welche Medikation der jeweilige Patient erhalten hat. Dies wird als Untersucher-verblindet bezeichnet. Bei manchen Studiendesigns ist es auch ausreichend, wenn nur die Statistiker nicht wissen, welche Patientengruppe welcher Therapie zugeordnet werden kann. (50, 56)

2 Zielsetzung der Arbeit

Bei Patienten, die einen Morbus Basedow (MB) oder sogar eine Endokrine Orbitopathie (EO) entwickeln, ist meist eine langwierige und aufwendige Therapie notwendig.

Die Patienten mit MB erhalten Thyreostatika in einer individuellen Dosierung, welche aufwendig titriert werden muss. Wenn sich die schilddrüsenrelevanten Laborparameter und Symptome der Erkrankung normalisiert haben, wird ein Auslassversuch unternommen. Dieser ist leider nicht in allen Fällen erfolgreich, die Patienten benötigen von neuem medikamentöse Therapie. Bei Patienten, die über einen längeren Zeitraum nicht auf medikamentöse Therapie ansprechen, wird eine Thyreoidektomie oder Radiojod Therapie durchgeführt und der Patient muss lebenslang Trijodthyronin (T3) und Tetrajodthyronin (T4) substituieren.

Bei Patienten mit EO ist in den meisten Fällen eine Therapie mit Glukokortikoiden indiziert. 20-25 % der Patienten sprechen auf diese Therapie nicht an. Wenn die Sehkraft eines Patienten akut gefährdet ist, muss eine Operation zur Dekompression des Gewebes durchgeführt werden.

Aufgrund dieser unzureichenden medikamentösen Behandlungsoptionen, ergibt sich ein Bedarf diese zu ergänzen und zu verbessern. Für Patienten mit autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen wird ein zusätzlicher Nutzen durch die Gabe von Selen diskutiert. Selen wird im menschlichen Körper sowohl in den Deiodinasen zur Herstellung von T3 und T4, als auch in den Gluthathionperoxidasen zur Reduzierung von oxidativem Stress, welcher als Auslöser des MB diskutiert wird, benötigt. Die Annahme, dass ein mindestens ausreichender Selenstatus bei Patienten mit MB von Vorteil ist und die Therapie begünstigt, liegt damit nahe.

Bei Patienten mit EO werden eine Reihe an unterschiedlichen Immunsuppressiva diskutiert und getestet. Mycophenolat (MPA) führt zu einer Depletion der Lymphozyten. Da diese über die Produktion von Thyreotropin-Rezeptor Autoantikörpern (TRAK) die Gewebeveränderungen im Auge auslösen, könnte die Gabe von MPA den Therapieerfolg bei allen Patienten sichern.

Um Veränderungen des Therapieerfolges durch die Gabe von Selen bzw. MPA zu untersuchen wurden zwei Interventionsstudien aufgesetzt. Beide Studien wurden im Parallel-Gruppen-Verfahren geplant.

Für die SEBA-Studie wurde das Studiendesign einer randomisierten, doppelt-verblindeten, monozentrischen Studie gewählt. Patienten mit MB erhielten MZ in einer individuellen Dosierung und wurden im 1:1 Verhältnis auf die zusätzliche Gabe von Selen- oder Placebo Tabletten randomisiert. Nach 24 Wochen wurde ein Auslassversuch unternommen. Die Patienten wurden in Woche 0, 4, 12, 24 und 36 untersucht.

Für die MINGO-Studie wurde das Studiendesign einer randomisierten, untersucher-verblindeten, multizentrischen Studie gewählt. Patienten mit EO erhielten über 12 Wochen hinweg einmal wöchentlich MP als Infusion. Zusätzlich erhielt die Hälfte der Patienten 24 Wochen lang MPA. Die Patienten wurden vor Beginn der Therapie und nach 6, 12, 24 und 36 Wochen untersucht.

Ziel dieser Arbeit ist die Feststellung, ob eine zusätzliche Gabe von Selen bzw. MPA bei Patienten mit MB bzw. EO empfohlen werden sollte.

Insbesondere folgende Fragestellungen sollten im Rahmen der Arbeit beantwortet werden:

- Waren die gewählten Studiendesigns geeignet die Fragestellung wissenschaftlich korrekt zu beantworten?
- Wie wirksam sind die verabreichten Therapien im Vergleich?
 - Unterscheiden sich die Raten an Patienten, die auf die Therapie ansprechen, innerhalb der beiden Interventionsstudien?
 - Gibt es Unterschiede in den Rediziv-; bzw. Remissionsraten, wenn nach 24 Wochen ein Auslassversuch unternommen wird?
 - Inwieweit verändern sich die serologischen Parameter unter den einzelnen Therapien?
 - Inwieweit verändert sich die Ausprägung der Augensymptome und die Lebensqualität der Patienten in den beiden Behandlungsarmen der MINGO-Studie?
- Wie gut werden die verabreichten Therapien von den Patienten vertragen?
 - Gibt es Unterschiede bezüglich Anzahl und Art von aufgetretenen unerwünschten Ereignisse?
 - Sind unerwünschte Ereignisse aufgetreten, aus denen sich Kontraindikationen bzgl. der Gabe der untersuchten Medikationen ergeben oder waren die Therapien gut verträglich?

Die Erfahrungen und Resultate der beiden klinischen Studien könnten genutzt werden, um die Therapie von Patienten mit MB bzw. EO zu verbessern.

3 Material und Methoden

Im Zuge dieser Doktorarbeit wurden Daten aus zwei prospektiven, randomisierten klinischen Studien ausgewertet. Beide Studien wurden nach der Deklaration von Helsinki (51), *Good Clinical Practice* (57) und den aktuellen deutschen Regularien wie unter anderem dem Arzneimittelgesetz (52) und der GCP-Verordnung (53) durchgeführt. Sie erhielten im Vorfeld die Genehmigung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte, sowie das positive Votum der zuständigen Ethikkommission.

3.1 SEBA-Studie

In der Studie „*Selenium in Morbus Basedow (SEBA)*“ wurden insgesamt 70 hyperthyreote Patienten mit MB behandelt. Der MB musste entweder neu diagnostiziert oder über mindestens vier Wochen hinweg ohne Therapie asymptomatisch verlaufen sein. Alle Patienten wurden im Zuge der Studie mit dem Ziel der Euthyreose über 24 Wochen hinweg mit MZ behandelt. Die Hälfte der Patienten nahm über einen Zeitraum von 24 Wochen 300 µg Selen als Natriumselenit einmal täglich ein, die andere Hälfte erhielt Placebo Tabletten. Die SEBA-Studie wurde monozentrisch und doppelblind durchgeführt.

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte im Zuge der Vorstellung der Patienten in der Schilddrüsenambulanz der 1. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz. Alle Patienten wurden bereits im Vorfeld von der zuständigen *Study Nurse* oder dem Leiter der klinischen Prüfung auf eine mögliche Studienteilnahme angesprochen. Hierbei wurde den Patienten bereits ein Exemplar der Patienteninformation zur Ansicht ausgehändigt. Beim nächsten Besuch wurden die Patienten ausführlich vom Leiter der klinischen Prüfung über eine mögliche Studienteilnahme aufgeklärt. Nachdem jeder einzelne Patient ausreichend Bedenkzeit erhalten hatte und alle Fragen vom Leiter der Prüfung zufriedenstellend beantwortet waren, unterschrieben die Patienten, die sich für eine Studienteilnahme entschieden hatten, die Einverständniserklärung. Im Anschluss wurden alle Ein- und Ausschlusskriterien überprüft und die Eignung des Patienten zur Studienteilnahme festgestellt. Die folgenden Einschlusskriterien mussten vorliegen:

- Hyperthyreose, definiert als erhöhtes fT3 und einem TSH-Wert von unter 0,01 mIU/L
- Vorliegen eines Morbus Basedow: positive TRAK-Werte

- Alter zwischen 18 und 80 Jahren
- Bereitschaft die Einwilligungserklärung zu unterschreiben
- Kein Vorliegen einer psychischen Erkrankung, die einer umfassenden, schriftlichen Einwilligung sowie der Teilnahme an der klinischen Prüfung entgegensteht
- Therapietreue („Compliance“) und regelmäßige Wahrnehmung der Untersuchungstermine sind zu erwarten
- Für Frauen im gebärfähigen Alter: Bereitschaft während der Studienteilnahme mit einer effektiven Methode zu verhüten

Keines der folgenden Ausschlusskriterien durfte vorhanden sein:

- Schwangerschaft oder stillende Frau
- Selen oder Iod Einnahme innerhalb von vier Wochen vor Gabe der Studienmedikation
- Therapie des Morbus Basedow mit Thyreostatika innerhalb von vier Wochen vor Studienteilnahme
- Therapie mit Kortikosteroiden oder anderen Immunsuppressiva wegen Symptomen des Morbus Basedow außerhalb der Schilddrüse oder anderen Leiden innerhalb von vier Wochen vor Gabe der Studienmedikation
- Akute oder chronische virale Hepatitis
- Relevante, akute maligne Erkrankung
- Alkohol oder Drogenmissbrauch in der Zeit vor Studienteilnahme
- Teilnahme an einer anderen klinischen Studie im selben Zeitraum oder innerhalb von vier Wochen vor Studienteilnahme
- Bekannte allergische Reaktionen oder Überempfindlichkeit gegenüber der Prüfmedikation
- Kontraindikationen, welche laut Fachinformation eine Gabe der Prüfmedikation ausschließen

Im Anschluss wurden die Patienten randomisiert und erhielten Selen- oder Placebo-Tabletten in verblindeter Form. Die Patienten nahmen täglich eine Tablette über einen Zeitraum von 24 Wochen hinweg ein. Zusätzlich erhielt jeder Patient MZ mit dem Ziel der Euthyreose. Die Dosierung wurde anhand der serologischen Schilddrüsenparameter titriert und jeweils nach 4 und 12 Wochen kontrolliert. Nach 24 Wochen wurde ein Auslassversuch unternommen und die Patienten setzten sowohl die Selen-/Placebo-Tabletten als auch die thyreostatische Medikation ab. Der Erfolg des Auslassversuchs wurde in Woche 36 abschließend untersucht. Bei jeder Visite, also zur Woche 0/4/12/24 und 36 wurde eine körperliche Untersuchung durchgeführt, Vitalparameter geprüft und es wurde Blut für die Bestimmung von Schilddrüsenwerten (fT3, fT4, TSH, Antikörper), sicherheitsrelevanten Parametern (Leberwerte, Leukozyten) und zur Bestimmung der Selenkonzentration abgenommen. Unerwünschte Ereignisse und Begleitmedikationen wurden bei jeder

Visite erfragt und, wie auch jede Veränderung der schilddrüsenrelevanten Medikation dokumentiert. An den Visiten 0 und nach 24 Wochen wurde darüber hinaus ein Ultraschall der Schilddrüse durchgeführt.

Im folgenden Trial Schedule (Tabelle 1) ist die Zusammenfassung der Untersuchungen im Zuge der Studien aus dem Studienprotokoll dargelegt:

Tabelle 1: Ablauf der SEBA-Studie

Period	Screening, Baseline	Treatment Period			Follow-up
Visit	1	2	3	4	5
Week	-2 – 0	4	12	24	36
Informed consent ¹	x				
Inclusion / exclusion criteria	x				
Demography ²	x				
General medical history ³	x				
Vital signs ⁴	x	x	x	x	x
Physical examination	x			x	
Clinical thyroid examination	x	x	x	x	x
Thyroid ultrasound	x			x	
Thyroid related hormones: TSH, fT ₃ , fT ₄	x	x	x	x	x
Thyroid related antibodies: TSH-R-Ab, TPO-Ab, Tg-Ab	x	x	x	x	x
Blood selenium concentration ⁵	x	x	x	x	
Pregnancy test (e.g. β -HCG)	x				
Safety parameters: - WBC - liver values (AST, ALT, γ GT, AP, Bilirubin)	x x	x x	x x	x x	
Randomization	x				
AEs & SAEs	← recording as necessary →				
Concomitant therapy	← recording as necessary →				

¹ Written informed consent has to be obtained before any trial specific evaluations are performed. The patients have to be given sufficient time for consideration.

² Date of birth, sex, race, smoking status

³ Relevant prior diseases and surgeries as well as concomitant diseases will be recorded with date of diagnosis / surgery and information on whether it is an active problem. For women, the menopausal status and the date of last menses will be recorded.

⁴ Weight, pulse rate, and blood pressure. Height (only at visit 1).

⁵ To maintain the double-blinding of the trial, the selenium concentration will be determined at the end of the trial from frozen blood samples.

3.2 MINGO-Studie

In der Studie „*Mycophenolate Sodium in Graves' Orbitopathy (MINGO)*“ wurde an insgesamt 164 euthyreoten Patienten mit Graves' Orbitopathie (GO) die immunmodulatorische Wirkung von MPA als Add-On Therapie untersucht. Die Studie

wurde in vier Studienzentren (Mainz, Essen, Mailand, Pisa) durchgeführt. Alle Patienten erhielten MP als Infusion in einer Dosierung von 500 mg / Woche über die ersten 6 Wochen hinweg und anschließend 250 mg / Woche über weitere 6 Wochen. Zusätzlich erhielt die Hälfte der Patienten MPA als orale Gabe in einer Dosierung von 360 mg zweimal täglich. Die Untersuchung der Augen wurde von Ophthalmologen durchgeführt, die nicht wussten, ob der jeweilige Patient MPA erhielt oder nicht.

Alle Patienten der MINGO Studie wurden in EO-Zentren der *European Group on Graves' Orbitopathy* (EUGOGO) in Mainz, Essen, Pisa und Mailand rekrutiert. Zu Beginn der Studie wurden im jeweiligen Zentrum passende Patienten auf eine mögliche Studienteilnahme angesprochen, aufgeklärt und ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie schriftlich eingeholt. Anschließend wurden die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie abschließend überprüft, körperliche Untersuchungen durchgeführt, demographische Daten erfragt, Blut abgenommen und ein Schwangerschaftstest durchgeführt. Die folgenden Einschlusskriterien mussten vorliegen:

- Euthyroidismus, durch Thyreostatika oder nach einer Thyroidektomie über mindestens zwei Monate vor Studieneinschluss oder innerhalb von 6 Monaten nach Radioiodtherapie
- Aktive EO: CAS ≥ 3 von 7 (im schlechteren Auge)
- Moderat-Schwere EO: mindestens eines der folgenden Symptome
 - Moderat bis schwere, aktive Beteiligung der weichen Gewebe
 - Proptose ≥ 22 mm
 - Augenmuskelbeteiligung mit monokularer Exkursion von höchstens 30° oder augenscheinlicher Motilitätsstörung
 - Doppelbilder: Gorman Score zwischen a und c
- Keine vorausgegangene Therapie der EO mit immunsuppressiver Medikation
- Alter zwischen 18 und 75 Jahre
- Effektive Methode zur Schwangerschaftsverhütung während der Studienteilnahme über mindestens sechs Wochen nach letzter Einnahme der Studienmedikation
- Kein Vorliegen einer psychischen Erkrankung, die einer umfassenden, schriftlichen Einwilligung sowie der Teilnahme an der klinischen Prüfung entgegensteht
- Therapietreue („Compliance“) und regelmäßige Wahrnehmung der Untersuchungstermine sind zu erwarten

Keines der folgenden Ausschlusskriterien durfte vorliegen:

- CAS < 3 (schlechteres Auge)
- Optische Neuropathie
- Schwangerschaft oder stillende Frau
- Keine Bereitschaft die Einwilligungserklärung zu unterschreiben

- Akute oder chronische virale Hepatitis
- Relevante Malignität
- Chronisches Nierenversagen (basierend auf Kreatinin- und Harnstoff-Werten)
- Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva innerhalb von drei Monaten vor Studieneinschluss
- Alkohol- oder Drogenmissbrauch
- Bekannte allergische Reaktionen oder Überempfindlichkeit gegenüber der Prüfmedikation
- Kontraindikationen, welche laut Fachinformation eine Gabe der Prüfmedikation ausschließen

Alle Patienten, die für die Studie geeignet waren und ihr Einverständnis gegeben hatten, erhielten über 12 Wochen hinweg einmal wöchentlich eine MP Infusion. Verabreicht wurde eine wöchentliche Dosierung von 500 mg in den ersten 6 Wochen, gefolgt von 250 mg pro Woche in den zweiten 6 Wochen. Darüber hinaus wurden alle Patienten im 1:1 Verhältnis auf den MPA+MP- oder MP-Arm der Studie randomisiert. Die Randomisierung erfolgte, um an jedem Studienzentrum vergleichbare Ausgangsgruppen zu erhalten, nach Studienzentrum stratifiziert. Die Patienten des MPA+MP-Arms erhielten über 24 Wochen hinweg MPA als orale Gabe in einer Dosierung von 360 mg zweimal täglich. Alle Patienten stellten sich nach 6, 12, 24 und 36 Wochen in dem jeweiligen EUGOGO-Zentrum zur Verlaufskontrolle vor. Bei jeder Visite wurden schilddrüsen- (fT3/fT4/TSH/TRAK) und sicherheitsrelevante (Leber und Nierenwerte, Leukozyten) Laborwerte gemessen, körperliche und augenärztliche Parameter erhoben und die Patienten nach unerwünschten Ereignissen und Begleitmedikation gefragt. Die Lebensqualität wurde mit einem validiertem (58-60) Quality-of-Life Fragebogen zur Baseline sowie zu den Visiten nach 12, 24 und 36 Wochen erhoben. Der QoL teilt sich in die Subskala der Augenfunktion (Visual functioning) und der Fragen zum Erscheinungsbild der Patienten (Appearance) auf. In Tabelle 2 und Tabelle 3 sind die einzelnen Fragen und Antwortmöglichkeiten aufgeführt.

Tabelle 2: GO-Quality of Life Fragebogen: Visual functioning

In welchem Umfang waren Sie aufgrund Ihrer Schilddrüsen-assoziierten Ophthalmopathie in der vergangenen Woche bei der Ausführung der folgenden Aktivitäten eingeschränkt?			
	Ja, sehr eingeschränkt	Ja, ein bisschen eingeschränkt	Nein, nicht eingeschränkt
1) Radfahren	☐	☐	☐
2) Autofahren	☐	☐	☐
3) Sich im Haus bewegen	☐	☐	☐
4) draußen Spaziergehen	☐	☐	☐
5) Lesen	☐	☐	☐
6) Fernsehen	☐	☐	☐
7) Hobby oder Freizeitbeschäftigung	☐	☐	☐

Tabelle 3: GO-Quality of Life Fragebogen: Appearance

	Ja - sehr	Ja - etwas	Nein – überhaupt nicht
8) Hatten Sie in der vergangenen Woche das Gefühl, wegen Ihres Morbus Basedow an etwas gehindert zu sein, dass Sie gerne tun wollten?	☐	☐	☒
9) Haben Sie das Gefühl, dass sich ihr Äußeres wegen Ihrer TAO* verändert hat?	☐	☐	☐
10) Haben Sie das Gefühl, dass Sie auf der Straße wegen Ihrer TAO* angestarrt werden?	☐	☐	☐
11) Haben Sie das Gefühl, dass die Leute wegen Ihrer TAO* unfreundlich auf Sie reagieren?	☐	☐	☐
12) Haben Sie das Gefühl, dass Ihre TAO* ihr Selbstvertrauen beeinflusst?	☐	☐	☐
13) Fühlen Sie sich wegen Ihrer TAO* sozial isoliert?	☐	☐	☐
14) Haben Sie das Gefühl, dass Ihre TAO* beim Schließen von Freundschaften eine Rolle spielt	☐	☐	☐
15) Haben Sie das Gefühl, dass Sie weniger häufig auf Fotos zu sehen sind als vor Ihrer TAO*	☐	☐	☐
16) Versuchen Sie, durch Ihre TAO* hervorgerufene Veränderungen Ihres Äußeren zu kaschieren?	☐	☐	☐

* TAO = Thyroid-assoziierte Ophthalmopathie (EO)

Die einzelnen Untersuchungen, die im Zuge der klinischen Prüfung zum jeweiligen Zeitpunkt erhoben worden sind ist im folgenden Trial Schedule (Tabelle 4) aus dem Studienprotokoll dargelegt.

Tabelle 4: Ablauf der MINGO-Studie

Period	Baseline	Treatment			Follow up
Visit	1	2	3	4	5
Week	0	6	12	24	36
Informed consent ¹	X				
Inclusion/ exclusion	X				
Demography ²	X				
General medical history ³	X				
Pregnancy test (β -HCG) ⁴	X				
Randomization	X				
Physical examination, Vital Signs ⁵	X	X	X	X	
Laboratory tests:					
- Thyroid related hormones (TSH, fT ₄ , fT ₃)	X	X	X	X	X
- TSH-R-Abs.	X	X	X	X	X
- Total and differentiated WBC	X	X	X	X	
- Liver enzymes (AST, ALT, γ GT, ALP)	X	X	X	X	
- Renal function (Creatinine, Urea)	X				
Endocrine investigation	X	X	X	X	X
Ophtalmic investigation	X	X	X	X	X
Safety parameters		X	X	X	
Subjective assessment (QoL) ⁶	X		X	X	X
Infections	← as necessary →				
AEs	← as necessary →				
SAEs	← as necessary →				
Concomitant therapy	← as necessary →				

¹ Written informed consent has to be obtained before any trial specific evaluations are performed. The patients have to be given sufficient time for consideration.

² date of birth and sex

³ Relevant prior diseases and surgeries as well as concomitant diseases will be recorded with date of diagnosis / surgery and information on whether it is an active problem. For women, the menopausal status will be recorded.

⁴ The rapid pregnancy test (e.g. β -HCG) will be performed locally during visit 1. Results must be available and negative prior to administration of medication and reported on the CRF.

⁵ Total body examination, pulse rate, and blood pressure

⁶ Disease specific quality of life questionnaire (GO-QoL)

3.3 Ausgewertete Patientenkollektive

In dieser Doktorarbeit wurden eine Reihe unterschiedlicher Parameter mit Daten aus zwei klinischen Studien ausgewertet. Zum einen wurden die beiden Studien einzeln betrachtet und ausgewertet. Da sich die Messzeitpunkte und das Patientenkollektiv sehr ähneln, konnten darüber hinaus für einzelne Auswertungen alle Patienten gemeinsam betrachtet werden.

Zur Ermittlung der Wirksamkeit der beiden Therapien der SEBA-Studie wurden die Daten von Woche 24 mit den Daten von Woche 0 verglichen. Hierbei wurden alle Patienten berücksichtigt, bei denen in Woche 24 Daten erhoben werden konnten. Zur Ermittlung der Remissionsraten wurde der weitere Therapieverlauf der Patienten, die in Woche 24 als Responder bewertet worden waren, betrachtet. Hierbei konnten die

Patienten, die zwischen Woche 24 und Woche 36 die Studienteilnahme abbrachen, nicht berücksichtigt werden. Zusätzlich waren die TPO-AK und TAK-Werte sowie die Selen- und Selenoprotein P-konzentrationen der einzelnen Messzeitpunkte von Bedeutung und wurden berücksichtigt.

Zur Ermittlung der Wirksamkeit der beiden Therapien der MINGO-Studie wurden die Augenbefunde von Woche 24 mit den Ausgangswerten verglichen. Hierbei wurden alle Patienten berücksichtigt, bei denen in Woche 24 Daten erhoben werden konnten. Patienten, die aufgrund einer optischen Neuropathie vor der Woche 24 operiert werden und damit die Studie abbrechen mussten, wurden als non-Responder bewertet. Patienten, die aus anderen Gründen die Studienteilnahme vorzeitig beendet hatten, wurden nicht in diese Auswertung aufgenommen. Ebenso konnte ein Patient, der die Studie zwar bis zum Ende durchlief, aber in Woche 24 nicht von einem Ophthalmologen untersucht worden war, nicht in die Auswertung der Wirksamkeit einbezogen werden. Bei den Patienten, die in Woche 24 zu den Respondern gehörten, wurde durch Vergleich zu den Untersuchungsergebnissen in Woche 36 geprüft, ob der jeweilige Patient ein Rezidiv entwickelt hat oder nicht. Patienten, die eine optische Neuropathie entwickelt hatten, wurde als Patienten mit Rezidiv bewertet. Patienten, die aus anderen Gründen zwischen Woche 24 und Woche 36 die Studienteilnahme beendeten, konnten bezüglich der Rezidivrate nicht berücksichtigt werden. Des Weiteren wurde bei allen Patienten, bei welchen zu Woche 36 (bzw. im Falle eines Patienten kurz vor Woche 36) Daten vorhanden waren geprüft, ob sich diese Patienten zwischen Woche 24 und Woche 36 verbessert hatten. Bei der Auswertung der MINGO-Studie wurde zusätzlich der *Clinical Activity Score* (CAS), der *Total Eye Score* (TES), einige weitere ausgewählte Augenbefunde, sowie die Daten zur Lebensqualität (QoL) analysiert. Da vereinzelt Augenbefunde nicht erhoben oder nicht nach Mainz übermittelt wurden, wurde hierbei jeweils direkt bei der Auswertung der jeweiligen Daten angegeben, wie groß das ausgewertete Patientenkollektiv ist.

Für die Auswertungen zur Patientensicherheit wurden alle Patienten, die in die jeweilige Studie eingeschlossen worden waren, berücksichtigt.

Schilddrüsenrelevante Parameter wurden in beiden Studien erhoben und im Zuge dieser Doktorarbeit von allen Patienten mit Morbus Basedow ausgewertet. Da nicht

bei allen Patienten der MINGO Studie ein Morbus Basedow vorlag, wurden hierbei 11 Patienten aus der MINGO-Studie nicht berücksichtigt.

Die folgende Tabelle fasst die verwendeten Patientenpopulationen zusammen.

Tabelle 5: Im Zuge der Doktorarbeit ausgewertete Patientenpopulationen

ausgewertete Patientenkollektive	Anzahl Patienten	Zeitpunkt der Auswertung
Wirksamkeit SEBA-Studie		
Responder	64	Woche 0 vs. Woche 24
Remission (nur Patienten mit Therapieresponse)	50	Woche 24 vs. Woche 36
TPO-AK; TAK; Selen; Seleno- protein P	70 (W0); 67 (W4); 66 (W12); 64 (W24); 61 (W36)	Woche 0 bis Woche 36 im Verlauf
Wirksamkeit MINGO-Studie		
Responder	146	Woche 0 vs. Woche 24
Rezidiv (nur Patienten mit Therapieresponse)	87	Woche 24 vs. Woche 36
Besserung im Follow up	131	Woche 24 vs. Woche 36
Augenbefunde, QoL	siehe einzelne Auswertung; Kapitel: 4.2.2	Woche 0 bis Woche 36 im Verlauf
Patientensicherheit		
SEBA-Studie	234	Woche 0 bis Woche 36 im Verlauf
MINGO-Studie	70	
	164	
Serologische Schilddrüsenparameter, alle Patienten mit MB	223 (W0)	Woche 0 bis Woche 36 im Verlauf

3.4 Datenaufbereitung

Zur Erfassung der erhobenen Daten wurde für jede der beiden Studien eine SPSS Datei angelegt. Alle Tabellen und Grafiken wurden mit SPSS Version 23 und dem Microsoft Office Paket 2010 erstellt.

3.4.1 Wirksamkeit der SEBA-Studie

Für die Auswertung der SEBA-Studie wurde im Anschluss an die Datenerhebung für jeden einzelnen Patienten festgelegt, ob er nach 24 Wochen auf die Behandlung angesprochen hatte (= Responder) oder nicht (= non Responder). Dies wurde durch den Leiter der klinischen Prüfung anhand der Schilddrüsen-relevanten Laborwerte, der noch benötigten thyreostatischen Therapie, sowie dem klinischen Bild des Patienten festgelegt. Ebenso wurde beurteilt, welcher der Responder zwischen Woche 24 und Woche 36 ein Rezidiv erlitten hatte oder in Woche 36 noch in Remission war.

Die Bestimmung der Selenkonzentrationen im Blut der einzelnen Patienten zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten wurde im Labor von Professor Schomburg (Institut für Experimentelle Endocrinology; Charité, Universitätsklinikum Berlin) durchgeführt. Hierzu wurden die Serumröhrchen in Mainz gesammelt und mit einer Serumnummer versehen. Um eine vorzeitige Entblindung des Studienzentrums zu vermeiden, wurden die Serumröhrchen erst nach Abschluss der Datenerfassung nach Berlin geschickt. Dort wurde das freie Selen und die Konzentration an Selenoprotein P gemessen. Alle Werte wurden in die SPSS-Datei der Studie übertragen.

3.4.2 Wirksamkeit der MINGO-Studie

Zur Berechnung des Therapieerfolgs der beiden Behandlungsarme der MINGO Studie wurden die Augenbefunde jedes Patienten vom Leiter der klinischen Prüfung begutachtet und es wurde festgelegt, welche Patienten nach 24 Wochen Behandlung auf die Therapie angesprochen (= Responder) hatten und welche nicht (= non Responder). Des Weiteren wurde beurteilt, welcher der Responder zwischen Woche 24 und Woche 36 ein Rezidiv erlitten und bei welchem Patienten sich die Erkrankung im Follow-up Zeitraum, also zwischen Woche 24 und Woche 36, verbesserte. Für die Einteilung der Patienten in Responder/non Responder, Rezidiv/kein Rezidiv und Verbesserung im Follow-up/keine Verbesserung im Follow-up wurden die folgenden Parameter ausgewertet:

- Lidschwellung
- Lidspaltenweite
- *Clinical Activity Score (CAS)*
- Proptose
- Doppelbilder

- Motilität der Augen
- *Best visual acuity*

Zur Auswertung der Augenbefunde wurde bei jedem Patienten und bei jeder Visite der *Clinical Activity Score* (16) und der *Total Eye Score* (61) berechnet. Für den CAS werden die folgenden sieben Symptome der EO betrachtet und gehen, wenn das Symptom vorhanden ist, mit jeweils einem Punkt in den Score ein:

- Retrobulbäres Druckgefühl
- Schmerzen bei Augenbewegung
- Lidschwellung
- Lidrötung
- Bindehautinjektion
- Chemosis
- Karunkel/Plica Schwellung

Zur Berechnung des *Total Eye Score* wurden die Ausprägungen der NOSPECS Kriterien für jedes Auge, wie in der Tabelle 6 angegeben, getrennt erfasst. Zur Erhaltung des augenspezifischen Score wurde im Anschluss für jedes 0 kein Punkt, für jedes „a“ ein Punkt, für „ab“ 1,5 Punkte, für „b“ 2 Punkte und für „c“ 3 Punkte addiert. (61)

Tabelle 6: NOSPECS Kriterien

	0	a	b	c
Klasse 1	Nicht vorhanden	Oberlidretraktion	Oberlidretraktion und/oder Lagophthalmus	b und/oder Unterlidretraktion
Klasse 2	Nicht vorhanden	Lidschwellung	Lidschwellung und/oder Lidrötung und/oder Rötung der Bindehaut	b und/oder Chemosis und/oder Karunkel/Plica Schwellung
Klasse 3	Proptose $\leq$ 20 mm	Proptose 21-23 mm	Proptose 24-27 mm	Proptose $\geq$ 28 mm
Klasse 4*	Nicht Vorhanden	Intermittierende Doppelbilder	Konstante Doppelbilder	Fixierte Augen
Klasse 5	Nicht vorhanden	Kornea gestippt	Kornea Ulzeration	Kornea neblig oder nekrotisiert oder perforiert
Klasse 6	Nicht vorhanden	Sehstärke 0.3-1.0 und ein Symptom der optischen Neuropathie**	Sehstärke $<0.3-0.1$	Sehstärke <0.1

* ab für inkonstante Doppelbilder

** blasse oder gerötete Papille, oder Rapid Eye Movements, oder Ausfälle im Sehfeld

Zur Ermittlung des spezifischen Gorman Score wurde die Ausprägung der Doppelbilder herangezogen. Hierzu wurde bei jedem Patienten „keine Doppelbilder“ mit 0, intermittierende mit 1, inkonstante mit 2 und konstante Doppelbilder mit einer 3

kodiert. Hieraus wurde anschließend der Mittelwert für das ausgewertete Patientenkollektiv zum jeweiligen Messzeitpunkt errechnet. (62)

Bei der Erfassung der Daten zur Lebensqualität im Zuge der Auswertung der MINGO-Studie wurden jeweils die erfassten 16 Fragen (siehe Kapitel 3.2) einzeln erfasst, wobei 1 Punkt für die Antwort „ja - stark eingeschränkt“ bzw. „ja – sehr“, 2 Punkte für die Antwort „ja – etwas eingeschränkt“ bzw. „ja – etwas“ und 3 Punkte für „Nein – überhaupt nicht eingeschränkt“ bzw. „Nein – überhaupt nicht“ vergeben wurden. Anschließend wurde, wie auch für den Score in der Literatur beschrieben (58-60), für jeden einzelnen Patienten und einzelnen Messzeitpunkt der raw score der Visual Function und der Appearance subscale durch Addierung der einzelnen Parameter und der total score der jeweiligen Subskala mit folgender Formel berechnet:

$$Total\ score = \frac{raw\ score - 8}{16} \times 100$$

Bei fehlenden Werten wurde der Zähler angepasst und der raw score nicht mit 8 sondern mit 7 bzw. 6 substrahiert. Der Gesamtscore setzt sich aus dem Mittelwert dieser beiden Unterskalen zusammen. Es wurden sowohl der Gesamtscore, als auch die Subskalen der Visual function und Appearance wie auch die einzelnen Angaben der Patienten betrachtet.

3.4.3 serologische Schilddrüsenparameter

Für die Auswertung der serologischen Parameter wurde beide Dateien zu einer dritten Datei zusammengefügt und nicht relevante Parameter sowie die 11 Patienten, bei denen kein Morbus Basedow diagnostiziert worden war, gelöscht. Verwendet wurde, wie auch für die studienspezifischen Datenbanken, die SPSS Version 23.

3.4.4 Patientensicherheit

Die unerwünschten Ereignisse (*Adverse Event*; AE) wurden studienbezogen in je eine Excel-Liste übertragen, mit dem englischen *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) unter Berücksichtigung der „*MedDRA Term selection: points to consider*“ (63) kodiert und mit Excel 2010 ausgewertet. Alle AEs wurden nach Guter klinischen Praxis auf Schwerwiegendheit, möglichem positiven Kausalzusammenhang zur Studienmedikation und Schweregrad geprüft (57). Als schwerwiegend, also als *Serious Adverse Event* (SAE) wurden alle Ereignisse bewertet, die

- zum Tod führten,
- lebensbedrohlich waren,
- eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung zur Folge hatten,
- zu bleibenden Schäden führten,
- lebensbedrohlich waren oder
- eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler zur Folge hatte.

Zur Beurteilung der Schwere des AEs wurden die Kategorien mild, moderat und schwer verwendet. Im Folgenden sind die Entscheidungskriterien dargestellt:

- mild: vorübergehendes AE; im Allgemeinen werden die normalen Aktivitäten des täglichen Lebens nicht beeinträchtigt
- moderat: die normalen Aktivitäten des täglichen Lebens werden beeinträchtigt
- schwer: die normalen Aktivitäten des täglichen Lebens werden verhindert und/oder es resultiert eine Arbeitsunfähigkeit

Alle Ereignisse bei denen ein Kausalzusammenhang zwischen der Medikation der Studientherapie und des AEs nicht ausgeschlossen werden konnten, wurden als unerwünschte Arzneimittelwirkung bewertet. Als Entscheidungshilfen wurden, wo vorhanden, die folgenden Parameter herangezogen:

- Zeitlicher Zusammenhang des Events zur Einnahme der Prüfmedikation
- Bekanntes / erwartetes Reaktionsmuster auf die Prüfmedikation
- Reaktion auf das Absetzen der Prüfmedikation (Dechallenge)
- Reaktion auf Reexposition (Rechallenge)
- Bisherige Erfahrungen mit der Substanz/Substanzgruppe
- Bestätigung durch zusätzliche Befunde
- Alternative Ursache (z.B. Grund- und Begleiterkrankungen, Begleitmedikation, Vorgeschichte, Maßnahmen)

AEs, bei denen sowohl ein Kausalzusammenhang zur Medikation der Studientherapie nicht ausgeschlossen werden konnte und die als schwerwiegend beurteilt wurden, werden als schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkung (SAR) bezeichnet.

3.5 Statistik

Zur Beschreibung der Messreihen wurden bei mindestens annähernd normalverteilten Zahlenreihen der Mittelwert und die Standardabweichung verwendet. Bei schiefen Zahlenreihen wurde der Median und die 25. und 75. Perzentile angegeben.

Zur Ermittlung signifikanter Unterschiede wurden je nach Ausgangdaten verschiedene statistische Tests verwendet. In Tabelle 7 sind die verwendeten

statistischen Tests dargestellt. Das errechnete Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ ($\alpha = 5\%$) als statistisch signifikant betrachtet.

Tabelle 7: Verwendete statistische Tests

Verwendeter statistischer Test	Ausgangsdaten	Beispiele
Chi Quadrat Test	Zwei kategoriale Variablen; unverbunden	Geschlechterverteilung einer Behandlungsgruppen im Vergleich zu einer zweiten Behandlungsgruppe
Fischer-Test	Zwei kategorialen Variablen mit kleiner Anzahl an Patienten in einzelnen Ausprägungen, unverbunden	Ausprägungen der Esotropie einer Behandlungsgruppen im Vergleich zu einer zweiten Behandlungsgruppe
unverbundener T Test	Eine kategoriale Variable und eine normalverteilte stetige Variable, unverbunden	Altersverteilung einer Behandlungsgruppen im Vergleich zu einer zweiten Behandlungsgruppe
Mann Whitney U Test	Eine kategoriale Variable und eine nicht-normalverteilte stetige Variable, unverbunden	TRAK einer Behandlungsgruppen im Vergleich zu einer zweiten Behandlungsgruppe
Mc Nemar Test	Zwei kategoriale Variablen, verbunden	Schmerzen bei Augenbewegungen ja/nein einer Behandlungsgruppe im Verlauf
Verbundener T-Test	Eine kategoriale Variable und eine normalverteilte stetige Variable, verbunden	TSH-Wert einer Behandlungsgruppe im Verlauf
Wilcoxon Vorzeichenrangtest	Eine kategoriale Variable und eine nicht normalverteilte stetige Variable, verbunden	TRAK-Wert einer Behandlungsgruppe im Verlauf

Zur Darstellung der Unterschiede zwischen zwei Behandlungsgruppen zu einem bestimmten Messzeitpunkt wurden darüber hinaus baseline-adjustierte ANCOVA berechnet, der Median sowie untere und obere Grenze und der P-Wert dargestellt.

Alle verwendeten statistischen Verfahren sind bei den einzelnen Werten angegeben.

4 Ergebnisse

4.1 SEBA-Studie

4.1.1 Patientenkollektiv SEBA-Studie

Im Zuge der SEBA-Studie wurden 70 Patienten gescreent und randomisiert. Alle Patienten wurden zwischen dem 18.05.2012 (*first patient first visit*) und dem 16.09.2014 (*last patient first visit*) in die Studie eingeschlossen. Drei (4,3 %) Patienten mussten aus unterschiedlichen Gründen innerhalb der ersten Tage die Studienteilnahme abbrechen. Von 64 (91,4 %) Patienten konnten bis zum Ende der Behandlung Daten erhoben werden, 61 (87,1 %) Patienten erschienen zum Follow-up Besuch. Abbildung 4 stellt die Verteilung der Patienten auf die unterschiedlichen Behandlungsarme sowie die Gründe für das vorzeitige Ausscheiden aus der Studie dar.

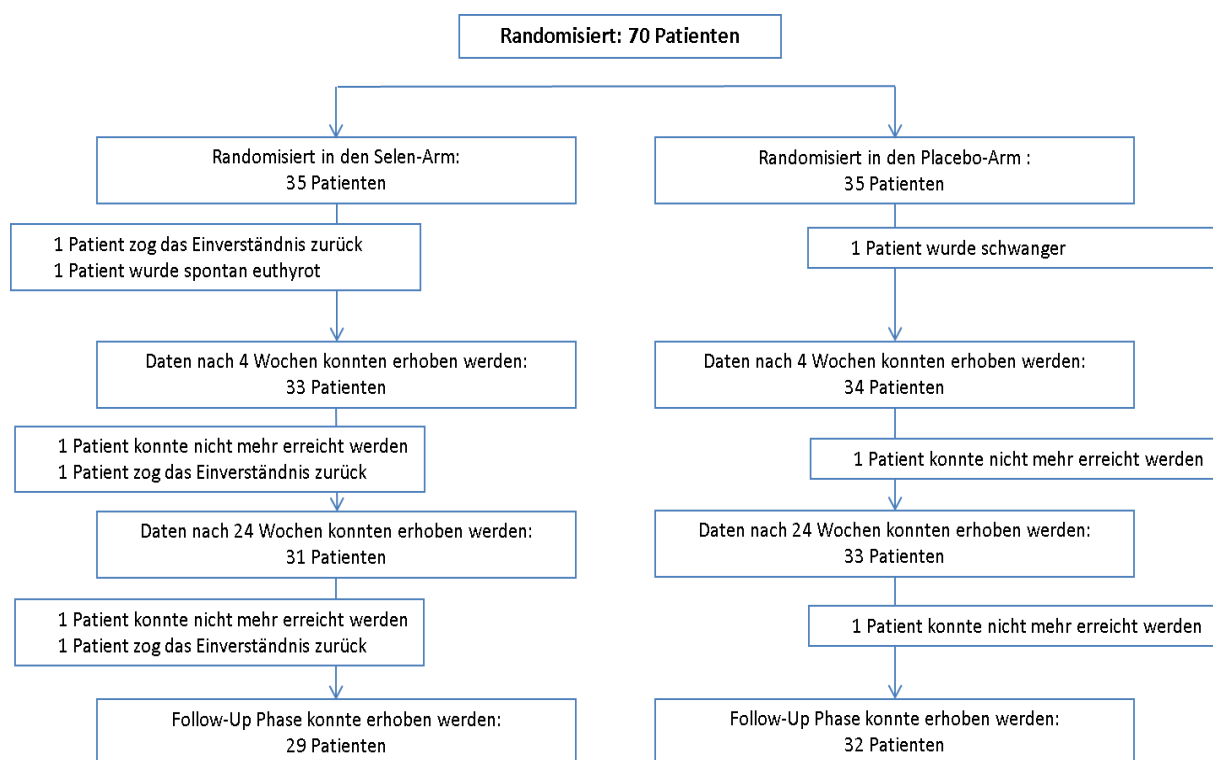


Abbildung 4: CONSORT Statement der SEBA-Studie

In der Abbildung ist die Anzahl an Patienten, die sich zu den Visiten Woche 0/4/24 und 36 vorstellten, dargestellt. Bei Patienten, die die Studienteilnahme vorzeitig beendet haben, ist der Grund für den Studienabbruch angegeben.

Um die Adhärenz der Patienten mit der Einnahme der Prüfmedikation darstellen zu können, wurden im Verlauf der Studie, also in Woche 0, 4, 12, 24 und 36 Blutproben

zur Bestimmung der Selenkonzentration, sowie des Status von Selenoprotein P (SePP) abgenommen. Um eine vorzeitige Entblindung des Studienteams auszuschließen wurden die Selenkonzentrationen und der Status des SePP erst nach vollständiger Datenerfassung gemessen und ausgewertet. Die Rohdaten der Selen und SePP Messungen sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Rohdaten der Selen und SePP Messungen; getrennt nach Behandlungsgruppe

Messzeitpunkt (Woche)	0	4	12	24	36
Selen (µg/l); Selengruppe Anzahl an Werten (N) Mittelwert ± Standardabweichung P-Wert° P-Wert°°	35 109.2 ± 24.8	33 189.3 ±208.5 0.030* 0.030*	32 209.2 ±261.0 0.035* 0.096*	31 159.8 ± 51.4 0.000* 0.267*	29 117.0 ± 42.5 0.395* <0,001*
Selen (µg/l); Placebogruppe Anzahl an Werten (N) Mittelwert ± Standardabweichung P-Wert° P-Wert°°	35 115.0 ±29.3	34 106.5 ± 34.2 0.036* 0.036*	34 106.6 ± 26.6 0.024* 0.982*	33 111.0 ± 27.2 0.574* 0.165*	32 109.5 25.8 0.373* 0.833*
Selen, Vergleich Selengruppe vs. Placebogruppe; P-Wert	0.384**	0.026**	0.026**	<0,001**	0.406**
Selenoprotein P (mg/L); Selengruppe Anzahl an Werten (N) Mittelwert ± Standardabweichung P-Wert° P-Wert°°	35 3.8 ± 0.8	33 5.2 ± 1.1 <0,001* <0,001*	32 5.1 ± 1.1 <0,001* 0.471*	31 5.1 ± 1.3 <0,001* 0.819*	29 3.3 ± 0.9 0.008* <0,001*
Selenoprotein P (mg/L); Placebogruppe Anzahl an Werten (N) Mittelwert ± Standardabweichung P-Wert° P-Wert°°	35 3.7 ±1.1	34 3.6 ± 1.0 0.248* 0.248*	34 3.6 ± 1.0 0.413* 0.886*	33 3.6 ± 1.0 0.509* 0.973*	32 2.9 ± 0.8 <0,001* <0,001*
Selenoprotein P; Vergleich Selengruppe vs. Placebogruppe; P-Wert	0.828**	<0,001**	<0,001**	<0,001**	0.082**

* gepaarter, 2-seitiger T-Test

° im Verlauf in Bezug auf Baseline

** unverbundener, 2-seitiger T-Test

°° Im Verlauf in Bezug zur Vorvisite

Die Abbildung 5 und Abbildung 6 legen anschaulich dar, dass die Patienten in der Selengruppe zu den Visiten von W4, 12 und 24 deutlich höhere Selen und SePP Blutspiegel aufwiesen, als die Patienten in der Vergleichsgruppe. Allerdings liegen auch in der Placebogruppe kaum Patienten unter 90,01 µg/l Selen, was in der

Literatur als nötiger Selenspiegel, der für eine optimale Funktion der Gluthathionperoxidasen benötigt wird, als Grenzwert angegeben ist (64). Insgesamt liegen zu Beginn der Studie 13 (18,6 %) Patienten unter 90,01 µg/l Selen, davon 7 (53,8 %) in der Selengruppe und 6 (46,2 %) im Placeboarm.

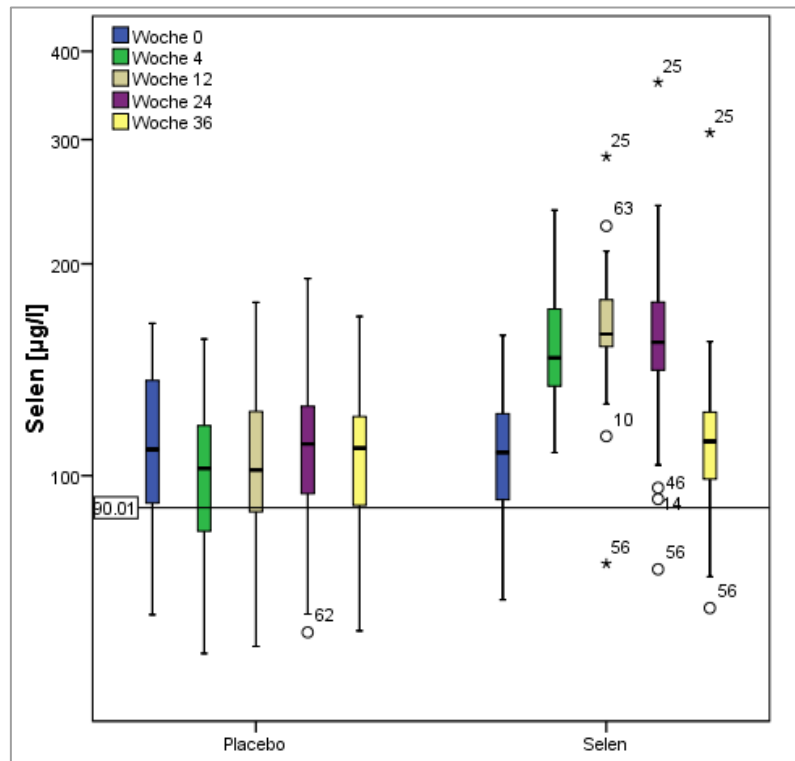


Abbildung 5: Boxplots der Serumkonzentrationen von Selen im zeitlichen Verlauf, getrennt nach Behandlungsgruppen

Die Abbildung zeigt die Serumkonzentrationen von Selen zu den Messzeitpunkten Woche 0/4/12/24 und 36 getrennt nach Behandlungsgruppe. Alle Mediane liegen über 90,01 µg/l. Die Boxplots von Woche 4/12 und 24 der Selengruppe liegen deutlich über den restlichen Boxplots.

Im Behandlungsverlauf ergeben sich in der Placebogruppe zwischen Woche 0 und Woche 4 (P-Wert = 0,036; verbundener T-Test) sowie zwischen Woche 0 und Woche 12 (P-Wert = 0,024; verbundener T-Test) je eine signifikante Abnahme der Selenkonzentrationen (Abbildung 5). Alle anderen Selenkonzentrationen sind, sowohl im Vergleich zur Baseline, als auch im Vergleich zur vorhergehenden Messung, nicht signifikant unterschiedlich (P-Werte zwischen 0,165 und 0,982; verbundener T-Test). Auch der Vergleich zwischen Woche 4 und Woche 12 ist nicht signifikant verschieden (P-Wert: 0,982; verbundener T-Test).

Bezüglich der Veränderungen von Selenoprotein P ist die Veränderung in der Placebogruppe von Woche 24 zu Woche 36 sowie von Woche 36 zur Baseline signifikant (P-Wert $\leq 0,001$; verbundener T-Test). Alle anderen Veränderungen im Verlauf und auch im Verhältnis zur Baseline sind nicht signifikant (P-Werte zwischen 0,248 und 0,973; verbundener T-Test).

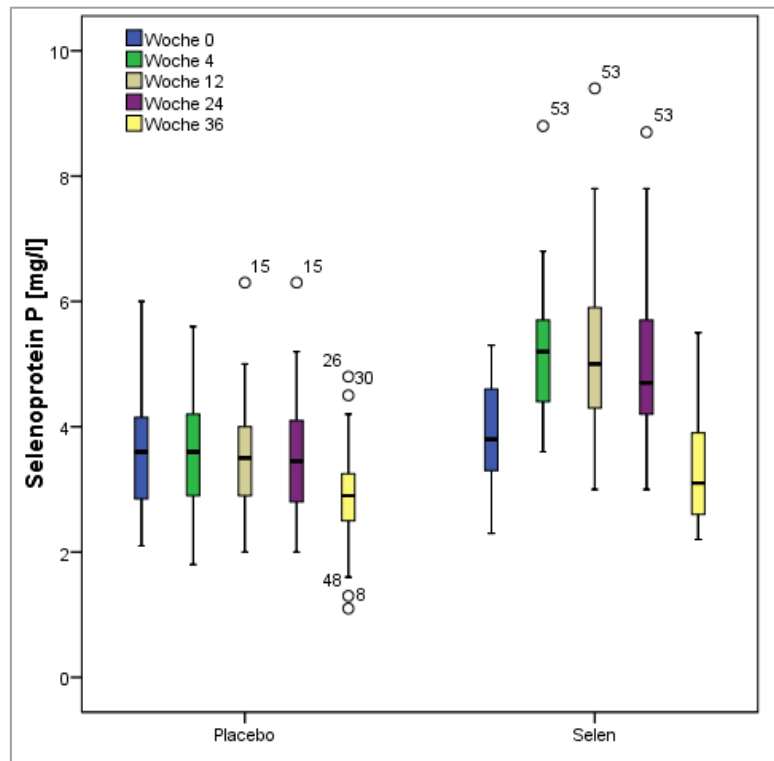


Abbildung 6: Boxplots der Serumkonzentrationen von Selenoprotein im zeitlichen Verlauf, getrennt nach Behandlungsgruppe

Die Abbildung zeigt die Boxplots der Serumkonzentrationen von Selenoprotein P zu den Messzeitpunkten Woche 0/4/12/24 und 36, getrennt nach Behandlungsgruppe. Die Boxplots der Selengruppe in Woche 4/12 und 24 liegen höher als die restlichen Boxplots.

In der Selengruppe ergeben sich bezüglich der Selenwerte von Woche 4, Woche 12 und Woche 24 im Verhältnis zur Baseline jeweils signifikante Erhöhungen und zwischen Woche 24 und Woche 36 ein signifikanter Abfall (P-Werte zwischen $<0,001$ und 0,035; verbundener T-Test) (Abbildung 6). Der Unterschied zwischen Baseline und Woche 36 ist, genauso wie die Unterschiede zwischen Woche 4 und Woche 12 und zwischen Woche 12 und Woche 24, nicht signifikant (P-Werte zwischen 0,096 und 0,395; verbundener T-Test).

Bezüglich Selenoprotein P sind unter Selen, mit Ausnahme des Vergleichs zwischen Woche 4 und Woche 12 (P-Wert = 0,471; verbundener T-Test) und zwischen Woche 12 und Woche 24 (P-Wert = 0,819; verbundener T-Test), alle Veränderungen im Verlauf und im Verhältnis zur Baseline signifikant (P-Werte $\leq$ 0,001 bzw. 0,008; verbundener T-Test).

Vergleicht man die Messungen der Selengruppe mit den Messungen der Placebogruppe, so finden sich sowohl bei den Selenmessungen als auch bei Selenoprotein P signifikante Unterschiede in Woche 4, 12 und 24 (P-Werte Selen zwischen $\leq$ 0,001 und 0,026; P-Werte Selenoprotein alle $\leq$ 0,001; unverbundener T-Test). Unterschiede in Woche 0 und 36 sind nicht signifikant (Selen 0,384 bzw. 0,406; Selenoprotein P 0,828 bzw. 0,082; unverbundener T-Test).

Tabelle 9 zeigt die erhobenen Ausgangswerte für die Teilnehmer der SEBA Studie aufgeteilt auf die beiden Behandlungsgruppen. Bis auf den Vergleich der Werte der Alkalischen Phosphatase wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Ausgangswerten der Behandlungsgruppen gefunden.

Tabelle 9: Demographische Daten der SEBA-Studie

	Anzahl Patienten	Placebo	Selen	P- Wert
Patientenzahl	70	35	35	
Geschlecht*				
weiblich	54	26 (74,3 %)	28 (80,0 %)	0,569
männlich	16	9 (25,7 %)	7 (20,0 %)	
Alter (Jahre)**		44,51 ($\pm$ 13,4)	44,51 ($\pm$ 13,8)	0,988
Alter bei Diagnose (Jahre)**		42,5 ($\pm$ 14,5)	42,2 ($\pm$ 15,2)	0,923
Herkunft****				
kaukasisch	68	34 (97,1 %)	34 (97,1 %)	1,000
asiatisch	2	1 (2,9 %)	1 (2,9 %)	
Größe (cm)**		169,4 ($\pm$ 6,6)	169,4 ($\pm$ 9,1)	0,988
Gewicht (kg)**		71,8 ($\pm$ 11,7)	68,8 ($\pm$ 11,2)	0,270
Blutdruck (mmHg)**				
systolischer		120,4 ($\pm$ 14,2)	118,0 ($\pm$ 11,5)	0,435
diastolischer		73,0 ($\pm$ 9,8)	71,9 ($\pm$ 6,1)	
Puls (Schläge/min)**		79,1 ($\pm$ 11,4)	76,7 ($\pm$ 13,7)	0,418
Halsumfang (cm)***		36 (35;38)	35,5 (34;38)	0,147

	Anzahl Patient en	Placebo	Selen	P- Wert
Menopause*				
ja	20	9 (25,7 %)	12 (34,3 %)	0,434
nein	34	17 (48,6 %)	17 (48,6 %)	
Packyears, if ever smoked***		9 (5;25)	10 (4;31)	0,673
Raucher*				
ja	33	17 (48,6 %)	16 (45,7 %)	0,811
nein	37	18 (51,4 %)	19 (54,3 %)	
Abstinenz*				
hat noch nie geraucht	21	9 (25,7 %)	7 (20,0 %)	0,702
keine Abstinenz	33	17 (48,6 %)	16 (45,7 %)	
Rauchabstinent vor Studieneinschluss	16	9 (25,7 %)	7 (20,0 %)	
Passiver Raucher*				
ja	12	5 (14,3 %)	7 (20,0 %)	0,562
nein	53	26 (74,3 %)	27 (77,1 %)	
Ex-Raucher*				
ja	16	9 (25,7 %)	7 (20,0 %)	0,569
nein	54	26 (74,3 %)	28 (80,0 %)	
Allergien*				
ja	27	15 (42,9 %)	12 (34,3 %)	0,461
nein	43	20 (57,1 %)	23 (65,7 %)	
Diabetes mellitus Typ 1****				
ja	2	2 (5,7 %)	0 (0 %)	0,493
nein	68	33 (94,3%)	35 (100 %)	
Hashimoto-Thyreoiditis****				
ja	4	3 (8,6 %)	1 (2,9 %)	0,614
nein	66	32 (91,4 %)	34 (97,1 %)	
Weitere Autoimmunerkrankungen****				
keine	62	30 (85,7 %)	32 (91,4 %)	0,233
Neurodermatitis*	3	3 (8,6 %)	0 (0 %)	
Vitiligo	1	0	1 (2,9 %)	
Psoriasis vulgaris	2	1 (2,9 %)	1 (2,9 %)	
Vitiligo und M. Crohn	1	1 (2,9 %)	0	
Sjörgen Syndrom + Typ A Gastritis + Vitiligo	1	0	1 (2,9 %)	
Dermopathie****				
ja	0	0 (0 %)	0 (0 %)	NA
nein	70	35 (100 %)	35 (100 %)	
Endokrine Orbitopathie*				
ja	37	17 (48,6 %)	20 (57,1 %)	0,473
nein	33	18 (51,4 %)	15 (42,9 %)	
Schilddrüsenvolumen (ml)***		20 (16;35)	19 (14;30)	0,414
Struma*				
ja	40	23 (65,7 %)	17 (48,6 %)	0,147
nein	30	12 (34,3 %)	18 (51,4 %)	

	Anzahl Patient en	Placebo	Selen	P- Wert
Schilddrüsenknoten*				
ja	6	2 (5,7 %)	4 (11,4 %)	0,393
nein	64	33 (94,3 %)	31 (88,6 %)	
Schilddrüse****				
homogen	2	0 (0 %)	2 (5,7 %)	0,062
wenig homogen	13	4 (11,4 %)	9 (25,7 %)	
inhomogen	54	31 (88,6 %)	23 (65,7 %)	
Echogenität****				
echonormal	12	4 (11,4 %)	8 (22,9 %)	0,342
echoarm	58	31 (88,6 %)	27 (77,1 %)	
echoreich	0	0	0	
Vaskularisation****				
normal	0	0	0	0,734
erhöht	10	6 (17,1 %)	4 (11,4 %)	
stark erhöht	60	29 (82,9 %)	31 (88,6 %)	
Schilddrüse – Erstmalige Therapie des MB*				
ja	14	9 (25,7 %)	6 (17,1 %)	0,382
nein	54	26 (74,3 %)	29 (82,9 %)	
Anzahl der vorherigen Therapiezyklen**		1,09 (± 0,82)	1,29 (± 1,00)	0,359
<u>Serologische Daten</u>				
TSH (0,4-4,9 mU/L)***		0,01 (0,01;0,01)	0,01 (0,01;0,01)	0,536
fT3 (1,7-3,7 pg/ml)**		9,7 (± 7,0)	8,9 (± 6,2)	0,640
fT4 [0,7-1,5 ng/ml]**		2,2 (± 0,8)	2,0 (± 0,6)	0,457
TRAK (<1,8 IU/L)***		6 (3,2;19)	6,4 (4,4;17,1)	0,660
TPO-AK (<6 IU/ml)***		330 (21;868)	190 (3;760)	0,772
Tg-AK (<4,1 IU/ml)***		5,4 (1,7;45,3)	8,1 (2,2;45,9)	0,647
Thyreoglobulin***		86,25 (10,2;196,75)	66,7 (12,83;366,75)	1,000
Leukozyten (3,5-10/nl)**		6,2 (± 2,1)	6,6 (± 3,1)	0,601
GOT (5-31 U/l)***		23 (18;29)	22 (19;30)	0,846
GPT (≤35 U/l)***		24 (16;37)	23,0 (14;36)	0,481
gammaGT (9-36 U/l)***		27 (15;41)	20 (13;30)	0,353
ALP (40-490 U/L)***		92 (74;110)	76 (56;95)	0,021
Bilirubin (0,2-1,2 mg/dl)***		0,73 (0,52;1,07)	0,6 (0,49;0,85)	0,117
Selen (µg/l)**		114,97 (± 29,3)	109,21 (± 24,8)	0,384

	Anzahl Patient en	Placebo	Selen	P- Wert
Selenoprotein P (mg/L)**		3,7 (± 1,1)	3,8 (± 0,8)	0,828
Methimazol Dosierung (mg)***		10 (5;20)	10 (5;10)	0,822

* Anzahl Patienten [N] (%) P-Wert mit Chi Quadrat Test

** Mittelwert (± Standardabweichung) P-Wert mit 2-seitigem unverbundenem T-Test

*** Median (25.;75 Perzentile); P-Wert mit Mann Whitney U-Test

****Anzahl Patienten [N] (%) P-Wert mit exaktem Fischer-Test

°Anzahl Patienten ohne Angabe bedeutet, dass das gesamte Kollektiv ausgewertet wurde

4.1.2 Wirksamkeit der Therapie mit MZ versus MZ und Selen

Zur Untersuchung der Wirksamkeit der Therapien der SEBA-Studie wurde die Rate an Patienten mit Therapieresponse erhoben. Ausgewertet wurden alle Patienten, von denen zur Woche 24 Daten erhoben werden konnten. Tabelle 10 zeigt, dass in beiden Patientengruppen eine fast identische Anzahl an Patienten als Responder beurteilt worden waren.

Patienten, die in Woche 24 als Responder beurteilt worden waren, konnten bis zur Woche 36 in der Remission bleiben oder ein Rezidiv entwickeln. Auch bezüglich der Anzahl an Patienten die in Remission blieben, konnten (Tabelle 11) keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen gefunden werden.

Tabelle 10: SEBA-Studie: Response und Remissions Raten

	Selen vs. Placebo	OR (95 % CI)
Response (Woche 24)	25/31 vs 27/33	0,926 (0,264-3,247)
Remission (Woche 36)	12/23 vs. 15/27	0,873 (0,286-2,664)

Weiterhin wurden verschiedenen Subgruppen-Analysen vorgenommen. Im Einzelnen wurden nur die weiblichen Patienten, Raucher, Patienten mit EO oder Schilddrüsenknoten, mit einem Diagnosealter von unter 51, mit mehr als einem Therapiezyklus in der Vergangenheit, einer Baseline-Selen-Konzentration von unter 101 µg/l und nur die neudiagnostizierten Patienten untersucht. In keiner der Subgruppen lassen sich Unterschiede in der Anzahl an Responder oder in der Anzahl

an Patienten mit Remission erkennen. Die einzelnen Raten und die Odds Ratios sind in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: SEBA-Studie Response und Remissions Raten von relevanten Subgruppen

Subgruppen	Response (W24) Selen vs. Placebo	OR (95 % CI)	Remission (W36) Selen vs. Placebo	OR (95 % CI)
Frauen	20/24 vs. 22/25	0,682 (0,136-3,425)	10/18 vs. 11/22	1,250 (0,358-4,363)
Raucher	10/14 vs. 11/16	1,136 (0,237-5,464)	6/10 vs. 8/11	0,563 (0,090-3,518)
Patienten mit EO	14/17 vs. 10/15	2,331 (0,450-12,048)	5/13 vs. 4/10	0,938 (0,173-5,070)
Diagnosealter unter 51	18/22 vs. 21/25	0,857 (0,187-3,922)	8/16 vs. 11/21	0,909 (0,247-3,341)
Neudiagnostizierte Patienten	6/6 vs. 7/8	1,859 (1,122-3,067)	4/6 vs. 5/7	0,800 (0,076-8,474)
Mehr als ein Therapiezyklus in der Krankheitsgeschichte	5/7 vs. 7/9	0,714 (0,074-6,944)	1/5 vs. 4/7	0,250 (0,017-3,770)
Schilddrüsenknoten ja	4/4 vs. 2/2	NA	3/4 vs. 0/2	0,333 (0,067-1,652)
Selenkonzentration unter 101 µg/l	10/12 vs. 10/14	2,000 (0,296-13,514)	5/9 vs. 7/10	0,536 (0,081-3,533)

Des Weiteren wurden die TPO-AK- und die TAK-Werte verglichen. Die Rohdaten sind in Tabelle 12 dargelegt, Abbildung 7 und Abbildung 8 zeigen Boxplots der Antikörper der beiden Untersuchungsgruppen im Verlauf der Behandlung.

Tabelle 12: Rohdaten der TPO-AK- und TAK-Werte; getrennt nach Behandlungsgruppe

Messzeitpunkt (Woche)	0	4	12	24	36
TPO-AK (<6 IU/ml); Selengruppe					
Anzahl an Werten (N)	35	33	32	31	29
25. Perzentile	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Median	190	171.0	103.5	95.0	97.0
75. Perzentile	760	761.0	720.5	720.0	487.0
P-Wert°		0.586+	0.407+	0.237+	0.015+
P-Wert°°		0.586+	0.031+	0.026+	0.121+
TPO-AK (<6 IU/ml); Placebogruppe					
Anzahl an Werten (N)	35	34	34	33	32
25. Perzentile	21	14.5	7.5	10.5	8.0
Median	330	310.0	301.0	145.0	97.0
75. Perzentile	868	839.5	857.3	596.0	484.3
P-Wert°		0.465+	0.426+	0.077+	0.042+
P-Wert°°		0.465+	0.158+	0.014+	0.006+
TPO-AK, Vergleich Selengruppe vs. Placebogruppe; P-Wert	0.772++	0.666++	0.582++	0.664++	0.856++
TAK (<4.1 IU/ml); Selengruppe					
Anzahl an Werten (N)	35	33	32	31	29
25. Perzentile	2.2	2.3	1.9	1.6	1.8
Median	8.1	7.0	5.3	4.1	3.9
75. Perzentile	45.9	42.0	66.6	45.5	22.4
P-Wert°		0.381+	0.592+	0.136+	0.036+
P-Wert°°		0.381+	0.957+	0.091+	1.000+
TAK (<4.1 IU/ml); Placebogruppe					
Anzahl an Werten (N)	35	34	34	33	32
25. Perzentile	1.7	1.7	1.6	1.7	1.4
Median	5.4	5.8	4.5	3.3	3.2
75. Perzentile	45.3	41.7	36.6	30.2	31.6
P-Wert°		0.079+	0.035+	0.001+	0.101+
P-Wert°°		0.079+	0.026+	0.027+	0.909+
Selenoprotein P; Vergleich Selengruppe vs. Placebogruppe; P-Wert	0.647++	0.860++	0.807++	0.920++	0.965++

+ gepaarter Wilcoxon Vorzeichenrangtest

++ Mann-Whitney-U-Test

° im Verlauf in Bezug auf Baseline

°° Im Verlauf in Bezug zur Vorvisite

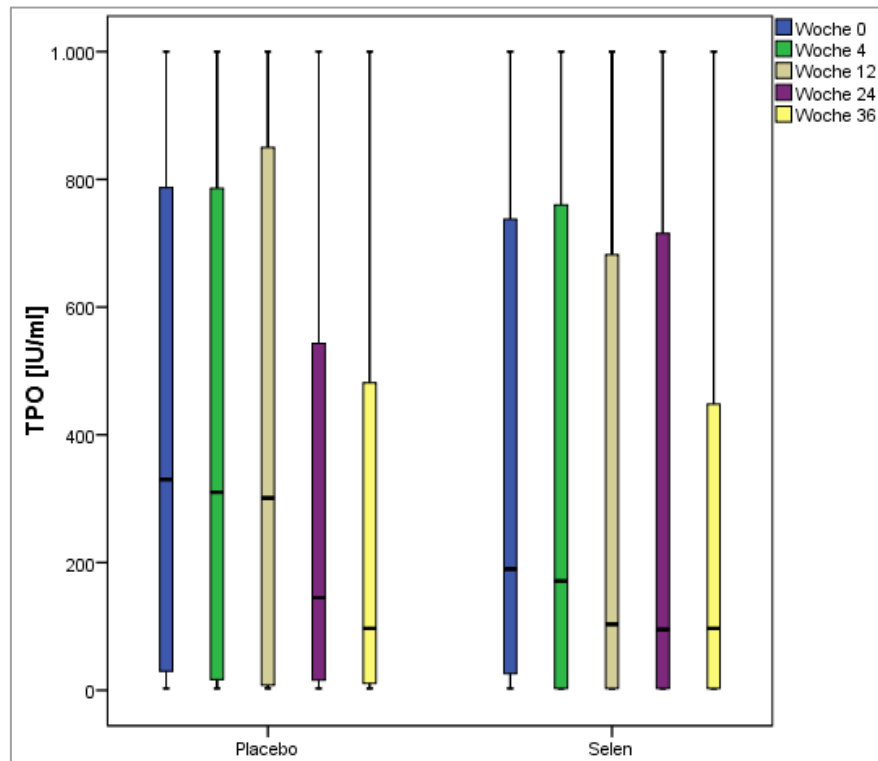


Abbildung 7: Boxplots der Serumkonzentrationen der TPO-AK im zeitlichen Verlauf, getrennt nach Behandlungsgruppe

Die Abbildung zeigt die Boxplots der Serumkonzentrationen der TPO-AK zu den Messzeitpunkten Woche 0/4/12/24 und 36, getrennt nach Behandlungsgruppe. Der obere Normwert bei 5.0 IU/ml ist eingezeichnet. In beiden Behandlungsgruppen sinken die Mediane im zeitlichen Verlauf.

Für die TPO-AK ist ein signifikanter Unterschied im Vergleich von Woche 0 und Woche 36 in beiden Behandlungsgruppen (P-Wert unter Selen: 0,015; unter Placebo: 0,042; Wilcoxon Vorzeichenrangtest) messbar. Ebenso ist der Unterschied im Verlauf zwischen Woche 12 und Woche 36 in der Placebogruppe (Woche 12-24 P-Wert: 0,014 und Woche 24-36 P-Wert: 0,006; Wilcoxon Vorzeichenrangtest) und im Verlauf zwischen Woche 4 und 24 in der Selengruppe (Woche 4-12 P-Wert: 0,031; Woche 12-24 P-Wert: 0,026; Wilcoxon Vorzeichenrangtest) signifikant. Alle weiteren P-Werte, sowohl im Vergleich zur Baseline als auch im Vergleich zur Vorwoche in beiden Behandlungsgruppen, liegen zwischen 0,077 und 0,586 (Wilcoxon Vorzeichenrangtest) und sind damit nicht signifikant unterschiedlich. Beim Vergleich der beiden Behandlungsgruppen zum gleichen Zeitpunkt liegen die P-Werte zwischen 0,582 und 0,856 (Mann Whitney U-Test), es lässt sich somit kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen berechnen.

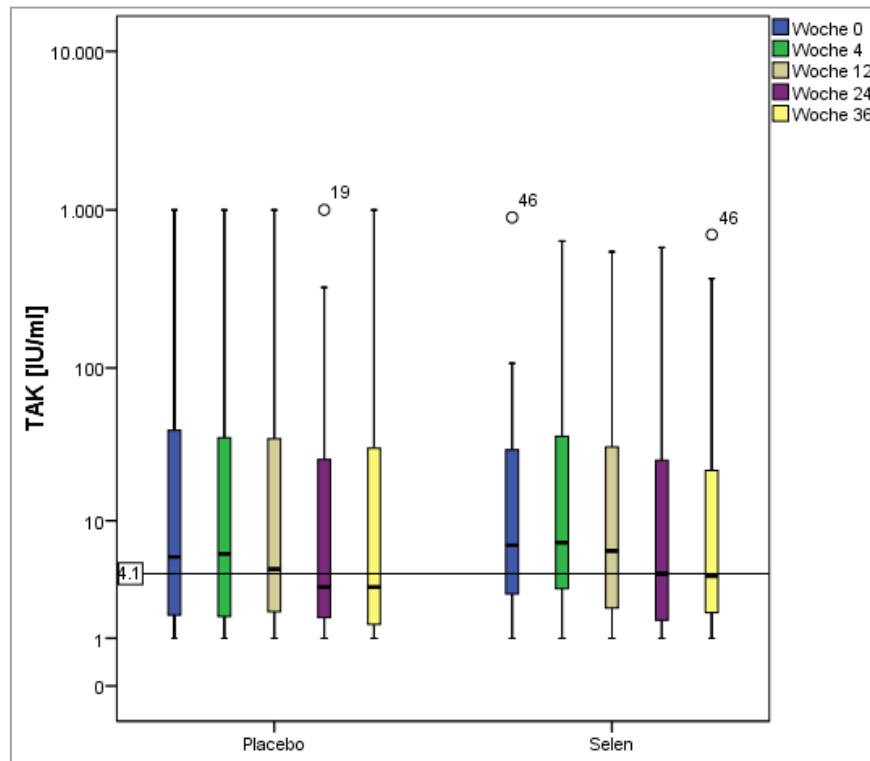


Abbildung 8: Boxplots der Serumkonzentrationen der TAK im zeitlichen Verlauf, getrennt nach Behandlungsgruppe

In der Abbildung sind die Serumkonzentrationen der TAK als Boxplots für beide Behandlungsgruppen zu den Messzeitpunkten Woche 0/4/12/24 und 36 dargestellt. Der obere Normwert bei 4.1 IU/ml ist eingezeichnet. Die Mediane sinken in beiden Behandlungsgruppen im zeitlichen Verlauf.

Bei der Auswertung der TAK-Werte fand sich in der Placebogruppe im Vergleich zur Baseline bei Woche 12 (P-Wert 0,035; Wilcoxon Vorzeichenrangtest) und Woche 24 (P-Wert 0,001; Wilcoxon Vorzeichenrangtest) ein signifikanter Unterschied. Auch im Verlauf war der P-Wert zwischen Woche 4 und Woche 12 und zwischen Woche 12 und Woche 24 (0,026 bzw. 0,027; Wilcoxon Vorzeichenrangtest) unter 0,05, die Messreihen sind also signifikant abgefallen. Weitere signifikante Unterschiede ließen sich weder im Vergleich zur Baseline noch im Verlauf berechnen (P-Werte zwischen 0,079 und 0,909; Wilcoxon Vorzeichenrangtest). In der Selengruppe ist die Woche 36 im Vergleich zur Baseline signifikant niedriger (P-Wert 0,036; Wilcoxon Vorzeichenrangtest). Alle anderen Messwerte sind weder im Verlauf noch im Vergleich zur Baseline signifikant unterschiedlich (P-Werte zwischen 0,091 und 1,000; Wilcoxon Vorzeichenrangtest). Beim Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen zu einem Zeitpunkt waren keine signifikanten Unterschiede messbar (P-Werte zwischen 0,647 und 0,965; Mann Whitney U Test).

4.1.3 Sicherheit der Behandlung mit MZ versus MZ und Selen

Von den 70 randomisierten Patienten wurde von insgesamt 21 (30 %) Patienten kein Adverse Event (AE) berichtet. Hiervon befanden sich neun (43 %) Patienten in der Selengruppe, während 12 (57 %) Patienten Placebo Tabletten erhielten. Bei Insgesamt fünf (7,1 %) Patienten wurden mehr als fünf AEs dokumentiert. Im Einzelnen traten bei zwei Patienten der Placebogruppe je sechs AEs auf, bei je einem Patient der Placebogruppe sieben bzw. acht AEs und bei einem Patienten der Selengruppe wurden 15 AEs dokumentiert. Die beiden Behandlungsgruppen unterscheiden sich damit bezüglich der Anzahl an Patienten, von welchen eine bestimmte Anzahl an AEs dokumentiert wurde, kaum.

Insgesamt wurden in der SEBA-Studie 119 AEs dokumentiert. Hiervon traten 56 (47 %) unter Selen auf und 63 (53 %) wurden von Patienten der Placebogruppe berichtet. Tabelle 13 zeigt alle aufgetretenen AEs, dargestellt als *Preferred Terms* und geordnet nach System Organ Class.

Tabelle 13: Preferred Terms der berichteten AEs in der SEBA-Studie, geordnet nach System Organ Class

System Organ Class	Anzahl an Events	Preferred Terms.
Cardiac Disorders	4	arrhythmia, angina pectoris, palpitations, atrial fibrillation
Eye Disorders	19	dry eye (4x); lacrimation increased (4x); abnormal sensation in eye (3x); visual acuity reduced (2x); eye pain (2x); optic neuropathy (2x); diplopia; eye disorder
Gastrointestinal Disorders	21	abdominal discomfort (5x), constipation (5x), diarrhoea (5x), nausea (3x), abdominal pain upper (2x), frequent bowel movements
General Disorders and Administration Site Conditions	16	feeling cold (7x), general physical health deterioration (4x), performance status decreased, temperature intolerance, fatigue, pain, feeling hot
Immune System Disorders	1	seasonal allergy
Infections and Infestations	10	nasopharyngitis (4x), pharyngitis (2x), otitis media, eye infection, Influenza, bronchitis
Injury, Poisoning and Procedural Complications	3	accident, road traffic accident, ankle fracture
Investigations	1	weight decreased
Metabolism and Nutrition Disorders	1	Hyperglycemia
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	10	back pain (5x), myalgia, neck pain, arthralgia, pain in extremity, sjogren's syndrome
Nervous System Disorders	6	tremor (2x), migraine (2x), dizziness, headache

System Organ Class	Anzahl an Events	Preferred Terms
Psychiatric Disorders	10	restlessness (3x), nervousness (2x), initial insomnia (2x), insomnia, agitation, sleep disorder
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	13	hyperhidrosis (5x), pruritus (4x)*, alopecia (2x), neurodermatitis, rash
Surgical and Medical Procedures	4	eyelid operation, breast operation, haemorrhoid operation, anoplasty

* mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkung

Die Zahlen in Klammern geben die Häufigkeit des Events an. Keine Angabe einer Häufigkeit bedeutet, dass das Event einmal aufgetreten ist

In Abbildung 9 ist die Anzahl an AEs in den beiden Behandlungsgruppen, sortiert nach MedDRA *System Organ Class* (SOC) dargestellt. AEs sind vor allem in den SOCs *Eye disorders*, *Gastrointestinal Disorders*, *General Disorders and Administration Site Conditions* und *Skin and Subcutaneous Tissue Disorders* aufgetreten. Hier wurden jeweils mehr als zehn (8,4 %) AEs dokumentiert. Größere Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen sind nicht zu sehen.

Bei einem (0,8 %) AE (pruritus) konnte keine alternative Erklärung gefunden werden. Dieses Ereignis wurde deshalb unter verblindeten Bedingungen mit einem möglichen Kausalzusammenhang zur Einnahme der Studienmedikation bewertet. Die Entblindung zum Ende der Studie ergab, dass dieser Patient Placebo Tabletten erhalten hatte. Im Zuge der SEBA-Studie trat also keine unerwünschte Arzneimittelwirkung auf.

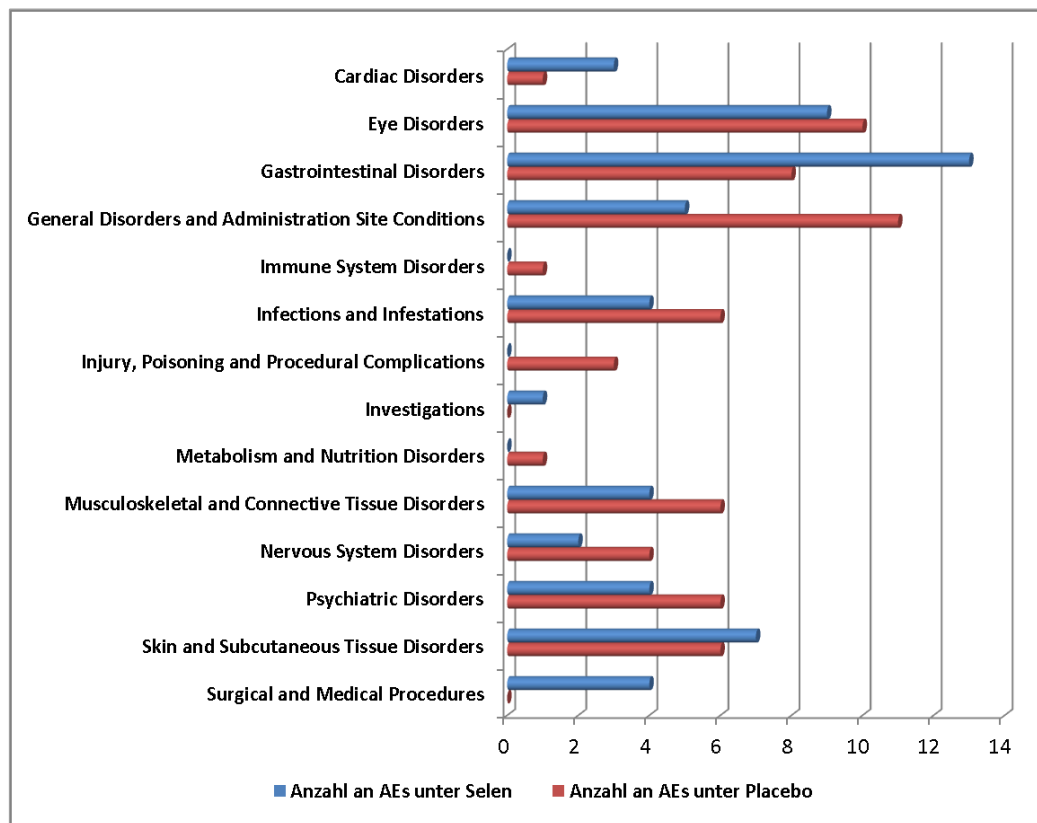


Abbildung 9: Anzahl an AEs unter Placebo bzw. Selen sortiert nach SOC

Das Balkendiagramm zeigt die Anzahl von AEs, getrennt für beide Behandlungsgruppen und aufgeteilt nach Zugehörigkeit zur jeweiligen SOC.

Insgesamt wurden zehn AEs als schwerwiegend (SAE) beurteilt, davon drei (riding accident, hyperglycaemia, ankle fracture) unter Placebo und sieben (Optic neuropathy (2x), eyelid operation, breast operation, tachyarrhythmia absoluta, haemorrhoid operation, anoplasty) unter Selengabe. Bei keinem der SAEs wurde ein möglicher positiver Kausalzusammenhang zur Einnahme der Studienmedikation gesehen.

Bezüglich der Schwere der AEs wurden 104 (87,4 %) als mild, neun (7,6 %) AEs als moderat und sechs (5,0 %) AEs als schwer beurteilt. Abbildung 10 zeigt die Anzahl an AEs, die in jeder Behandlungsgruppe als moderat oder schwer beurteilt wurden, geordnet nach System Organ Class. Keines dieser AEs wurde mit einem möglichen Kausalzusammenhang zur Einnahme der Studienmedikation beurteilt.

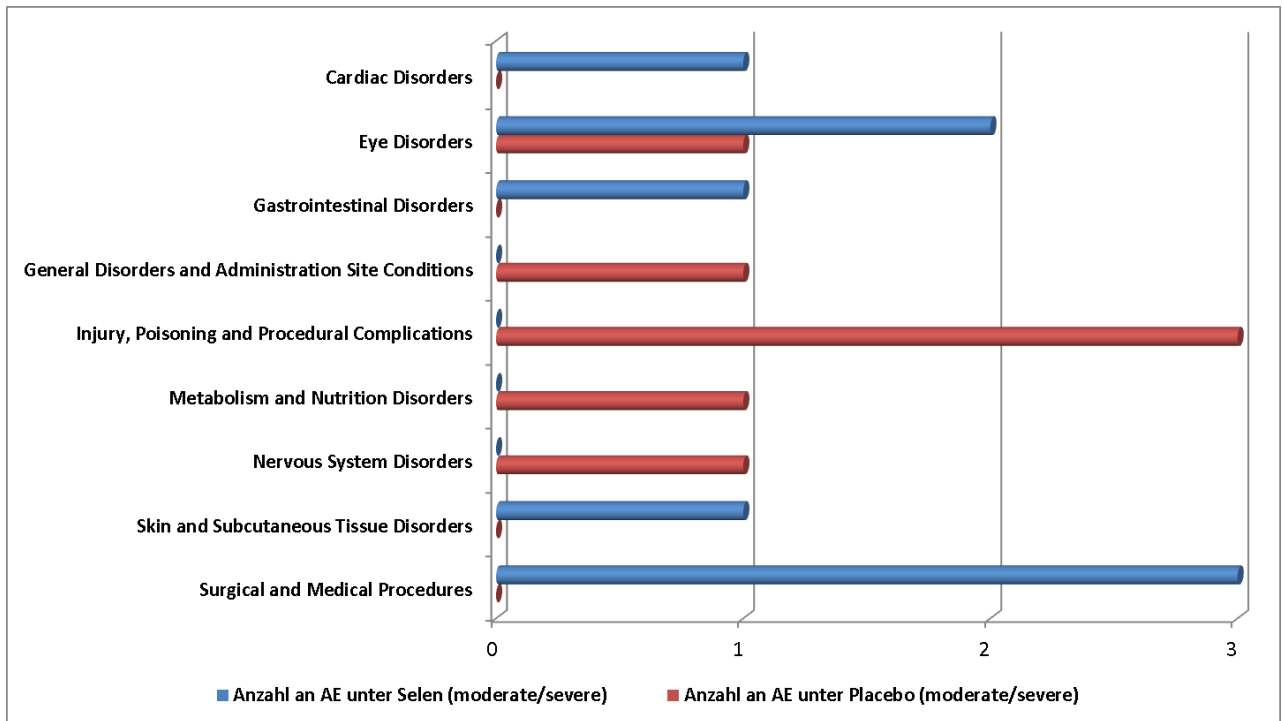


Abbildung 10: Anzahl an moderaten oder schweren AEs unter Placebo bzw. Selen sortiert nach SOC

Das Balkendiagramm zeigt die Anzahl der moderaten und schweren Ereignisse in den einzelnen SOC's getrennt nach Behandlungsgruppe.

4.2 MINGO-Studie

4.2.1 Patientenkollektiv MINGO-Studie

Für die MINGO-Studie wurden insgesamt 164 Patienten in vier Studienzentren gescreent. Alle Patienten wurden zwischen dem 17.11.2009 (first patient first visit) und dem 25.11.2014 (last patient first visit) in die Studie eingeschlossen. Im Mainzer Studienzentrum wurden 116 (70,7 %) Patienten, in Essen 21 (12,8 %), in Mailand 16 (9,8 %) und in Pisa 11 (6,7 %) Patienten in die Studie aufgenommen. Insgesamt 130 (79,3 %) Patienten schlossen die Studien einschließlich der Follow-up Phase ab. Von den Mainzer Patienten konnten 94 (81,0 %), von den Essenern 17 (80,9 %), im Studienzentrum in Pisa 10 (90,9 %) und im Mailänder Studienzentrum 9 (56,3 %) Patienten komplett ausgewertet werden. In Tabelle 14 sind die Anzahl an randomisierten Patienten pro Studienzentrum im Verlauf dargestellt.

Tabelle 14: MINGO-Studie: Anzahl an Patienten getrennt nach Studienzentrum im zeitlichen Verlauf

		Mainz (N=116)		Essen (N=21)		Pisa (N=11)		Mailand (N=16)		Gesamt (N=164)	
		MPA +MP	MP	MPA +MP	MP	MPA +MP	MP	MPA +MP	MP	MPA +MP	MP
Anzahl an Patienten, die	randomisiert wurden	58	58	11	10	6	5	8	8	83	81
	zu Woche 6 erschienen sind	56	52	11	10	6	5	4	6	77	73
	zu Woche 12 erschienen sind	55	50	11	10	6	5	4	6	76	71
	zu Woche 24 erschienen sind	50	48	10	9	6	5	4	6	70	68
	zu Woche 36, erschienen sind	48	46	9	8	6	4	3	6	66	64

Bei insgesamt 14 (8,5 %) Patienten konnten die Daten nach sechs Wochen Studienteilnahme nicht erhoben werden, 20 (12,2 %) weitere Patienten brachen im weiteren Verlauf die Studienteilnahme aus unterschiedlichen Gründen ab. Insgesamt 11 (6,7 %) Patienten mussten aufgrund einer Befundverschlechterung die Teilnahme an der klinischen Studie vorzeitig beenden. Abbildung 11 zeigt den Rekrutierungsbaum sowie die Gründe für das vorzeitige Ausscheiden der Patienten aus der Studie.

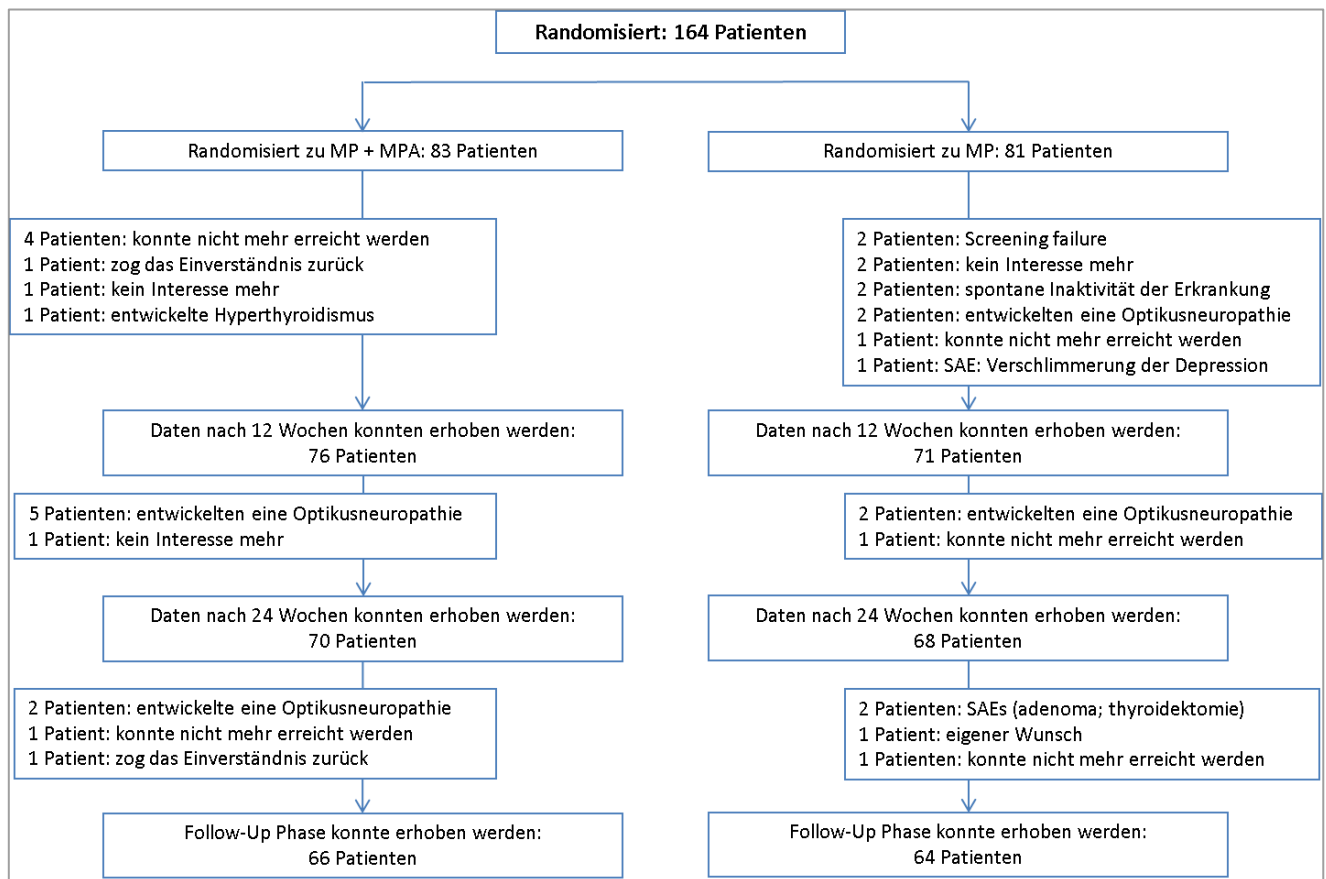


Abbildung 11: CONSORT Statement der MINGO-Studie

In der Abbildung ist die Anzahl an Patienten, die sich zu den Visiten Woche 0/12/24 und 36 vorstellten, dargestellt. Bei den Patienten, die die Studienteilnahme vorzeitig beendet haben, ist der Grund für den Studienabbruch angegeben.

125 (76,2 %) Patienten waren weiblich und 39 (23,8 %) männlich, das Durchschnittsalter betrug 52 (min. 23; max. 75) Jahre.

Tabelle 15 listet die Baseline-Daten der Patienten auf und zeigt, dass durch die Randomisierung zwei gleiche Gruppen entstanden sind. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurden nur für die TSH-Werte, einen Augenparameter und bei zwei Fragen des QoL Fragebogen gefunden. Bei allen anderen Parametern ist kein signifikanter Unterschied der beiden Behandlungsgruppen in den Ausgangsdaten zu sehen.

Tabelle 15: Demographische Daten der MINGO Studie

	Anzahl Pat. °	MP (N=81)	MP+MPA (N=83)	p- Wert
Weiblich ja*	125 (76,2 %)	64 (79 %)	61 (73,5 %)	0,407
Alter [Jahren]**		50,6 (± 10,0)	52,1 (± 10,1)	0,362
Zeit seit Diagnose MB [Monate]***		15 (5;48)	13,5 (6,25;42)	0,942
Zeit seit Diagnose EO [Monate]***		8.5 (4;18)	9 (5;19,5)	0,936
Größe [m]**		1,686 (± 0,085)	1,679 (± 0,089)	0,646
Gewicht [kg]**		73,6 (± 17,9)	72,6 (± 14,8)	0,721
Blutdruck (mmHg)**				
Systolisch		123,6 (± 13,8)	128,1 (± 17,2)	0,074
Diastolisch		79,8 (± 8,7)	82,3 (± 10,9)	0,116
Menopause ja*	83 (50,6 %)	41 (50,6 %)	42 (50,6 %)	0,747
Rauchstatus*				0,301
Aktuell Raucher	85 (51,8 %)	41 (50,6 %)	44 (53,0 %)	
Noch nie geraucht	37 (22,6 %)	22 (27,2 %)	15 (18,1 %)	
Passiver Raucher	1 (0,6 %)	0	1 (1,2 %)	
Ehemaliger Raucher	37 (22,6 %)	15 (18,5 %)	22 (26,5 %)	
Packyears, wenn Raucher***	85 (51,8 %)	16 (7;30)	19 (11,5;26,25)	0,905
Anzahl Zigaretten pro Tag, wenn Raucher [N]***	85 (51,8 %)	10 (5;15)	10 (8;20)	0,165
Wenn ehemaliger Raucher, seit wann [Monate]***	36 (21,9 %)	17,5 (4;54,75)	18 (2,75;62,75)	0,737
Anzahl Begleiterkrankungen [N]**		1,9 (± 1,6)	2,1 (± 1,8)	0,642
Anzahl Begleitmedikationen [N]**		2,49 (± 1,924)	1,93 (±1,917)	0,156
Schilddrüsen Erkrankung****	160 (97,6 %)			0,158
Morbus Basedow		72 (88,9 %)	77 (93,8 %)	
Primäre Hyperthyreose		1 (1,2 %)	0	
Hashimoto		1 (1,2 %)	4 (4,8 %)	
Komb. Autoimmunopathie		0	0	
Keine Erkrankung		4 (4,9 %)	1 (1,2 %)	
Relapse Ja****	156 (95,1 %)			0,591
Nein		64 (79,0 %)	67 (80,7 %)	
Nach Medikamentengabe		6 (7,4 %)	9 (10,8 %)	
Nach Radioiod		3 (3,7 %)	1 (1,2 %)	
Nach Thyroidektomie		2 (2,5 %)	4 (4,8 %)	
Thyreostatika ja*	88 (53,7 %)	44 (54,3 %)	44 (53,0 %)	0,584
Radioiod Vorbehandlung ja*	31 (18,9 %)	16 (19,7 %)	15 (18,1 %)	0,685
Thyroidektomie ja*	42 (25,6 %)	18 (22,2 %)	24 (28,9 %)	0,473
Sichtbare Schilddrüse ja*	12 (7,3 %)	7 (8,6 %)	5 (6,0 %)	0,490
Dermopathie ja*	1 (0,6 %)	1 (1,2 %)	0	0,307

	Anzahl Pat. °	MP (N=81)	MP+MPA (N=83)	p- Wert
Schilddrüsenmedikation****	125 (67,2 %)			0,290
Carbimazol (CZ)		9 (11,1 %)	11 (13,3 %)	
Dosierung CZ [mg]**		13,8 (± 8,9)	12,1 (± 7,7)	0,647
Methimazol (MZ)		23 (28,4 %)	23 (27,7 %)	
Dosierung MZ [mg]**		8,91 (± 6,4)	7,6 (± 4,0)	0,414
PTU		1 (1,2 %)	0	
Dosierung PTU [mg]**		150	NA	NA
T4		33 (40,7 %)	28 (33,7 %)	
Dosierung T4 [µg]**		113,93 (± 42,43)	117,82 (± 52,09)	0,749
T3+T4		1 (1,2 %)	7 (8,4 %)	
Keine Medikation		11 (13,6 %)	12 (14,5 %)	
Dauer der Therapie [Monaten]***	118 (71,9 %)	6,0 (3,16)	5,5 (2,25;15)	0,650
Serologische Daten				
fT4 [0,7-1,5 ng/ml]**		1,31 (± 1,39)	1,31 (± 1,51)	0,993
fT3 [1,7-3,7 pg/ml]**		3,27 (± 0,99)	3,06 (± 0,73)	0,134
TSH [0,4-4,9 mU/L]***		0,32 (0,02;0,95)	0,72 (0,09;1,83)	0,020
TRAK [<1,8 IU/L]***		8,9 (2,35;18,2)	7,2 (2,35;14,1)	0,408
Leukozyten [3,5-10/nl]**		7,226 (± 1,734)	7,875 (± 2,531)	0,065
Neutrophile Granulozyten [%]**		60,66 (± 8,716)	61,88 (± 9,963)	0,422
Lymphozyten [%]**		28,7 (± 7,9)	28,1 (± 7,9)	0,626
Monozyten [%]**		6,157 (± 1,823)	5,735 (± 1,585)	0,129
Eosinophile Granulozyten [%]**		2,607 (± 1,991)	2,518 (± 1,968)	0,783
Basophile Granulozyten [%]**		0,591 (± 0,401)	0,664 (± 0,819)	0,490
AST***		22,0 (17,0;27,0)	20,0 (17,0;24,0)	0,123
ALT ***		22,0 (16,5;31,0)	21,0 (16,0;30,0)	0,526
Gamma GT [9-36 U/l]***		19 (13;28,75)	22 (14;31,75)	0,308
Alkalische Phosphatase [40-490 U/L]***		83,0 (68,5;100,5)	83,0 (65,0;116,0)	0,659
Augenbefunde				
Schmerzen im oder hinter dem Augapfel ja OD*	101 (61,6 %)	51 (62,96 %)	50 (60,2 %)	0,632
Schmerzen im oder hinter dem Augapfel ja OS*	104 (63,4%)	55 (67,9%)	49 (59,0%)	0,184
Schmerzen bei Augenbewegungen ja OD*	84 (51,2%)	42 (51,85%)	42 (50,6%)	0,801
Schmerzen bei Augenbewegungen ja OS*	83 (50,6%)	44 (54,3%)	39 (47,0%)	0,297
Verstärktes Augentränen ja*	128 (75,0%)	59 (72,8%)	69 (83,1%)	0,129
Photophobie ja*	132 (80,5%)	61 (75,3%)	71 (85,5%)	0,153
Fremdkörpergefühl im Auge ja*	113 (68,9%)	56 (69,1%)	57 (68,7%)	0,743
Doppelbilder ja*	108 (65,9%)	52 (64,2%)	56 (67,5%)	0,739
Gorman Score*				0,874
Keine Doppelbilder	52	26 (32,1%)	26 (31,3%)	
Intermittierend	39	20 (24,7%)	19 (22,9%)	
Inkonstant	46	23 (28,4%)	23 (27,7%)	
Konstant	22	9 (11,1%)	13 (15,7%)	
Verschwommenes Sehen ja*	96 (58,5%)	45 (55,6%)	51 (61,4%)	0,497
Sehstärke OD [Snellen Line]**		0,878 (± 0,161)	0,823 (± 0,237)	0,089

	Anzahl Pat. °	MP (N=81)	MP+MPA (N=83)	p- Wert
Sehstärke OS [Snellen Line]**		0,872 (±0,173)	0,839 (± 0,191)	0,260
Farbsehen OD normal*	59 (36,0 %)	29 (35,8 %)	30 (36,1 %)	0,621
Farbsehen OS normal*	59 (36,0 %)	29 (35,8 %)	30 (36,1 %)	0,621
Schwellung des Augenlids OD*				0,216
Nicht vorhanden	13 (7,9 %)	10 (12,3 %)	3 (3,6 %)	
Mild	66 (40,2 %)	30 (37,0 %)	36 (43,4 %)	
Moderat	63 (38,4 %)	30 (37,0 %)	33 (39,8 %)	
Schwer	17 (10,4 %)	8 (9,9 %)	9 (10,8 %)	
Schwellung des Augenlids OS*				0,091
Nicht vorhanden	12 (7,3 %)	10 (12,3 %)	2 (2,4 %)	
Mild	65 (39,6 %)	29 (35,8 %)	36 (43,4 %)	
Moderat	65 (39,6 %)	30 (37,0 %)	35 (42,2 %)	
Schwer	17 (10,4 %)	9 (11,1 %)	8 (9,6 %)	
Rötung des Augenlids OD*	53 (32,3 %)	25 (30,9 %)	28 (33,7 %)	0,736
Rötung des Augenlids OS*	55 (33,5 %)	27 (33,3 %)	28 (33,7 %)	0,995
Rötung Konjunktiva OD*				0,239
Nicht vorhanden	32 (19,5 %)	12 (14,8 %)	20 (24,1 %)	
Mild	70 (42,7 %)	34 (42,0 %)	36 (43,4 %)	
Vorhanden	57 (34,8 %)	32 (39,5 %)	25 (30,1 %)	
Rötung Konjunktiva OS*				0,149
Nicht vorhanden	25 (15,2 %)	8 (9,9 %)	17 (20,5 %)	
Mild	76 (46,3 %)	28 (34,6 %)	38 (45,8 %)	
Vorhanden	58 (35,4 %)	32 (39,5 %)	26 (31,3 %)	
Chemose OD ja*	46 (28,0 %)	21 (25,9 %)	25 (30,1 %)	0,584
Chemose OS ja*	40 (24,4 %)	18 (22,2 %)	22 (26,5 %)	0,553
Schwellung Caruncel oder Plica vorhanden OD ja*	28 (17,1 %)	16 (19,8%)	12 (14,5 %)	0,346
Schwellung Caruncel oder Plica vorhanden OS ja*	27 (16,5 %)	16 (19,8 %)	11 (13,3 %)	0,244
Short CAS OD**		3,69 (± 1,262)	3,65 (± 1,051)	0,837
Short CAS OS**		3,82 (± 1,114)	3,60 (± 0,983)	0,197
Proptose OD [mm]***		21,75 (19;24)	22 (19;24)	0,898
Proptose OS [mm]***		21,0 (19;24)	21,0 (19;24)	0,652
Lidspaltenweite OD [mm]**		11,48 (± 2,418)	10,95 (± 2,162)	0,147
Lidspaltenweite OS [mm]**		11,67 (± 2,313)	11,04 (± 2,380)	0,096
Oberlidretraktion OD [mm]**		0,739 (± 1,042)	0,707 (± 0,979)	0,855
Oberlidretraktion OS [mm]**		0,731 (± 0,955)	0,686 (± 0,978)	0,783
Untерlidretraktion OD [mm]**		0,604 (± 0,931)	0,414 (± 0,691)	0,176
Untерlidretraktion OS [mm]**		0,552 (± 0,866)	0,428 (± 0,708)	0,361
Lagophthalmus OD ja*	36 (21,9 %)	19 (23,5 %)	17 (20,5 %)	0,581
Lagophthalmus OS ja*	36 (21,9 %)	16 (19,8 %)	20 (24,1 %)	0,558
RAPD vorhanden OD ja*	0	0	0	1,0
RAPD vorhanden OS ja*	1 (0,6 %)	0	1 (1,2 %)	1,0
Keratopathie OD ja*	25 (15,2 %)	14 (17,3 %)	11 (13,3 %)	0,470
Keratopathie OS ja*	30 (18,3 %)	16 (19,8 %)	14 (16,9 %)	0,625
Katarakt OD ja*	14 (8,5 %)	5 (6,2 %)	9 (10,8 %)	0,284
Katarakt OS ja*	14 (8,5 %)	5 (6,2 %)	9 (10,8 %)	0,284
Disc OD****				0,497
Normal	155 (94,5 %)	77 (95,0 %)	78 (94,0 %)	
Atropisch	2 (1,2 %)	0	2 (2,4 %)	
Geschwollen	1 (0,6 %)	1 (1,2 %)	0	

	Anzahl Pat. °	MP (N=81)	MP+MPA (N=83)	p- Wert
Disc OS****				0,497
Normal	155 (94,5 %)	77 (95,0 %)	78 (94,0 %)	
Atropisch	2 (1,2 %)	0	2 (2,4 %)	
Geschwollen	1 (0,6 %)	1 (1,2 %)	0	
Choroidal Falten vorhanden OD*	0	0	0	1,0
Choroidal Falten vorhanden OS*	0	0	0	1,0
Augeninnendruck Blick geradeaus OD [mmHg]**		17,12 (± 3,240)	17,24 (± 3,221)	0,826
Augeninnendruck Blick geradeaus OS [mmHg]**		17,32 (± 3,484)	17,28 (± 3,156)	0,949
Augeninnendruck Blick nachoben OD [mmHg]**		19,71 (± 4,491)	20,54 (± 3,884)	0,321
Augeninnendruck Blick nachoben OS [mmHg]**		20,10 (± 4,155)	20,57 (± 3,844)	0,551
Abnormale Kopfhaltung ja*	20 (12,2 %)	9 (11,1 %)	11 (13,3 %)	0,654
Orthotropie ja*	117 (71,3 %)	58 (71,6 %)	59 (71,1 %)	0,689
Exothropie****				0,617
Keine	139 (84,8 %)	68 (84,0 %)	71 (85,5 %)	
Rechts	6 (3,7 %)	2 (2,5 %)	4 (4,8 %)	
Links	8 (4,9 %)	0	1 (1,2 %)	
Beides	1 (0,6 %)	1 (1,2 %)	0	
Esothropie****				0,045
Keine	133 (81,1 %)	68 (84,0 %)	71 (85,5 %)	
Rechts	6 (3,7 %)	2 (2,5 %)	4 (4,8 %)	
Links	1 (0,6 %)	0	1 (1,2 %)	
Beides	0	0	0	
Hypothropie****				0,098
Keine	128 (78,0 %)	64 (79,0 %)	64 (77,1 %)	
Rechts	11 (6,7 %)	2 (2,5 %)	9 (10,8 %)	
Links	8 (4,9 %)	5 (6,2 %)	3 (3,6 %)	
Beides	0	0	0	
Hyperthropie****				0,610
Keine	144 (87,8%)	69 (85,2 %)	75 (90,4 %)	
Rechts	3 (1,8%)	2 (2,5 %)	1 (1,2 %)	
Links	0	0	0	
Beides	0	0	0	
Binokulare Vision ja*	117 (71,3 %)	57 (70,4 %)	60 (72,3 %)	0,769
Adduction OD [°]**		43,5 (± 8,1)	44,0 (± 7,4)	0,713
Adduction OS [°]**		44,3 (± 7,5)	44,9 (± 6,4)	0,584
Abduction OD [°]**		41,9 (± 7,9)	42,0 (± 7,6)	0,958
Abduction OS [°]**		39,9 (± 9,5)	41,7 (± 7,9)	0,197
Elevation OD [°]**		34,6 (± 15,0)	32,7 (± 17,1)	0,456
Elevation OS [°]**		33,8 (± 14,7)	32,3 (± 16,4)	0,569
Depression OD [°]**		48,2 (± 7,3)	47,0 (± 8,9)	0,366
Depression OS [°]**		46,9 (± 9,0)	47,6 (± 7,3)	0,607
NOSPECS 1 OD**		1,5 (± 1,3)	1,4 (± 1,2)	0,569
NOSPECS 2 OD**		2,2 (± 0,8)	2,2 (± 0,8)	0,714
NOSPECS 3 OD**		0,9 (± 0,9)	0,9 (± 0,8)	0,899
NOSPECS 4 OD**		1,2 (± 1,0)	1,3 (± 1,1)	0,556
NOSPECS 5 OD**		0,2 (± 0,4)	0,1 (± 0,3)	0,339
NOSPECS 6 OD**		0,01 (± 0,1)	0,04 (± 0,3)	0,544

	Anzahl Pat. °	MP (N=81)	MP+MPA (N=83)	p- Wert
NOSPECS 1 OS**		1,5 (± 1,3)	1,4 (± 1,3)	0,412
NOSPECS 2 OS**		2,3 (± 0,7)	2,2 (± 0,7)	0,669
NOSPECS 3 OS**		1,0 (± 0,9)	0,9 (± 0,9)	0,877
NOSPECS 4 OS**		1,2 (± 1,0)	1,3 (± 1,1)	0,532
NOSPECS 5 OS**		0,2 (± 0,4)	0,2 (± 0,4)	0,476
NOSPECS 6 OS**		0,01 (± 0,1)	0,01 (± 0,1)	0,979
Total eye score OD**		5,7 (± 2,6)	5,6 (± 2,4)	0,756
Total eye score OS**		5,9 (± 2,5)	5,7 (± 2,3)	0,546
Quality of Life				
Radfahren**		2,4 (± 0,7)	2,3 (± 0,8)	0,431
Autofahren**		2,2 (± 0,8)	2,0 (± 0,7)	0,047
Sich im Haus bewegen**		2,7 (± 0,5)	2,6 (± 0,5)	0,151
Draußen Spaziergehen**		2,5 (± 0,6)	2,4 (± 0,7)	0,133
Lesen**		2,1 (± 0,7)	1,9 (± 0,7)	0,096
Fernsehen**		2,1 (± 0,7)	2,1 (± 0,7)	0,697
Hobby**		2,5 (± 0,7)	2,3 (± 0,7)	0,348
Gehindert fühlen?**		2,5 (± 0,7)	2,4 (± 0,7)	0,304
Äußeres geändert?**		1,4 (± 0,7)	1,2 (± 0,5)	0,013
Angestarrt werden?**		2,1 (± 0,8)	2,1 (± 0,8)	0,545
Leute reagieren unfreundlich?**		2,6 (± 0,6)	2,6 (± 0,6)	0,762
Einfluss auf Selbstvertrauen?**		2,1 (± 0,8)	2,1 (± 0,8)	0,707
Sozial isoliert?**		2,8 (± 0,5)	2,9 (± 0,3)	0,301
Einfluß beim Schließen von Freundschaften?**		2,5 (± 0,7)	2,6 (± 0,6)	0,414
Weniger häufig auf Photos?**		2,4 (± 0,9)	2,4 (± 0,9)	0,799
Veränderungen Ihres Äußeren kaschieren?**		2,1 (± 0,8)	2,2 (± 0,8)	0,737

* Anzahl Patienten [N] (%) P-Wert mit Chi Quadrat Test

** Mittelwert (± Standardabweichung) P-Wert mit 2-seitigem unverbundenem T-Test

*** Median (25.;75 Perzentile); P-Wert mit Mann Whitney U-Test

****Anzahl Patienten [N] (%) P-Wert mit exaktem Fischer-Test

°Anzahl Patienten ohne Angabe bedeutet, dass das gesamte Kollektiv ausgewertet wurde

Ebenso wurden die Ausgangswerte der unterschiedlichen Behandlungsgruppen in den beiden deutschen und den beide italienischen Zentren ausgewertet. Eine zentrumsspezifische Tabelle aller erhobenen Ausgangswerte ist dieser Arbeit im Anhang 1 angehängt. In allen vier Studienzentren sind durch die Randomisierung jeweils zwei gleiche Ausgangsgruppen mit nur vereinzelt signifikanten Unterschieden entstanden. Im Folgenden sind die Parameter aufgeführt, bei denen signifikante Unterschiede der Ausgangsdaten messbar waren:

Studienzentrum Mainz:

- Lidspaltenweite des linken Auges
- Esothropie
- Abduction des linken Auges
- eine Frage des Quality of Life Fragebogens

Studienzentrum Essen:

- diastolischer Blutdruck
- Anzahl an Begleitmedikationen
- Anzahl an Patienten mit Radiojodtherapie in der Vorbehandlung
- Augeninnendruck des linken Auges bei Blick nach oben
- Abduction des rechten Auges

Studienzentrum Pisa:

- Anzahl an Begleiterkrankungen
- Anzahl an Begleitmedikation
- NOSPECs Kriterium 3 des linken Auges
- eine Frage des Quality of Life Fragebogens

Studienzentrum Mailand:

- Ausprägung der Rötung der Konjunktiva des rechten Auges
- Ausprägung der Rötung der Konjunktiva des linken Auges
- Augeninnendruck bei Blick geradeaus des rechten Auges
- Elevation des rechten Auges
- zwei Fragen des Quality of Life Fragebogens

4.2.2 Wirksamkeit der Therapie mit MP versus MP und MPA

Im Zuge der MINGO-Studie wurden eine Reihe an Augenparameter von verblindeten Augenärzten erhoben und jeder einzelne Patient als Responder/non Responder, Patient mit/ohne Rezidiv und mit/ohne Besserung im Follow-up beurteilt. Anhand Tabelle 16 kann man erkennen, dass bezüglich der Responder- und Rezidiv-Rate ein Vorteil der MP+MPA-Behandlung zu sehen ist. Unter additiver MPA Therapie ist die Chance zu den Respondern zu gehören fast 2,1-mal so hoch und die Gefahr ein Rezidiv zu entwickeln ist nur 0,7-mal so groß als unter MP Monotherapie. Bezüglich der Verbesserung im Follow-up ist die Chance 1,5-mal so groß unter MPA Zusatztherapie eine Verbesserung zu erfahren als unter MP Monotherapie. Der Unterschied bezüglich der Responder Raten ist mit einem P-Wert von 0,033 (Chi-Quadrat Test) signifikant. Die P-Werte der Anzahl an Patienten mit Rezidiv bzw. mit Besserung im Follow-up liegen bei 0,613 bzw. 0,370 (Chi-Quadrat Test), die Unterschiede bezüglich der Anzahl an Patienten mit Rezidiv und Besserung im Follow-up und sind damit nicht signifikant.

Tabelle 16: MINGO-Studie: Responder/Rezidiv und Besserung im Follow-Up Raten

	MP+MPA vs. MP	OR (95 % CI)
Response (Woche 24)	52/75 vs. 37/71	2,078 (1,056-4,087)
Rezidiv (Woche 36)	3/52 vs. 3/35	0,653 (0,124-3,439)
Besserung im Follow-up (Woche 36)	13/66 vs. 9/65	1,526 (0,603-3,865)

Bezüglich der Subgruppenanalysen (siehe Tabelle 17) lässt sich vor allem für Frauen und bei Patienten, bei denen schon seit über einem Jahr die zugrundeliegende Schilddrüsenerkrankung diagnostiziert worden war, ein Vorteil bezüglich der Erlangung einer Response und der Vermeidung eines Rezidiv sehen. In der Subgruppe der Raucher und der Patienten mit einem CAS von mind. 5 ist der Behandlungsvorteil nicht so ausgeprägt. Bezüglich der Verbesserung im Follow-up ist vor allem auch bei der Gruppe der Patienten mit einem CAS von mind. 5 kein Behandlungsvorteil der zusätzlichen Gabe von MPA zu sehen.

Tabelle 17: MINGO-Studie: Responder/Rezidiv und Besserung im Follow-up Raten, Subgruppen

Subgruppen	MP+MPA vs. MP OR (95 % CI)		
	Response (Woche 24)	Rezidiv (Woche 36)	Verbesserung im Follow-up (Woche 36)
Frauen	38/55 vs. 30/57 2,012 (0,929-4,358)	2/38 vs. 2/28 0,722 (0,095-5,465)	8/48 vs. 7/50 1,229 (0,408-3,698)
Raucher und ex-Raucher	42/62 vs. 29/52 1,666 (0,776-3,574)	3/41 vs. 3/28 0,658 (0,123-3,523)	11/53 vs. 8/49 1,342 (0,490-3,675)
Schilddrüsen Symptome seit über einem Jahr	29/41 vs. 20/43 2,779 (1,129-6,842)	2/30 vs. 2/19 0,607 (0,078-4,719)	6/37 vs. 5/40 1,355 (0,367-4,880)
CAS mind. 5 in mind. einem Auge	11/19 vs. 8/15 1,203 (0,308-4,703)	0/10 vs. 0/8 NA	0/15 vs. 2/15 0,464 (0,312-0,691)

In Abbildung 12 sind die Mittelwerte des Short CAS der einzelnen Behandlungsgruppen zu den Visitenzeitpunkten dargestellt. Sowohl für das linke als auch für das rechte Auge der Patienten ist in beiden Behandlungsgruppen ein signifikanter Rückgang zwischen Woche 0 und allen weiteren Messzeitpunkten berechenbar (Werte siehe Tabelle 19). In der MP-Gruppe ist darüber hinaus der Unterschied zwischen Woche 6 und Woche 12 des rechten Auges (P-Wert = 0,020; gepaarter Wilcoxon Vorzeichenrangtest) und in der MP+MPA-Gruppe der Unterschied zwischen Woche 24 und Woche 36 des linken Auges (P-Wert = 0,033; gepaarter Wilcoxon Vorzeichenrangtest) signifikant. Zwischen den beiden Behandlungsgruppen ist der Unterschied des linken Auges in Woche 12 mit einem P-Wert von 0.047 (baseline adjustierte ANCOVA) signifikant. Weitere signifikante Unterschiede waren zu keinem Messzeitpunkt, weder für das rechte noch für das linke Auge, messbar (P-Werte zwischen 0,302 und 0,997; baseline adjustierte ANCOVA).

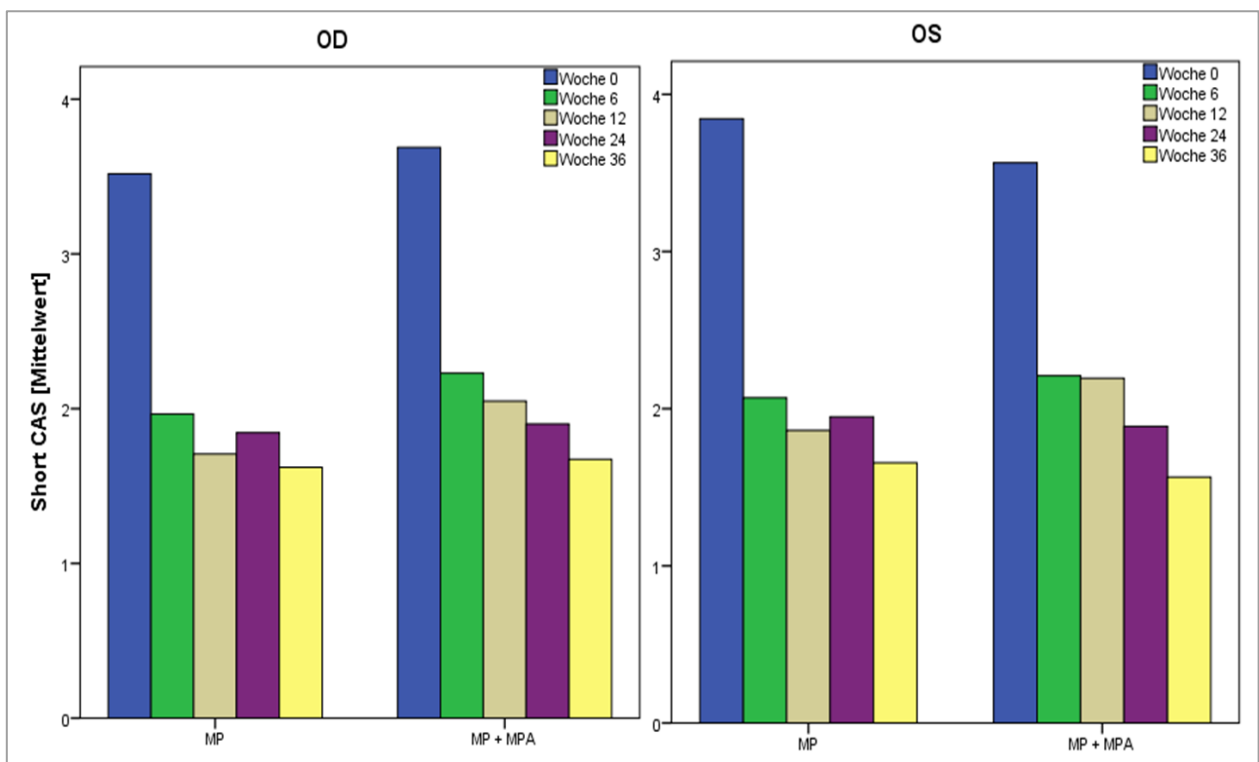


Abbildung 12: Mittelwerte des Short CAS des rechten und linken Auges im zeitlichen Verlauf, getrennt nach Behandlungsgruppe

Die Balkendiagramme zeigen die Mittelwerte des Short CAS zu den Messzeitpunkten Woche 0/6/12/24 und 36 des linken und des rechten Auges jeweils getrennt nach Behandlungsgruppe. In beiden Behandlungsgruppen bei beiden Augen ist in Woche 0 ein deutlich höherer Wert dargestellt als in den darauffolgenden Wochen.

In Abbildung 13 und Abbildung 14 sind die Anzahl an Patienten, die im jeweiligen Auge einen spezifischen CAS (zwischen 0 und 7 Punkte) hatten, während der Behandlung und in der Follow-up Phase getrennt nach Behandlungsgruppe dargestellt. Es wurden jeweils die Prozentzahlen bezogen auf die Gesamtzahl an Messwerten zum jeweiligen Messzeitpunkt dargestellt. Auch hier lässt sich erkennen, dass der Prozentsatz an Patienten mit niedrigen CAS Werten bei beiden Augen und in beiden Behandlungsgruppen über die Behandlung hinweg ansteigt. Patienten mit einem CAS von über 4 sind in den späteren Behandlungsgruppen kaum mehr vertreten, während der Anteil an Patienten mit einem CAS von ≤ 3 schon zwischen Woche 0 und Woche 12 von ca. 10 % auf über 60 % ansteigt.

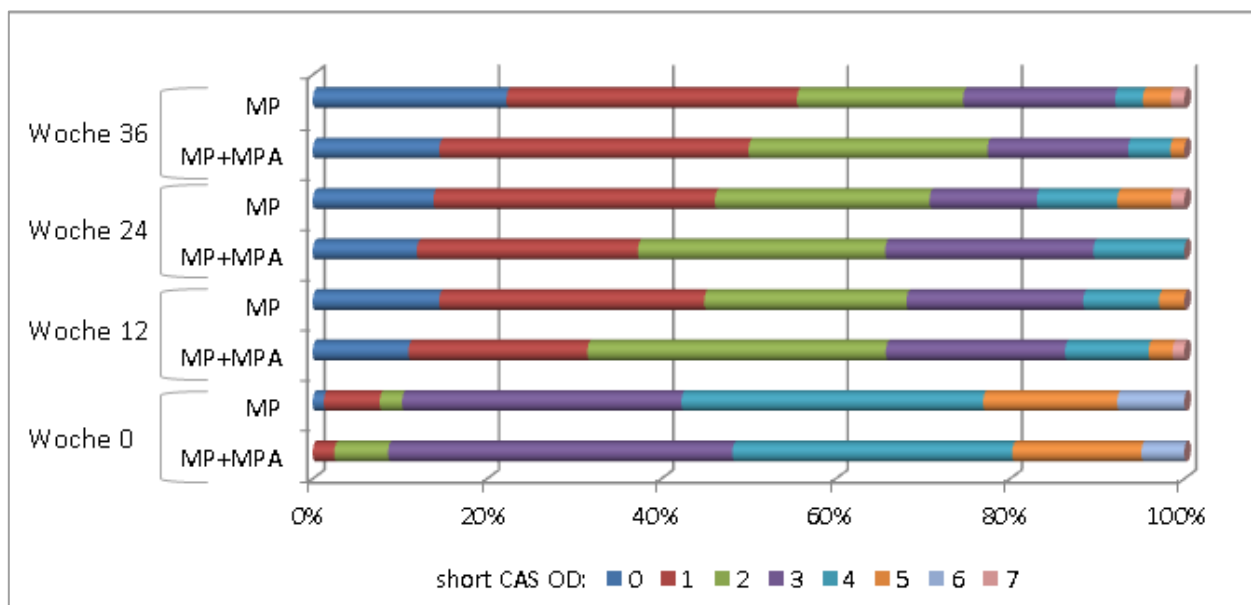


Abbildung 13: Prozent an Patienten mit spezifischem CAS-Score im rechten Auge im zeitlichen Verlauf, getrennt nach Behandlungsgruppe

Die Abbildung zeigt den Prozentsatz an Patienten mit spezifischem CAS zu den Messzeitpunkten Woche 0, 12, 24 und 36, getrennt nach Behandlungsgruppe. Der Anteil an Patienten mit einem CAS zwischen 0 und 3 nimmt in beiden Behandlungsgruppen im zeitlichen Verlauf zu.

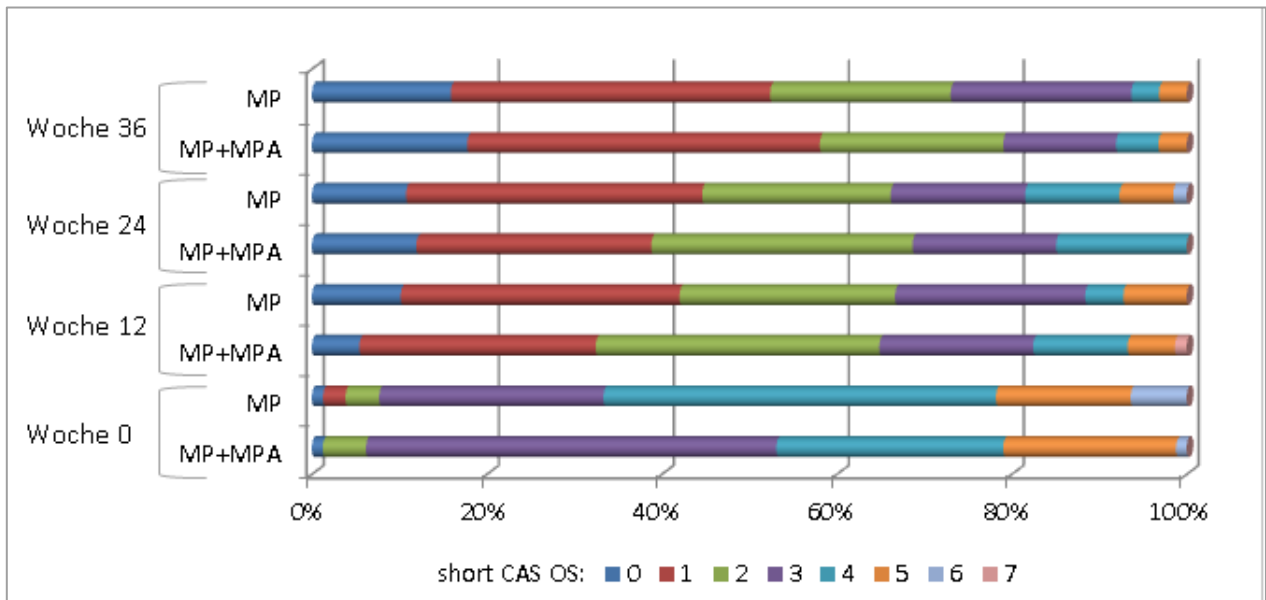


Abbildung 14: Prozent an Patienten mit spezifischem CAS-Score im linken Auge im zeitlichen Verlauf, getrennt nach Behandlungsgruppe

Die Abbildung zeigt den Prozentsatz an Patienten mit spezifischem CAS zu den Messzeitpunkten Woche 0, 12, 24 und 36, getrennt nach Behandlungsgruppe. Der Anteil an Patienten mit einem CAS zwischen 0 und 3 nimmt in beiden Behandlungsgruppen im zeitlichen Verlauf zu.

Insgesamt hatten zu Beginn der Behandlung in der MP-Gruppe 45 (57,7 %) von 78 Patienten im rechten Auge und 52 (66,6 %) von 78 Patienten im linken Auge einen CAS von über 3 Punkten. In der MP + MPA-Gruppe hatte zu Beginn der Behandlung 42 (51,9 %) von 81 Patienten im rechten und 38 (46,9 %) von 81 Patienten im linken Auge einen CAS von über 3 Punkten. Bereits nach 6 Wochen Behandlung lag ein Großteil der Patienten (MP-Gruppe: 61,6 % OD bzw. 58,9 % OS; MP + MPA-Gruppe: 60,5 % OD und 48,7 % OS) bei CAS-Werten unter 3 Punkten. Auch im weiteren Verlauf der Behandlung und in der Follow-up Phase fanden weitere Verbesserungen statt. Der Mittelwert des CAS ging in jedem Auge sowohl unter MP als auch unter MP+MPA um 2 Punkte zurück (MP: OD von 3,7 auf 1,7; OS von 3,7 auf 1,7; MP + MPA: OD von 3,7 auf 1,7 und OS 3,6 auf 1,6).

In Tabelle 18 sind die einzelnen Bestandteile des CAS dargestellt. Zum einen wurde hier der Verlauf innerhalb der beiden Behandlungsgruppen als auch ein Vergleich der beiden Behandlungsgruppen zu den Messzeitpunkten der Wochen 12, 24 und 36 berechnet und aufgelistet. Auch in dieser Tabelle ist ersichtlich, dass sich die Befunde im Laufe der Studie in beiden Behandlungsgruppen signifikant verbessern. Nur der Vergleich der Chemosis des rechten Auges zwischen Woche 0 und Woche

24 in der MP-Gruppe, sowie die Veränderung der Caruncle/Plica Schwellung beider Augen in der MP+MPA Gruppe verbessert sich nicht signifikant. Der Vergleich der beiden Behandlungsgruppen ergibt mit Ausnahme des Vergleichs der Caruncle/Plica Schwellung des linken Auges in Woche 36 keine signifikanten Vorteile einer Behandlungsgruppe.

Tabelle 18: MINGO Studie: Auswertung der einzelnen Parameter des CAS im zeitlichen Verlauf, getrennt nach Behandlungsgruppe

P-Wert in Bezug auf Baseline	MP				MP+MPA				MP+MPA vs. MP		
Woche	0	12	24	36	0	12	24	36	12	24	36
Schmerzen im Auge OD [N]	78	70	66	64	81	74	68	61	0,030 (-0,109 0,169)	-0,079 (-0,221 0,062)	-0,064 (-0,211 0,083)
Ja	51	20	22	18	50	22	16	12			
Nein	27	50	44	46	31	52	52	49	0,672*	0,268*	0,389*
P-Wert	NA	<0,001++	<0,001++	<0,001++	NA	<0,001++	<0,001++	<0,001++			
Schmerzen im Auge OS [N]	78	70	66	64	81	74	68	62	0,004 (-0,144 0,152)	-0,151 (-0,280 0,018)	-0,133 (-0,279 0,013)
Ja	55	24	27	20	49	22	16	9			
Nein	23	46	39	44	32	52	52	53	0,956*	0,085*	0,073*
P-Wert	NA	<0,001++	<0,001++	<0,001++	NA	<0,001++	<0,001++	<0,001++			
Schmerzen bei Augenbewegung OD [N]	78	70	66	64	81	74	68	62	0,040 (-0,100 0,179)	0,036 (-0,100 0,172)	0,033 (-0,103 0,169)
Ja	42	18	15	13	42	21	16	13			
Nein	36	52	51	51	39	53	52	49	0,573*	0,603*	0,630*
P-Wert	NA	<0,001++	<0,001++	<0,001++	NA	0,002++	<0,001++	<0,001++			
Schmerzen bei Augenbewegung OS [N]	78	70	66	64	81	74	68	62	0,091 (-0,051 0,234)	0,024 (-0,117 0,165)	-0,005 (-0,138 0,128)
Ja	44	19	17	13	39	24	16	10			
Nein	34	51	49	51	42	50	52	52	0,208*	0,740*	0,945*
P-Wert	NA	<0,001++	<0,001++	<0,001++	NA	0,018++	<0,001++	<0,001++			
Augenlid Schwellung OD [N]	78	70	66	63	81	74	68	62	-0,108 (-0,359 0,142)	-0,174 (-0,435 0,088)	-0,243 (-0,514 0,027)
Severe	8	4	3	1	9	6	2	0			
Moderate	30	20	19	20	33	20	18	12	0,995*	0,191*	0,077*
Mild	30	28	28	18	36	28	30	27			
keine Schwellung	10	18	16	24	3	20	18	23			
P-Wert	NA	0,005 ⁺	0,038 ⁺	0,003 ⁺	NA	<0,001 ⁺	<0,001 ⁺	<0,001 ⁺			

P-Wert in Bezug auf Baseline	MP				MP+MPA				MP+MPA vs. MP		
Woche	0	12	24	36	0	12	24	36	12	24	36
Augenlid Schwellung OS [N]	78	70	66	63	81	74	68	62	-0,035 (-0,285 0,214)	-0,212 (-0,463 0,038)	-0,291 (-0,548 -0,034)
Severe	9	4	3	0	8	7	2	0	0,780*	0,096*	0,027*
Moderate	30	21	20	22	35	19	17	11			
Mild	29	29	29	20	36	32	33	28			
keine Schwellung	10	16	14	21	2	16	16	23			
P-Wert	NA	<0,001 ⁺	0,027 ⁺	<0,001 ⁺	NA	<0,001 ⁺	<0,001 ⁺	<0,001 ⁺			
Augenlid Rötung OD [N]	78	69	66	64	81	74	68	62	0,040 (-0,072 0,151)	0,053 (-0,052 0,157)	0,045 (-0,055 0,144)
Nein	53	61	61	60	53	62	59	55	0,481*	0,321*	0,379*
Ja	25	8	5	4	28	12	9	7			
P-Wert	NA	0,003++	0,003++	<0,001++	NA	0,004++	<0,001++	<0,001++			
Augenlid Rötung OS [N]	78	69	66	64	81	74	68	62	0,033 (-0,086 0,152)	0,038 (-0,074 0,150)	0,048 (-0,051 0,148)
Nein	51	59	59	60	53	61	58	55	0,588*	0,504*	0,339*
Ja	27	10	7	4	28	13	10	7			
P-Wert	NA	0,003++	0,004++	<0,001++	NA	0,023++	0,004++	<0,001++			
Rötung Konjunktiva OD [N]	78	70	66	64	81	74	68	62	0,154 (-0,092 0,399)	0,120 (-0,144 0,385)	-0,004 (-0,266 0,259)
Nein	12	44	39	40	20	40	32	36	0,217*	0,370*	0,977*
Mild	34	13	10	12	36	20	23	19			
Ja	32	13	17	12	25	14	13	7			
P-Wert	NA	<0,001 ⁺	<0,001 ⁺	<0,001 ⁺	NA	<0,001 ⁺	0,004 ⁺	<0,001 ⁺			
Rötung Konjunktiva OS [N]	78	70	66	64	81	74	68	62	0,187 (-0,068 0,441)	0,197 (-0,076 0,470)	0,037 (-0,226 0,301)
Nein	8	44	42	41	17	39	33	37	0,150*	0,156*	0,779*
Mild	38	11	9	12	38	20	21	17			
Ja	32	15	15	11	26	15	14	8			
P-Wert	NA	<0,001 ⁺	<0,001 ⁺	<0,001 ⁺	NA	<0,001 ⁺	<0,001 ⁺	<0,001 ⁺			

P-Wert in Bezug auf Baseline	MP				MP+MPA				MP+MPA vs. MP		
Woche	0	12	24	36	0	12	24	36	12	24	36
Chemose OD [N]	78	70	65	64	81	73	68	62	-0,006	-0,071	-0,046
Nein	57	64	57	60	56	66	64	61	(-0,100	(-0,169	(-0,115
Ja	21	6	8	4	25	7	4	4	0,087)	0,028)	0,024)
P-Wert	NA	0,049++	0,180++	0,021++	NA	<0,001++	<0,001++	<0,001++	0,894*	0,157*	0,198*
Chemose OS [N]	78	70	65	64	81	74	68	62	0,057	0,030	0,050
Nein	60	64	58	59	59	66	64	60	(-0,016	(-0,046	(-0,017
Ja	18	6	7	5	22	8	4	2	0,130)	0,105)	0,117)
P-Wert	NA	0,013++	0,022++	0,013++	NA	0,004++	0,004++	<0,001++	0,122*	0,436*	0,144*
Caruncle/Plical Schwellung OD [N]	78	70	66	64	81	73	67	62	0,057	0,030	0,050
Nein	62	68	63	63	69	67	62	58	(-0,016	(-0,046	(-0,017
Ja	16	2	3	1	12	6	5	4	0,130)	0,105)	0,117)
p-Wert	NA	0,003++	0,008++	<0,001++	NA	0,109++	0,109++	0,065++	0,122*	0,436*	0,144*
Caruncle/Plical Schwellung OS [N]	78	70	66	64	81	74	67	62	0,032	0,032	0,068
Nein	62	66	65	64	70	68	64	58	(-0,050	(-0,026	(0,007)
Ja	16	4	1	0	11	6	3	4	0,115)	0,090)	0,128)
p-Wert	NA	0,013++	<0,001++	<0,001++	NA	0,227++	0,065++	0,109++	0,441*	0,279*	0,030*

* ANCOVA: adjustiert auf die Baseline; median (upper; lower limit) und P-Wert

** gepaarter, 2-seitiger T-Test

+ gepaarter Wilcoxon Vorzeichenrangtest

++ Mc Nemar Test

In Abbildung 15 und auch in Tabelle 19 sind die Veränderungen der Mittelwerte der Total Eye Scores dargestellt. Auch hier ist für beide Augen zwischen Woche 0 und allen anderen Behandlungszeitpunkten in beiden Behandlungsgruppen ein signifikanter Rückgang messbar. Zwischen den beiden Behandlungsgruppen sind keine signifikanten Unterschiede zu erkennen; hier liegen die P-Werte für OD zwischen 0,285 und 0,982 und für OS zwischen 0,202 und 0,931 (baseline adjustierte ANCOVA).

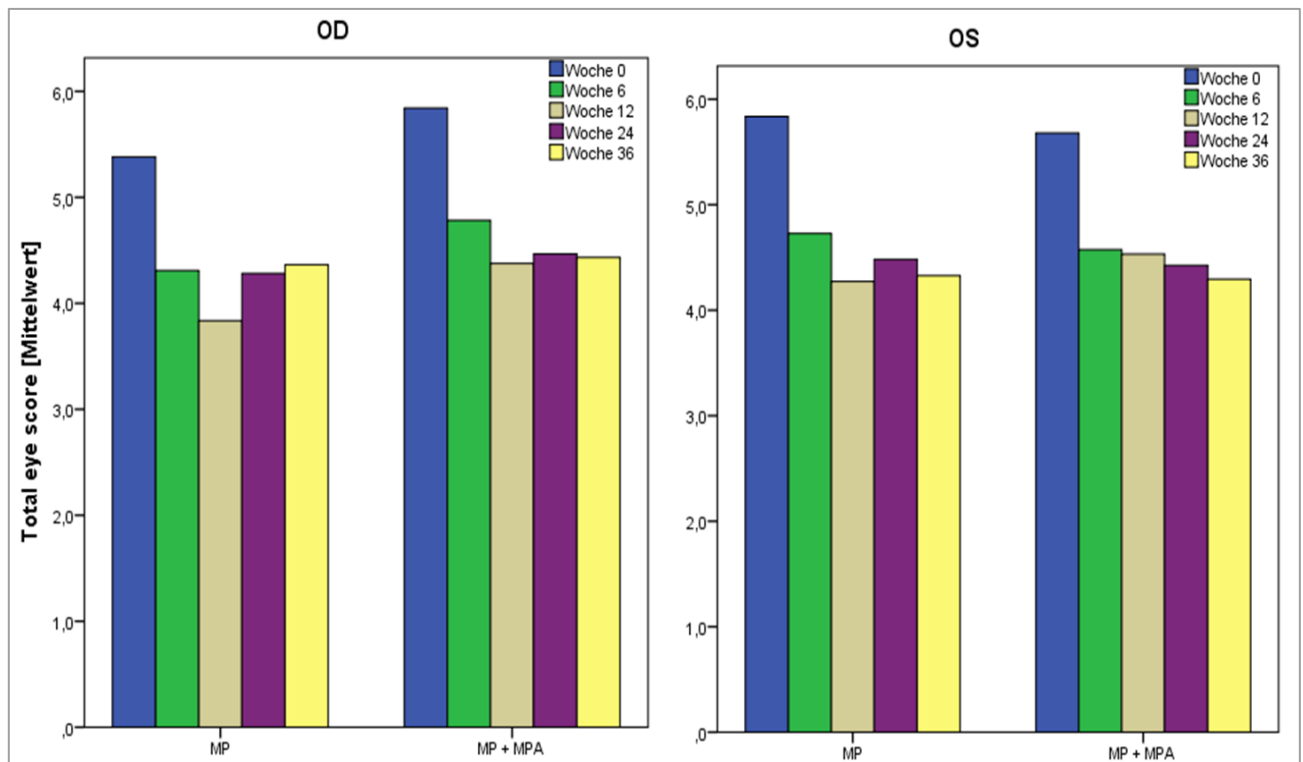


Abbildung 15: Mittelwerte des Total Eye Score des rechten und linken Auges im zeitlichen Verlauf, getrennt nach Behandlungsgruppe

Die beiden Balkendiagramme zeigen die Mittelwerte des Total Eye Score getrennt nach Behandlungsgruppe und Auge zu den Messzeitpunkten Woche 0/6/12/24 und 36. Die Mittelwerte von Woche 0 liegen höher als die restlichen Mittelwerte.

Aus Sicht der Patienten ist auch eine Verbesserung des Gorman Score für den Behandlungserfolg entscheidend. In Abbildung 16 und auch in Tabelle 19 sind die Mittelwerte des Gorman Score getrennt nach Behandlungsgruppe im Therapieverlauf dargestellt. Im Behandlungsverlauf der MP-Gruppe lässt sich zwischen Woche 12 und Baseline ein signifikanter Rückgang (P-Wert: 0,026; gepaarter Wilcoxon Vorzeichenrangtest) berechnen. Alle weiteren Unterschiede, sowohl im Vergleich zur Baseline als auch im Vergleich der beiden Behandlungsgruppen untereinander, sind

mit P-Werten zwischen 0,063 und 0,881 (gepaarter Wilcoxon Vorzeichenrangtest bzw. baseline adjustierte ANCOVA) nicht signifikant.

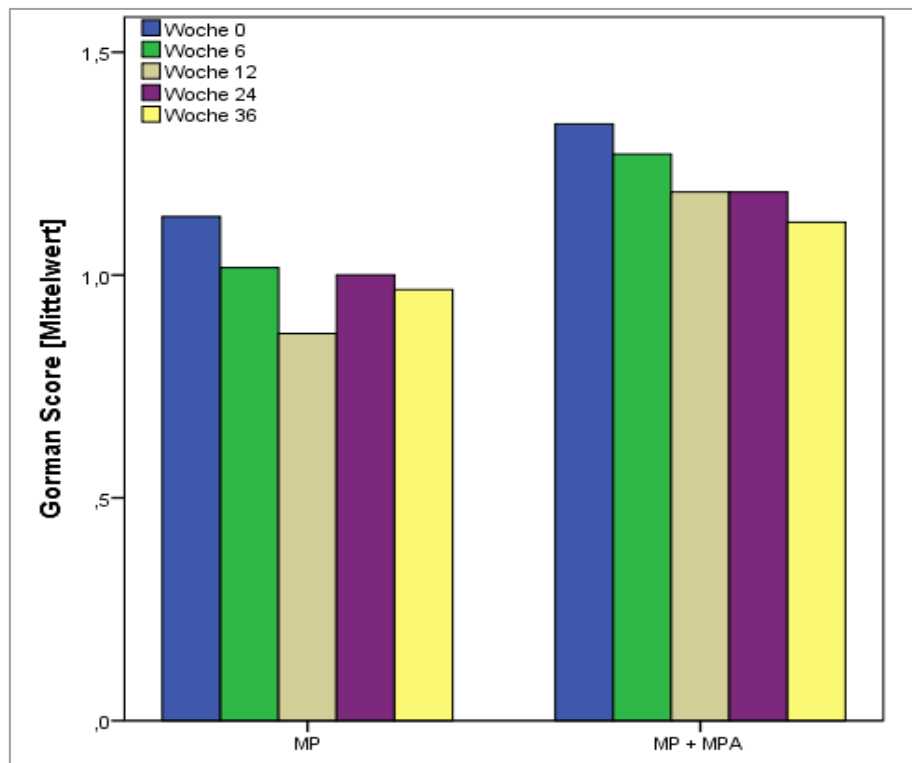


Abbildung 16 Mittelwerte des Gorman Score im zeitlichen Verlauf, getrennt nach Behandlungsgruppe

Das Balkendiagramm stellt die Mittelwerte des Gorman Score, getrennt nach Behandlungsgruppe, zu den Messzeitpunkten Woche 0/6/12/24 und 36 dar. In der MP-Gruppe werden die Mittelwerte zwischen Woche 0 und 12 kleiner, steigen zu Woche 24 und fallen zu Woche 36 wieder ab. In der MP+MPA-Gruppe fallen die Werte zwischen Woche 0 und Woche 36 ab.

Auch bei Betrachtung der jeweiligen Prozentzahl an Patienten mit spezifischem Gorman Score, welcher die Ausprägung des Sehens von Doppelbildern angibt, getrennt nach Behandlungsgruppe und im Therapieverlauf dargestellt (siehe Abbildung 17), lassen sich praktisch keine Unterschiede erkennen. Einzig der Anteil an Patienten ohne Doppelbilder steigt zwischen Woche 0 und Woche 12 von ca. 30 % auf über 40 % an und stagniert dort im weiteren Behandlungsverlauf.

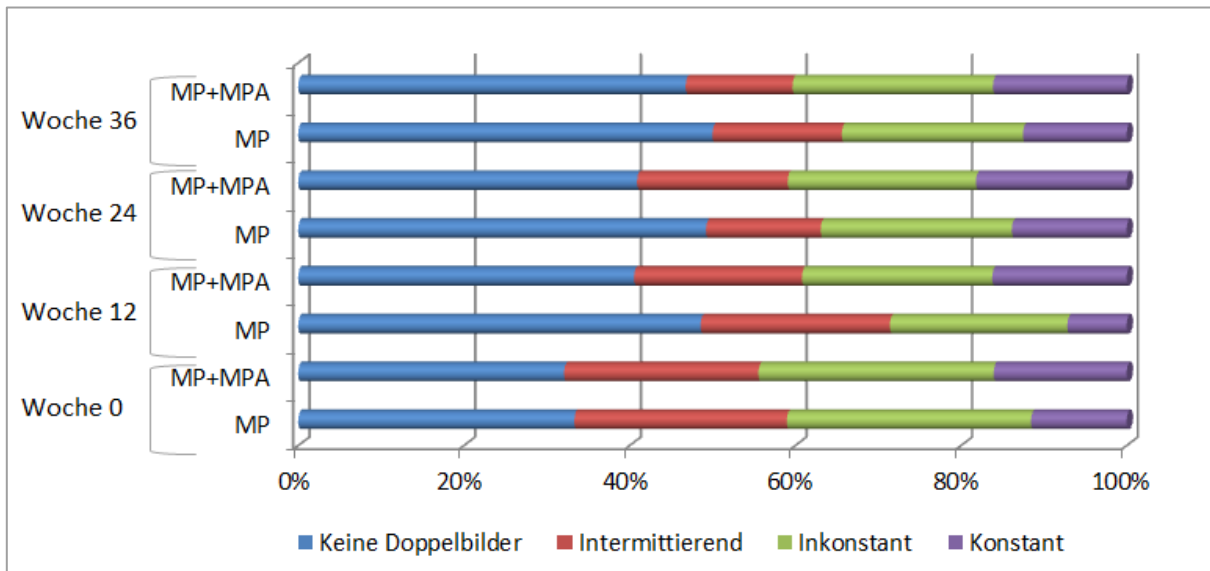


Abbildung 17: Prozent an Patienten mit spezifischem Gorman Score im zeitlichen Verlauf, getrennt nach Behandlungsgruppe

Das Balkendiagramm zeigt den prozentualen Anteil an Patienten mit einem spezifischen Gorman Score, getrennt nach Behandlungsgruppe zu den Messzeitpunkten Woche 0/12/24 und 36. In beiden Gruppen wird der Anteil an Patienten ohne Doppelbilder zwischen Woche 0 und Woche 12 etwas größer und stagniert dann im weiteren zeitlichen Verlauf.

Eine optische Neuropathie trat im Zuge der MINGO-Studie bei insgesamt 12 (7,3 %) Patienten auf. Davon befanden sich acht Patienten im MP+MPA Therapiearms und vier Patienten im MP Therapiearm. Zwei Patienten, beide in der MP-Gruppe entwickelten bereits innerhalb der Therapie eine optische Neuropathie, die restlichen beiden Patienten in der MP-Gruppe zwischen Woche 12 und Woche 24. In der MP+MPA-Gruppe traten die optischen Neuropathien erst nach 12 Wochen Behandlung auf, bei einem Patienten war nach 48 Wochen eine Operation indiziert.

In Tabelle 19 wurden zusätzlich zu den bereits beschriebenen Parametern (CAS, TES; Gorman Score) weitere Befunde der Augen ausgewertet. Keine signifikanten Unterschiede wurden bezüglich der Lidspaltenweite, Proptose und Sehstärke jeweils bezüglich beider Augen im Verlauf und im Vergleich der Behandlungsgruppen untereinander, gefunden. In beiden Therapiegruppen wurden im Behandlungsverlauf signifikante Unterschiede bezüglich der Quality of Life und der TRAK Werte gemessen. Signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen sind nicht vorhanden. Eine Auswertung der TRAK-Werte wurde im Zuge dieser Doktorarbeit in Kapitel 4.3 vorgenommen. Die Auswertung der Daten aus dem Quality of Life Fragebogen ist im Folgenden zu finden.

Tabelle 19: MINGO-Studie: Auswertung ausgewählte Parameter, dargestellt im zeitlichen Verlauf, getrennt nach Behandlungsgruppe

P-Wert in Bezug auf Baseline	MP				MP+MPA				MP+MPA vs. MP		
Woche	0	12	24	36	0	12	24	36	12	24	36
Lidspaltenweite OD [mm] [N] Mittelwert ± Standardabweichung P-Wert	78 11,51 ± 2,49 NA	70 11,68 ± 2,414 0,587**	66 11,59 ± 2,51 0,560**	62 11,95 ± 2,61 0,637**	81 11,01 ± 2,18 NA	74 11,20 ± 2,35 0,368**	67 11,08 ± 2,00 0,855**	62 11,23 2,11 0,411**	-0,046 (-0,562 0,470) 0,860*	-0,071 (-0,677 0,536) 0,818*	-0,234 (-0,901 0,433) 0,489*
Lidspaltenweite OS [mm] [N] Mittelwert ± Standardabweichung P-Wert	78 11,73 ± 2,37 NA	70 11,82 ± 2,43 0,844**	66 11,86 ± 2,74 0,917**	62 12,15 ± 2,55 0,435**	81 11,11 ± 2,44 NA	74 11,18 ± 2,52 0,589**	67 11,13 ± 2,39 0,973**	62 11,27 ± 2,33 0,356**	-0,077 (-0,610 0,456) 0,776*	-0,210 (-0,887 0,467) 0,541*	-0,294 (-0,944 0,356) 0,373*
Proptose OD [mm] [N] Mittelwert ± Standardabweichung P-Wert	78 21,27 ± 3,68 NA	69 21,15 ± 3,56 1,000**	66 20,91 ± 3,95 0,536**	62 21,36 ± 3,92 1,000**	81 21,09 3,45 NA	74 20,67 ± 3,71 0,097**	67 20,84 ± 3,79 0,197**	62 20,86 ± 3,78 0,255**	-0,361 (-0,993 0,271) 0,261*	-0,113 (-0,864 0,638) 0,766*	-0,312 (-1,071 0,447) 0,418*
Proptose OS [mm] [N] Mittelwert ± Standardabweichung P-Wert	78 21,5 ± 3,53 NA	69 21,4 ± 3,67 0,877**	66 21,4 ± 3,64 0,795**	62 21,2 ± 3,80 0,291**	81 20,98 ± 3,29 NA	74 20,858 ± 3,66 0,869**	67 20,68 ± 3,68 0,573**	62 20,67 ± 3,63 0,725**	-0,001 (-0,670 0,667) 0,996*	-0,148 (-0,856 0,561) 0,681*	0,120 (-0,627 0,868) 0,750*
Sehstärke OD [N] Mittelwert ± Standardabweichung P-Wert	78 0,88 ± 0,16 NA	70 0,91 ± 0,14 0,103**	66 0,92 ± 0,16 0,058**	63 0,91 ± 0,16 0,358**	81 0,82 ± 0,24 NA	74 0,83 ± 0,25 0,643**	67 0,85 ± 0,21 0,384**	62 0,84 ± 0,23 0,254**	-0,039 (-0,089 0,012) 0,136*	-0,044 (-0,098 0,011) 0,114*	-0,019 (-0,073 0,036) 0,497*
Sehstärke OS [N] Mittelwert ± Standardabweichung P-Wert	78 0,87 ± 0,17 NA	70 0,88 ± 0,22 0,660**	66 0,88 ± 0,21 0,674**	63 0,88 ± 0,22 0,735**	81 0,83 ± 0,19 NA	74 0,85 ± 0,21 0,674**	66 0,85 ± 0,19 0,658**	60 0,86 ± 0,18 0,935**	-0,013 (-0,072 0,047) 0,672*	-0,024 (-0,084 0,037) 0,436*	-0,010 (-0,071 0,051) 0,741*
Gorman Score [N] Mittelwert ± Standardabweichung P-Wert	78 1,19 ± 1,043 NA	70 0,87 ± 0,992 0,026 ⁺	65 1,00 ± 1,141 0,383 ⁺	64 0,98 ± 1,123 0,217 ⁺	81 1,28 ± 1,087 NA	74 1,16 ± 1,131 0,063 ⁺	66 1,18 ± 1,162 0,226 ⁺	62 1,08 ± 1,173 0,111 ⁺	0,179 (-0,102 0,459) 0,210*	0,075 (-0,265 0,415) 0,664*	0,026 (-0,317 0,369) 0,881*

P-Wert in Bezug auf Baseline	MP				MP+MPA				MP+MPA vs. MP		
Woche	0	12	24	36	0	12	24	36	12	24	36
CAS OD [N]	78	69	65	63	81	73	67	62	0,205	-0,044	0,001
Mittelwert	3,66	1,87	1,95	1,65	3,70	2,12	1,94	1,66	(-0,186	(-0,487	(-0,445
± Standardabweichung	± 1,28	± 1,31	± 1,55	± 1,46	± 1,04	± 1,35	± 1,19	± 1,16	0,597)	0,398)	0,446)
P-Wert	NA	<0,001 ⁺	<0,001 ⁺	<0,001 ⁺	NA	<0,001 ⁺	<0,001 ⁺	<0,001 ⁺	0,302*	0,843*	0,997*
CAS OS [N]	78	69	65	63	81	73	67	62	0,426	0,046	0,020
Mittelwert	3,66	2,00	2,05	1,68	3,62	2,18	1,89	1,56	(0,006	(-0,406	(-0,409
± Standardabweichung	± 1,28	± 1,34	± 1,49	± 1,25	± 1,01	± 1,28	± 1,22	± 1,25	0,847)	0,497)	0,448)
P-Wert	NA	<0,001 ⁺	<0,001 ⁺	<0,001 ⁺	NA	<0,001 ⁺	<0,001 ⁺	<0,001 ⁺	0,047*	0,842*	0,928*
Total Eye Score OD [N]	78	68	64	62	81	73	66	62	-0,011	-0,238	-0,377
Mittelwert	5,62	4,49	4,49	4,56	5,587	4,53	4,42	4,34	(-0,941	(-0,843	(-1,073
± Standardabweichung	± 2,61	± 3,72	± 2,57	± 2,83	± 2,43	± 2,51	± 2,16	± 2,25	0,919)	0,366)	0,319)
P-Wert	NA	0,018 ⁺	0,001 ⁺	0,001 ⁺	NA	<0,001 ⁺	<0,001 ⁺	<0,001 ⁺	0,982*	0,436*	0,285*
Total Eye Score OS [N]	78	68	64	62	81	74	66	62	0,407	0,014	-0,034
Mittelwert	5,91	4,49	4,66	4,44	5,65	4,67	4,51	4,26	(-0,222	(-0,631	(-0,818
± Standardabweichung	± 2,46	± 2,39	± 2,62	± 2,84	± 2,39	± 2,61	± 2,24	± 2,40	1,036)	0,659)	0,749)
P-Wert	NA	<0,001 ⁺	0,001 ⁺	0,002 ⁺	NA	<0,001 ⁺	<0,001 ⁺	<0,001 ⁺	0,202*	0,965*	0,931*
QoL Visual functioning [N]	76	70	66	62	80	71	68	65	-3,187	-0,688	-0,225
Mittelwert	69,02	71,91	71,63	71,57	63,53	64,03	67,65	67,06	(-9,531	(-6,873	(-8,784
± Standardabweichung	± 22,56	± 24,35	± 23,81	± 27,47	± 22,04	± 23,28	± 27,03	± 27,39	3,158)	8,249)	8,333)
P-Wert	NA	0,232 ⁺	0,621 ⁺	0,432 ⁺	NA	0,482 ⁺	0,044 ⁺	0,072 ⁺	0,322*	0,857*	0,959*
QoL Appearance [N]	76	71	66	63	80	73	68	65	-0,827	-2,158	0,793
Mittelwert	63,32	69,64	71,02	68,75	62,50	67,71	68,72	68,94	(-6,569	(-8,562	(-6,747
± Standardabweichung	± 23,72	± 23,63	± 25,14	± 27,63	± 20,43	± 23,62	± 24,58	± 26,26	4,916)	4,245)	8,332)
P-Wert	NA	0,002 ⁺	0,001 ⁺	0,014 ⁺	NA	0,004 ⁺	0,018 ⁺	0,074 ⁺	0,776*	0,506*	0,836*
QoL_gesamt [N]	76	70	66	62	80	71	68	65	-1,571	-0,293	0,579
Mittelwert	66,13	70,82	71,33	69,96	63,14	65,49	68,19	68,00	(-6,596	(-6,442	(-6,572
± Standardabweichung	± 19,26	± 20,58	± 22,41	± 25,40	± 16,15	± 19,77	± 22,51	± 22,73	3,454)	5,857)	7,730)
P-Wert	NA	0,009 ⁺	0,032 ⁺	0,046 ⁺	NA	0,013 ⁺	0,006 ⁺	0,006 ⁺	0,537*	0,925*	0,873*

P-Wert in Bezug auf Baseline	MP				MP+MPA				MP+MPA vs. MP		
Woche	0	12	24	36	0	12	24	36	12	24	36
TRAK (IU/l) [N]											
Median	10,45	4,55	4,90	3,90	7,2	3,6	2,35	2,6	-0,968	-3,490	-3,442
25/75 Perzentile	3,25; 18,70	1,05; 10,18	0,9;12,2	1,13; 10,3	2,58; 14,7	1,3;7,5	1,3;6,5	0,9;6	(-4,520 2,585)	(-7,492 0,512)	(-7,835 0,950)
P-Wert	NA	<0,001 ⁺	<0,001 ⁺	<0,001 ⁺	NA	<0,001 ⁺	<0,001 ⁺	<0,001 ⁺	0,591*	0,087*	0,123*

* ANCOVA: adjustiert auf die Baseline; median (upper; lower limit) und P-Wert

** gepaarter, 2-seitiger T-Test

+ gepaarter Wilcoxon Vorzeichenrangtest

++ Mc Nemar Test

Die folgenden beiden Abbildungen zeigen die Mittelwerte der Antworten auf die einzelnen Fragen des *Quality of Life (QoL) Scores* zu den unterschiedlichen Behandlungszeitpunkten. In Abbildung 18 sind die Mittelwerte der angegebenen Ausprägungen der einzelnen Fragen der *Visual functioning* dargestellt. Die Patienten der Gruppe MP+MPA geben in Woche 24 durchschnittlich bei allen Fragen höhere Werte an als in Woche 0. Von Woche 24 zu Woche 36 verbessert sich die Eigenwahrnehmung der Patienten nochmals zu den Fragen, inwieweit Sie beim Lesen, Fernsehen eingeschränkt sind und inwieweit Sie sich allgemein gehindert fühlen. In allen anderen Fragen der *Visual functioning* verschlechtert sich die Eigenwahrnehmung der Patienten leicht. Dies wird auch durch den Mittelwert des zusammengesetzten Parameters der *Visual functioning* bestätigt. Dieser steigt von Woche 0 (63,5 %) bis zur Woche 24 (67,7 %) an, stagniert anschließend, und sinkt in Woche 36 um einen halben Prozentpunkt auf 67,1%. Die Mittelwerte der MP-Gruppe liegen schon zu Beginn der Behandlung über den Mittelwerten der MP+MPA-Gruppe. Nach 24 Wochen sind die Bewertungen der Patienten, bis auf die Fragen zum Radfahren und sich draußen bewegen, nochmals angestiegen. In dieser Behandlungsgruppe verbessert sich zwischen der Woche 24 und der Woche 36 nur die Frage zum Lesen und zum Fernsehen, alle anderen Fragen stagnieren oder werden als schlechter beurteilt. Dies gibt auch der zusammengesetzte Parameter der *Visual functioning* wieder, dessen Mittelwert von Woche 0 (69,0 %) geringfügig bis zur Woche 24 (71,6 %) ansteigt und anschließend bis zur Woche 36 (71,6 %) stagniert.

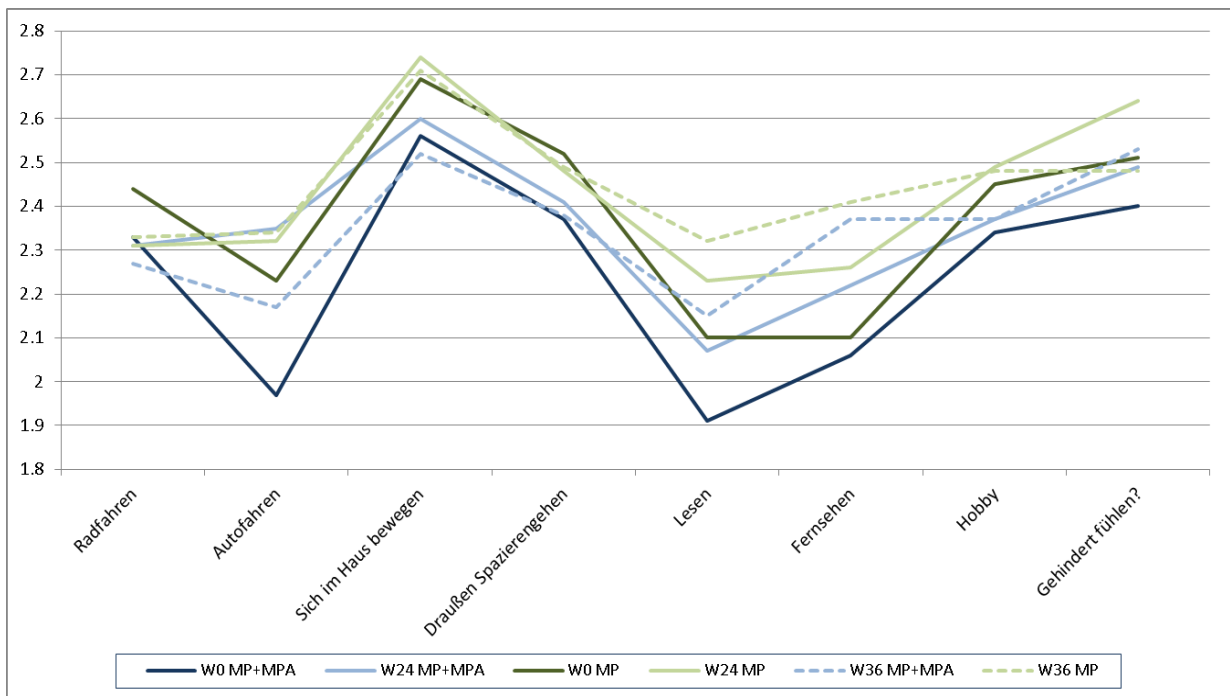


Abbildung 18: Mittelwerte der Ausprägungen der einzelnen Fragen des Visual functioning Scores im zeitlichen Verlauf, getrennt nach Behandlungsgruppe

Die Abbildung zeigt die Mittelwerte der Ausprägungen der einzelnen Fragen bezüglich der *visual functioning* des Quality of Life Score zu den Messzeitpunkten Woche 0/24 und 36, getrennt nach Behandlungsgruppe. Zwischen Woche 0 und Woche 24 steigt der Punktwert in beiden Behandlungsgruppen in fast allen Fragen leicht an. Zwischen Woche 24 und Woche 36 gibt es nur in den Fragen zum Lesen und Fernsehen noch sichtbare Verbesserungen, alle anderen Fragen stagnieren oder die Lebensqualität nimmt ab.

In Abbildung 19 sind die Mittelwerte der angegebenen Ausprägung der einzelnen Fragen zur *Appearance* dargestellt. Hier ist in beiden Behandlungsgruppen, mit Ausnahme der Fragen zur sozialen Isolierung und zum Einfluss beim Schließen von Freundschaften, zwischen Woche 0 und 24 eine geringfügige Erhöhung der Mittelwerte zu sehen. Im Vergleich zwischen Woche 24 und Woche 36 sind keine Unterschiede sichtbar. Dies wird auch durch die berechneten Prozente in Tabelle 19 bestätigt. In der MP-Gruppe steigt der Prozentwert von Woche 0 (63,3 %) zu Woche 24 (71,0 %) um 8 Prozentpunkte an und sinkt dann zur Woche 36 (68,7 %) um zwei Prozentpunkt ab. In der MP+MPA Gruppe steigt der Prozentwert von Woche 0 (62,5 %) auf Woche 24 (68,7 %) um 6 Prozentpunkte und stagniert dort bis zur Woche 36 (68,9 %).

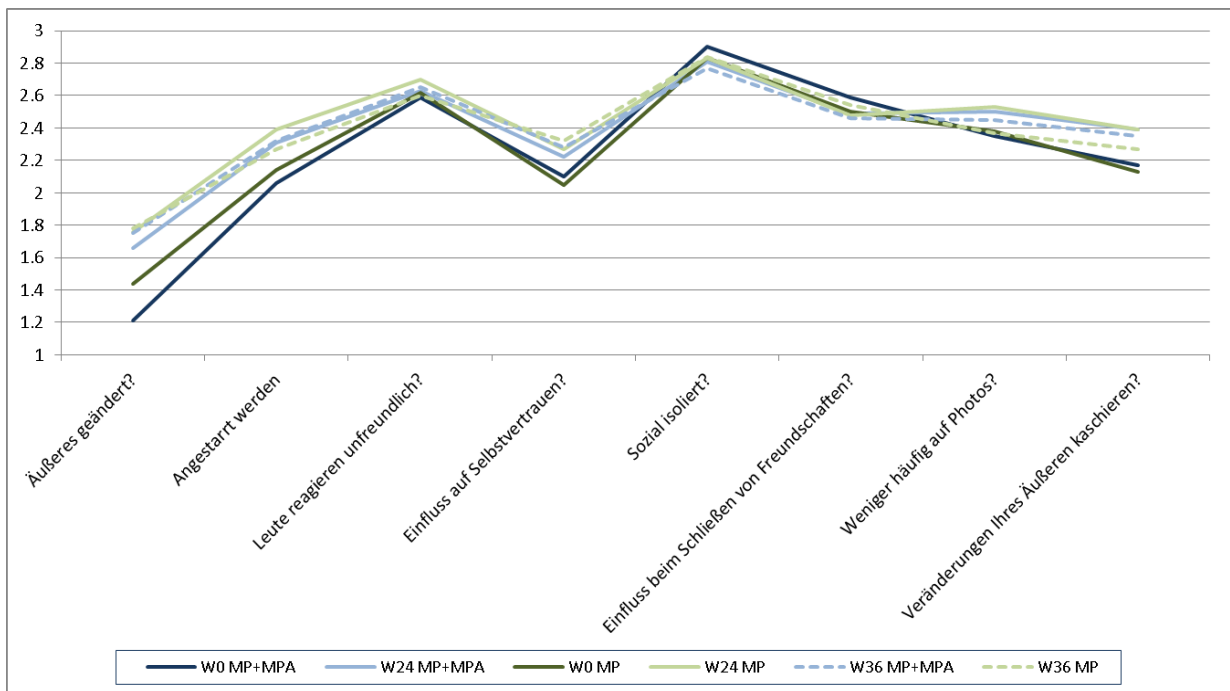


Abbildung 19: Mittelwerte der Ausprägungen der einzelnen Fragen des Appearance Scores im zeitlichen Verlauf, getrennt nach Behandlungsgruppe

Die Abbildung zeigt die Mittelwerte der Punktwerte der einzelnen Frage des Quality of Life Fragebogens, bezüglich der *Appearance* der Patienten, zu den Messzeitpunkten Woche 0/24 und 36, getrennt nach Behandlungsgruppe. Zwischen der Woche 0 und der Woche 24 findet in beiden Behandlungsgruppen in den meisten Fragen ein leichter Anstieg des Mittelwertes statt. Im weiteren Verlauf sind kaum mehr Änderungen der Mittelwerte zu sehen.

4.2.3 Sicherheit der Behandlung mit MP versus MP und MPA

Während der MINGO-Studie wurden die zum jeweiligen Zeitpunkt dokumentierten AEs bereits zweimal ausgewertet und publiziert.

Im Jahr 2014 wurde eine Auswertung von 80 (96,4 %) Patienten im MP Behandlungsarm im *Journal of Endocrinological Investigations* publiziert (65).

Im Jahr 2015 wurden 53 (63,9 %) Patienten des MP+MPA Behandlungsarms ausgewertet und Anfang 2016 im *Journal of Endocrinological Investigations* veröffentlicht (66).

Beide Publikationen sind im Anhang 2 dieser Arbeit zu finden.

Im folgenden Text sind die kompletten Safety Daten der MINGO-Studie ausgewertet.

Insgesamt wurden in der MINGO-Studie 201 AEs dokumentiert. Hiervon traten 67 (33,3 %) im MP-Behandlungsarm und 134 (66,7 %) wurden von Patienten der MP+MPA Gruppe berichtet. Bei insgesamt 82 (50 %) Patienten, davon 49 in der MP

Gruppe und 33 im MP+MPA-Behandlungsarm wurde kein AE dokumentiert. 82 (50 %) Patienten erlitten mindestens 1 AE, davon 33 in der MP und 49 in der MP+MPA Gruppe. Mehr als 5 AEs wurden bei insgesamt 5 (3,0 %) Patienten, alle im MPA Behandlungsarm, dokumentiert. Bei 2 Patienten traten 6 AEs, bei jeweils einem Patienten 7, 9 und 11 AEs auf. Tabelle 20 listet die Anzahl an Patienten mit einer bestimmten Anzahl an AEs in den einzelnen Behandlungsgruppen, getrennt nach Studienzentrum auf.

Tabelle 20: Anzahl an AEs pro Patient, getrennt nach Studienzentrum

		Mainz (N=116)		Essen (N=21)		Pisa (N=11)		Mailand (N=16)	
		MP+ MPA (N=58)	MP (N=58)	MP+ MPA (N=11)	MP (N=10)	MP+ MPA (N=6)	MP (N=5)	MP+ MPA (N=8)	MP (N=8)
Anzahl an Patienten mit X AEs	X=0	19	35	1	1	6	5	7	8
	X=1	14	10	2	3	0	0	1	0
	X=2	12	6	4	4	0	0	0	0
	X=3	4	4	0	1	0	0	0	0
	X=4	3	1	2	1	0	0	0	0
	X=5	3	2	0	0	0	0	0	0
	X=6	1	0	1	0	0	0	0	0
	X=7	0	0	1	0	0	0	0	0
	X=8	0	0	0	0	0	0	0	0
	X=9	1	0	0	0	0	0	0	0
	X=10	0	0	0	0	0	0	0	0
	X=11	1	0	0	0	0	0	0	0

In dem Studienzentrum in Pisa wurde kein AE dokumentiert. In Mailand trat ein (0,5 %) AE bei einem (6,25 %) Patienten auf. In Essen wurden bei insgesamt 19 (90,5 %), in Mainz bei 62 (53,4 %) Patienten mindestens ein AE dokumentiert.

In Tabelle 21 sind alle aufgetretenen AEs gemäß der *MedDRA Preferred Terms*, sortiert in die jeweilige *System Organ Class* und getrennt nach Behandlungsgruppe aufgelistet. Die am häufigsten dokumentierten AEs waren *optic neuropathy* und *insomnia*, sie traten bei mehr als 10 (6,1 %) Patienten auf.

Tabelle 21: Aufgetretene AEs in der MINGO-Studie, geordnet nach SOC, getrennt nach Behandlungsgruppe

System Organ Class	No of events	Preferred Terms	
		MP+MPA	MP
Cardiac Disorders	6	heart racing*, supraventricular extrasystoles, disorder circulatory system, palpitations	tachyarrhythmia, tachyarrhythmia absoluta
Ear and labyrinth disorders	3	vertigo (2x)*	vertigo*
Endocrine disorders	1	Hyperthyroidism	
Eye Disorders	14	optic neuropathy (8x), episcleritis	optic neuropathy (4x), angle closure glaucoma
Gastrointestinal Disorders	27	abdominal discomfort (3x)***, dyspepsia (3x)**, nausea (3x)**, diarrhea (3x)*, constipation (2x), abdominal pain upper*, gastrointestinal disorder*, toothache, anal fistula, flatulence, vomiting	abdominal pain upper (2x)*, dyspepsia*, nausea*, abdominal pain*, gastritis*, toothache
General Disorders and Administration Site Conditions	21	fatigue (6x)**, feeling cold (2x)*, feeling hot (2x)*, oedema peripheral (2x), influenza like illness (2x), oedema, performance status decreased, tenderness	fatigue (2x)**, face oedema*, oedema peripheral,
Infections and Infestations	30	sinusitis (5x)*, cystitis (2x)*, infection (2x)*, nasopharyngitis (2x), upper respiratory tract infection (2x), herpes zoster*, herpes simplex*, abscess, bacterial infection, hordeolum	nasopharyngitis (4x), bronchitis (2x)*, cystitis*, infection*, candida infection*, oral fungal infection*, conjunctivitis, respiratory tract infection
Injury, Poisoning and Procedural Complications	4	scratch*, joint injury,	arthropod scratch, injury
Investigations	7	weight increase (2x)*, liver function test increased*, blood glucose increased*, alanine aminotransferase increased*,	hepatic enzyme increased *, intraocular pressure increased
Metabolism and Nutrition Disorders	3	decreased appetite*	diabetes mellitus (2x)**
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	12	myalgia (4x)**, pain in extremity (2x), back pain, arthralgia, muscle spasms	back pain (2x), foot deformity
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl. cysts and polyps)	1		Pituitary tumour
Nervous System Disorders	13	headache (6x)*, dizziness*, tremor, syncope, dysgeusia, paraesthesia	headache (2x)**

System Organ Class	No of events	Preferred Terms	
		MP+MPA	MP
Psychiatric Disorders	24	insomnia (8x)*, sleep disorder (3x)**, depression (2x)*, agitation (2x), depressed mood (2x), apathy, depressive symptom	insomnia (3x)**, depression*, restlessness
Renal and urinary disorders	1	polyuria	
Reproductive system and breast disorders	1		metrorrhagia*
Respiratory, thoracic and mediastinal disorder	5	rhinorrhea	dyspnoe (2x), rhinorrhea, cough
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	18	hyperhidrosis (2x)*, rash (2x), pruritus (2x), eczema*, swelling face*, erythema, rosacea	rash (3x)*, psoriasis*, hyperhidrosis, lichen planus, alopecia, skin maceration
Surgical and Medical Procedures	4	thyroidectomy (2x)	thyroidectomy, appendectomy
Vascular disorders	6	hypertension, hot flush*	Hypertension (2x)**, hot flush (2x)**

* mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkung; je * einmal als mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkung bewertet

Die Zahlen in Klammern geben die Häufigkeit des Events an. Keine Angabe einer Häufigkeit bedeutet, dass das Event einmal aufgetreten ist

Abbildung 20 zeigt die Anzahl an AEs in den jeweiligen *System Organ Classes*, getrennt nach Behandlungsgruppe. SOC's mit mehr als 20 (10 %) Events sind *Gastrointestinal Disorders*, *General Disorders and Administration Site Conditions*, *Infections and Infestations* und *Psychiatric Disorders*. In diesen SOC's wurden unter MP+MPA mehr AEs berichtet als unter Monotherapie MP.

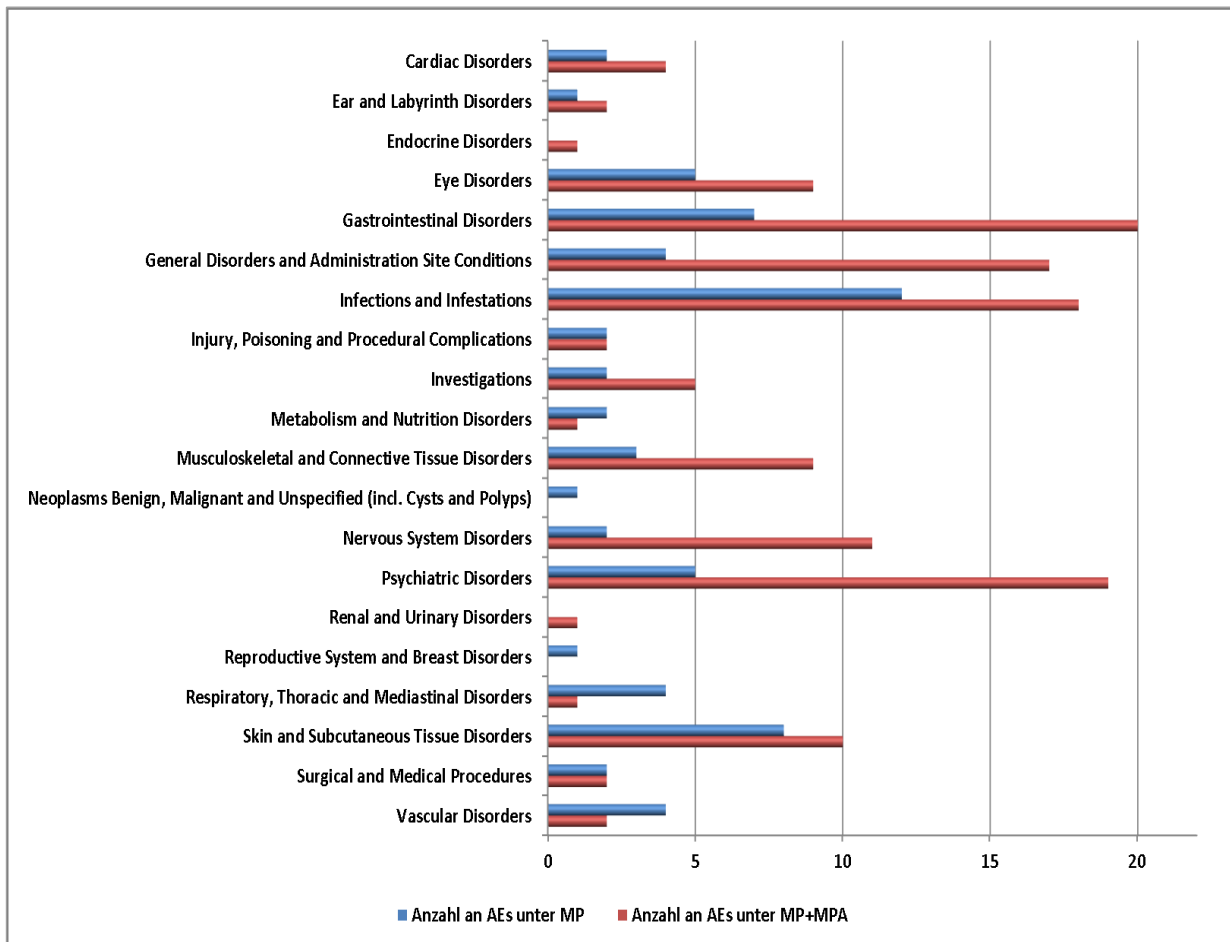


Abbildung 20: Anzahl an AEs unter MP bzw. MP+MPA sortiert nach SOC

Das Balkendiagramm zeigt die Anzahl an AEs in den einzelnen SOC's getrennt nach Behandlungsgruppe.

Insgesamt 68 AEs wurden mit möglichem Kausalzusammenhang zur Einnahme der Prüfmedikation, also als unerwünschte Arzneimittelwirkung eingestuft, davon 29 (42,6 %) unter MP und 39 (57,3 %) unter MP+MPA. Diese sind getrennt nach SOC und Behandlungsgruppe in Abbildung 21 dargestellt. In den SOC's *Gastrointestinal Disorders*, *Investigations*, und *Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders* traten unter MP+MPA deutlich mehr unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf als im Vergleichsarm. Unter MP wurden hauptsächlich Ereignisse berichtet und als unerwünschte Arzneimittelwirkung bewertet, welche in die SOC's *Gastrointestinal*, *General Disorders and Administration Site Condition*, *Infections and Infestations* und *Vascular Disorders* fallen.

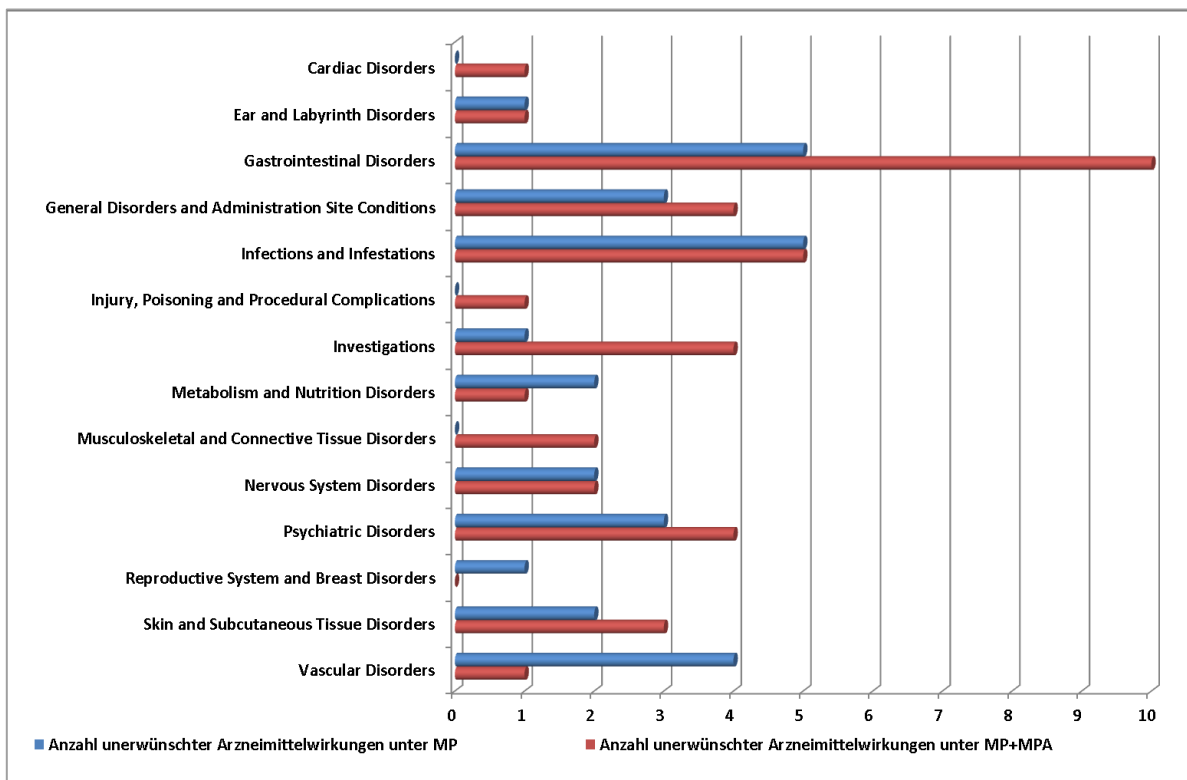


Abbildung 21: Anzahl an möglichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen unter MP bzw. MP+MPA sortiert nach SOC

Das Balkendiagramm zeigt die Anzahl an möglichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen in den einzelnen SOC's getrennt nach Behandlungsgruppe.

Insgesamt 24 AEs wurden als schwerwiegende AEs (SAE) angesehen. 12 (50 %) dieser SAEs fallen nach Kodierung in die SOC *Eye disorders*, 4 (16,7 %) in die SOC *Surgical and Medical Procedures*. Die restlichen SAEs verteilen sich auf unterschiedliche SOC's, welche aus Abbildung 22 zu ersehen ist. Zwischen den beiden Behandlungsgruppen sind keine größeren Unterschiede ersichtlich.

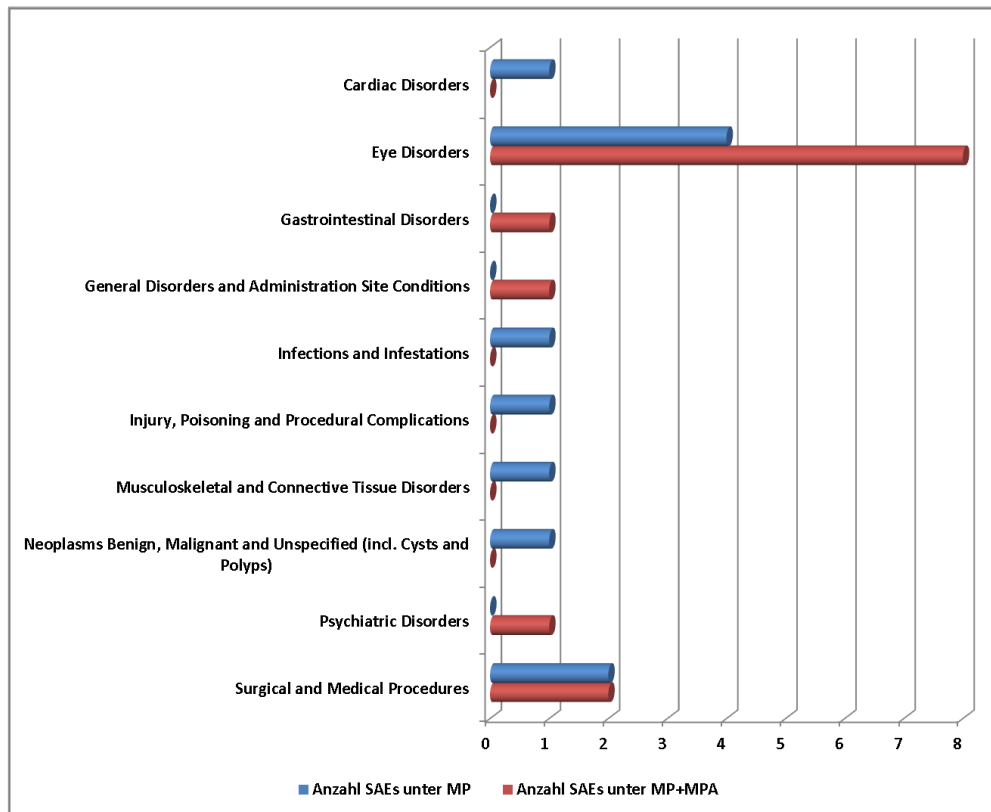


Abbildung 22: Anzahl an SAEs unter MP bzw. MP+MPA sortiert nach SOC

Das Balkendiagramm zeigt die Anzahl an SAEs in den einzelnen SOC's getrennt nach Behandlungsgruppe.

2 SAE-Terms (cystitis, gastritis), berichtet von einem Patienten, wurden mit einem möglichen Kausalzusammenhang bewertet. Beide schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurden vom Leiter der klinischen Prüfung als bereits bekannte Nebenwirkung unter der Medikation und damit als erwartet eingestuft. Kein Patient ist während der Studiendurchführung verstorben.

4.3 Verlauf der serologischen Schilddrüsenparameter in der SEBA- und MINGO-Studie

Im Zuge beider Studien wurde eine Reihe an Werten gemessen, um die Dosierung der Thyreostatika vorzunehmen bzw. um den Verlauf des MB zu kontrollieren. Im Folgenden werden die schilddrüsenrelevanten Parameter aller Patienten mit MB betrachtet.

4.3.1 fT3

In Tabelle 22 sind die Rohdaten der fT3 Messungen, getrennt nach Behandlungsgruppe, aufgelistet.

Tabelle 22: Rohdaten der fT3 Messungen; getrennt nach Behandlungsgruppe

Messzeitpunkt (Woche)	0	4/6	12	24	36
fT3 (1.7-3.7 pg/ml); Selengruppe					
Anzahl an Werten (N)	35	33	32	31	29
Mittelwert	8,9	3,6	4,2	3,6	4,7
± Standardabweichung	± 6,2	± 1,6	± 3,9	± 3,2	± 3,2
P-Wert°		<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
P-Wert°°		<0,001*	0,342*	0,131*	0,203*
fT3 (1.7-3.7 pg/ml); Placebogruppe					
Anzahl an Werten (N)	35	34	34	33	32
Mittelwert	9,7	3,8	3,7	3,8	4,5
± Standardabweichung	± 7,0	± 2,0	± 2,5	± 4,8	± 5,2
P-Wert°		<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
P-Wert°°		<0,001*	0,409*	0,719*	0,087*
fT3, Vergleich Selengruppe vs. Placebogruppe; P-Wert	0,640**	0,660**	0,551**	0,852**	0,848**
fT3 (1,7-3,7 pg/ml); MP-Gruppe					
Anzahl an Werten (N)	70	64	63	59	58
Mittelwert	3,2	3,0	3,0	3,2	3,0
± Standardabweichung	± 1,0	± 0,6	± 0,5	± 0,8	± 0,9
P-Wert°		0,084*	0,087*	0,597*	0,306*
P-Wert°°		0,084*	0,893*	0,083*	0,144*
fT3 (1,7-3,7 pg/ml); MP+MPA-Gruppe					
Anzahl an Werten (N)	73	67	65	60	57
Mittelwert	3,1	3,0	3,7	3,0	3,0
± Standardabweichung	± 0,7	± 0,5	± 5,0	± 0,9	± 0,7
P-Wert°		0,225*	0,319*	0,631*	0,234*
P-Wert°°		0,225*	0,227*	0,343*	0,441*
fT3, Vergleich MP+MPA vs. MP-Gruppe; P-Wert	0,237**	0,827**	0,262**	0,434**	0,588**

* gepaarter, 2-seitiger T-Test

** unverbundener, 2-seitiger T-Test

° im Verlauf in Bezug auf Baseline

°° Im Verlauf in Bezug zur Vorvisite

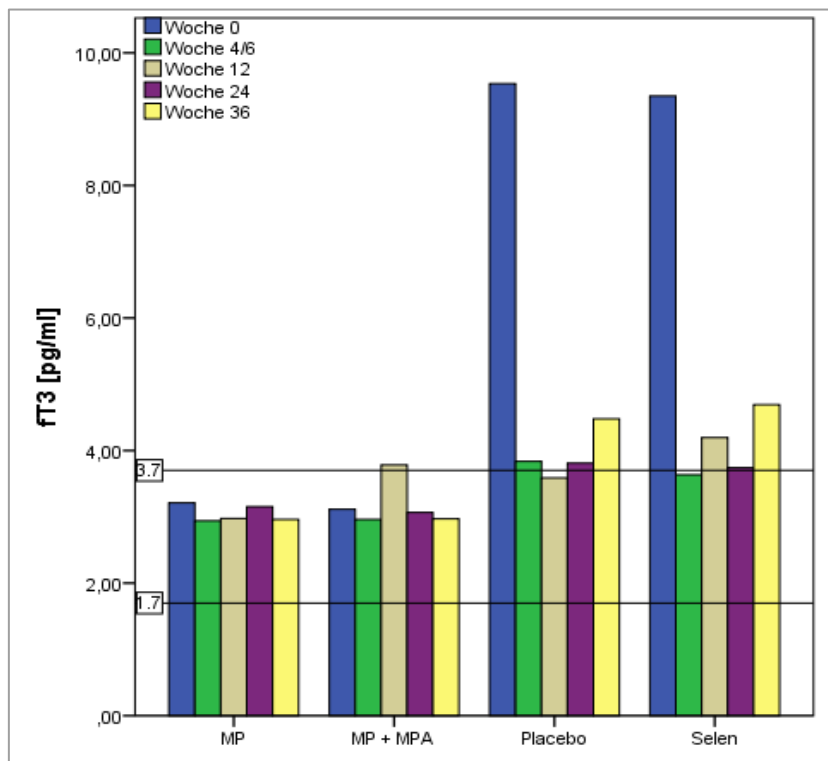


Abbildung 23: Mittelwerte der fT3-Serumkonzentrationen im zeitlichen Verlauf, getrennt nach Behandlungsgruppe

Das Balkendiagramm zeigt die Mittelwerte der fT3-Serumkonzentrationen zu den Messzeitpunkten Woche 0/4 bzw. 6/12/24 und 36 getrennt nach Behandlungsgruppe. Eingezeichnet ist der Normwertbereich von fT3. Die Mittelwerte der Woche 0 der Placebo und Selengruppe liegen deutlich über allen anderen Messzeitpunkten.

In Abbildung 23 sind die Mittelwerte der fT3-Werte, aufgeteilt nach Behandlungszeit und Behandlungsgruppe, dargestellt. Die Mittelwerte in der MINGO-Studie unter MP und MP+MPA lagen mit Ausnahme von Woche 12 unter MP+MPA innerhalb der Normgrenzen 1,7 und 3,7. Im Verlauf der fT3 Werte und auch im Vergleich mit den Baseline-Werten ergaben sich weder unter MP noch unter MP+MPA signifikante Unterschiede (P-Werte zwischen 0,083 und 0,893; verbundener T-Test). Auch ein Vergleich der MP-Patienten mit den MP+MPA Patienten ergab zu keinem Messzeitpunkt einen signifikanten Unterschied (P-Werte zwischen 0,237 und 0,827; unverbundener T-Test). Die Werte des SEBA-Kollektivs lagen teilweise, vor allem zu Beginn der Behandlung, deutlich über 3,7 pg/ml. Alle Messreihen sowohl unter Selen als auch unter Placebo zeigen im Vergleich zur Baseline einen signifikanten Rückgang (p-Wert: <0,001; verbundener T-Test). Die Unterschiede zwischen Woche 4 und Woche 12, Woche 12 und Woche 24 sowie Woche 24 und Woche 36 sind in keiner der beiden Behandlungsgruppen signifikant (P-Werte zwischen 0,087 und

0,719; verbundener T-Test). Auch bei einem Vergleich der beiden Behandlungsgruppen der SEBA-Studie zu den unterschiedlichen Behandlungswochen ergeben sich keine signifikanten Unterschiede (P-Werte zwischen 0,551 und 0,852; unverbundener T-Test). Der Ausgangswert der SEBA Patienten unterscheidet sich vom Ausgangswert der MINGO Patienten signifikant (p-Wert: <0,001; unverbundener T-Test).

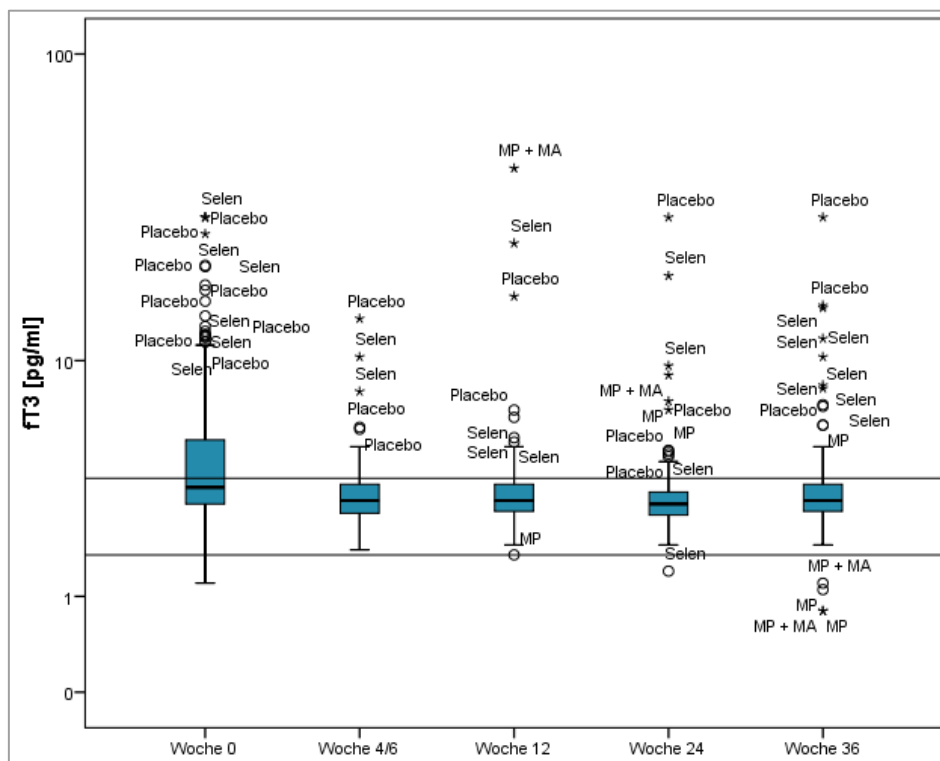


Abbildung 24: Boxplots der Serumkonzentrationen von fT3 im zeitlichen Verlauf, über das gesamte Patientenkollektiv hinweg

Die Abbildung zeigt die Boxplots aller fT3 Serumkonzentrationen zu den Zeitpunkten Woche 0/4 bzw. 6/12/24 und 36. Ausreißer zu hohen Werten hin, traten vor allem in der Selen und Placebogruppe auf.

Auch der Boxplot in Abbildung 24 über alle Patienten hinweg zeigt anschaulich, dass gerade zu Beginn der Behandlung viele Patienten der SEBA-Studie im Verhältnis sehr hohe Werte aufwiesen. Erst ab Woche 12 befinden sich vereinzelt Patienten der MINGO-Studie unter den Ausreißern. Zwischen den Wochen 0 und Woche 4/6 nimmt die absolute Zahl an Ausreißern ab, zur Woche 36 hin dann wieder zu.

4.3.2 fT4

In Tabelle 23 sind die Rohdaten der fT4 Messungen getrennt nach Behandlungsgruppe aufgelistet.

Tabelle 23: Rohdaten der fT4 Messungen; getrennt nach Behandlungsgruppe

Messzeitpunkt (Woche)	0	4/6	12	24	36
ft4 (0,7-1,5 ng/dl); Selengruppe					
Anzahl an Werten (N)	35	33	32	31	29
Mittelwert	2,0	1,1	1,1	1,0	1,3
± Standardabweichung	± 0,6	± 0,3	± 0,4	± 0,3	± 0,6
P-Wert°		0,000*	0,000*	0,000*	0,000*
P-Wert°°		0,000*	0,963*	0,236*	0,033*
ft4 (0,7-1,5 ng/dl); Placebogruppe					
Anzahl an Werten (N)	35	34	34	33	32
Mittelwert	2,2	1,2	1,1	1,1	1,3
± Standardabweichung	± 0,8	± 0,4	± 0,4	± 0,5	± 0,4
P-Wert°		0,000*	0,000*	0,000*	0,000*
P-Wert°°		0,000*	0,016*	0,813*	0,019*
ft4, Vergleich Selengruppe vs. Placebogruppe; P-Wert	0,457**	0,328**	0,517**	0,633**	0,651**
ft4 (0,7-1,5 ng/dl); MP-Gruppe					
Anzahl an Werten (N)	72	67	66	62	60
Mittelwert	1,3	1,1	1,4	1,2	1,8
± Standardabweichung	± 1,4	± 0,3	± 2,0	± 0,3	± 2,9
P-Wert°		0,285*	0,726*	0,591*	0,270*
P-Wert°°		0,285*	0,199*	0,391*	0,221*
ft4 (0,7-1,5 ng/dl); MP+MPA-Gruppe					
Anzahl an Werten (N)	76	69	68	61	59
Mittelwert	1,3	1,1	1,1	1,1	1,6
± Standardabweichung	± 1,6	± 0,3	± 0,2	± 0,3	± 2,4
P-Wert°		0,245*	0,307*	0,471*	0,498*
P-Wert°°		0,245*	0,353*	0,024*	0,171*
ft4, Vergleich MP+MPA vs. MP-Gruppe; P-Wert	0,985**	0,810**	0,223**	0,448**	0,681**

* gepaarter, 2-seitiger T-Test

** unverbundener, 2-seitiger T-Test

° im Verlauf in Bezug auf Baseline

°° Im Verlauf in Bezug zur Vorvisite

Bei einem Vergleich der vier Behandlungsgruppen zu Beginn der Therapien stellt man fest, dass die Patienten der SEBA-Studie signifikant (P-Wert: <0,001; unverbundener T-Test) höhere ft4-Werte hatten als die Patienten der MINGO Gruppe. Außer den Werten zu Woche 0 der SEBA Patienten, liegen noch die Mittelwerte der Woche 36 der MINGO-Studie über dem Normwert von 1,5 ng/dl. Diese sind aber nicht signifikant höher als die Mittelwerte der MINGO-Patienten zur Woche 24 (p=0,065; verbundener T-Test).

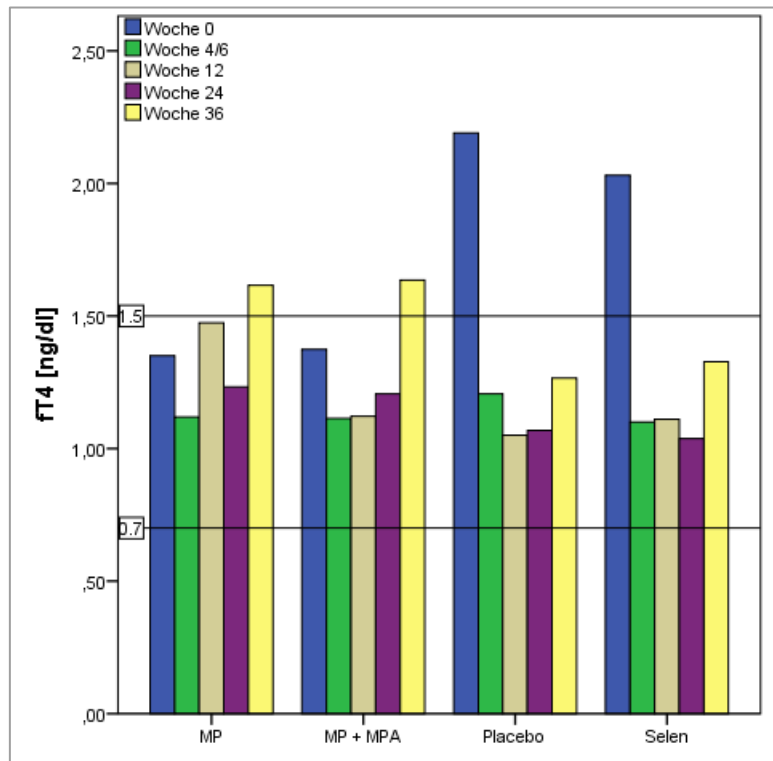


Abbildung 25: Mittelwerte der fT4-Serumkonzentrationen im zeitlichen Verlauf, getrennt nach Behandlungsgruppe

Das Balkendiagramm zeigt die Mittelwerte der fT4-Serumkonzentrationen der Wochen 0/4 bzw. 6/12/24 und 36 getrennt nach Behandlungsgruppe. Eingezeichnet ist der Normwertbereich von fT4. Die Mittelwerte der Woche 0 der Placebo und Selen Gruppe liegen deutlich über allen anderen Messzeitpunkten.

Vergleicht man die unterschiedlichen Behandlungsgruppen innerhalb jeder Studie, sieht man in der Abbildung 25 einen Unterschied in Woche 4 bei den SEBA Patienten und in Woche 12 bei den MINGO Patienten. Allerdings ist weder der Unterschied in Woche 12 zwischen den Patienten unter MP vs. MP+MPA (P-Wert: 0,223; unverbundener T-Test), noch der Unterschied in Woche 4 der Patienten unter Placebo vs. Selen (P-Wert: 0,328; unverbundener T-Test) signifikant. Der Unterschied der beiden Mittelwerte von Woche 12 der MINGO Patienten, wird durch einen Patienten im MP-Behandlungsarm mit dem sehr hohen Wert von 16,4 ng/dl ausgelöst. Dies ist auch aus Abbildung 26 ersichtlich. Die Mediane der beiden MINGO-Behandlungsarme in Woche 12 liegen bei 1,1 ng/dl und unterscheiden sich nicht. Im Vergleich der einzelnen Behandlungsgruppen der beiden Studien, ergibt sich für keinen Messzeitpunkt ein signifikanter Unterschied (P-Werte zwischen 0,223 und 0,985; unverbundener T-Test). Im Verlauf der einzelnen Behandlungsgruppen und auch im Vergleich der einzelnen Messzeitpunkte und der Baseline ergibt sich in der MINGO-Studie ein signifikanter Unterschied in der MP+MPA Gruppe zwischen

Woche 12 und Woche 24 (P-Wert: 0,024; verbundener T-Test), weitere signifikante Unterschiede waren weder im Verlauf noch im Vergleich zur Baseline messbar (p-Wert zwischen: 0,171 und 0,726; verbundener T-Test). In der SEBA-Studie sind in beiden Behandlungsgruppen sowohl die Werte im Verlauf als auch die einzelnen Behandlungswerte im Verhältnis zur Baseline mit Ausnahme Woche 12 zu Woche 24 (P-Wert 0,813; verbundener T-Test) in der Placebogruppe und Woche 4 zu Woche 12 (P-Wert 0,963; verbundener T-Test) und Woche 12 zu Woche 24 (P-Wert= 0,236; verbundener T-Test) in der Sengruppe signifikant (P-Werte zwischen <0,001 und 0,033).

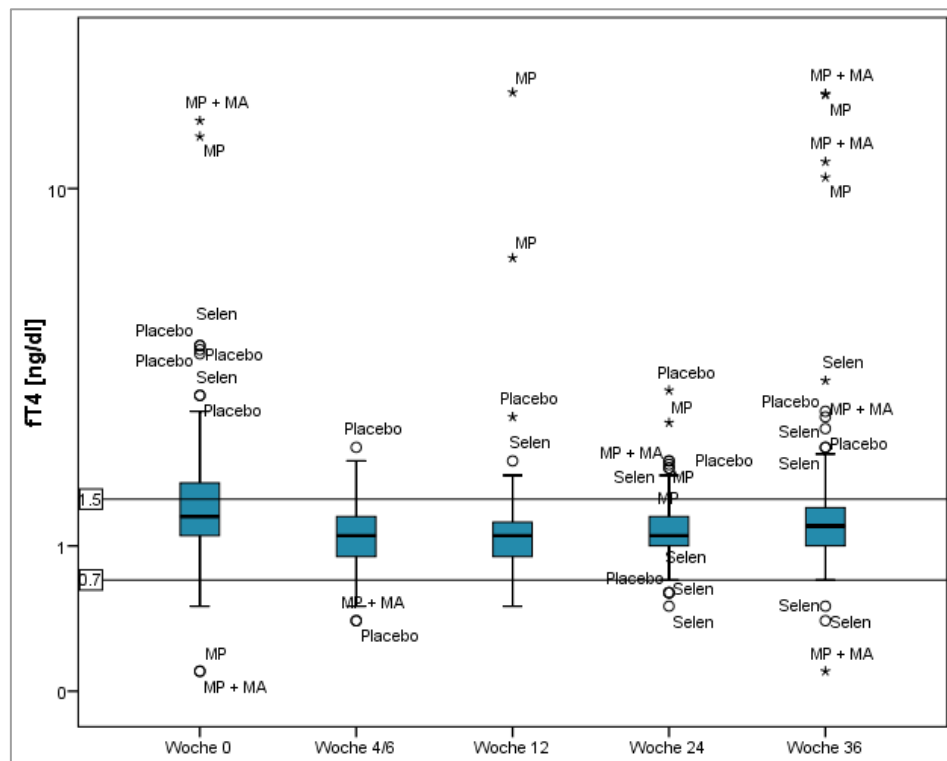


Abbildung 26: Boxplots der Serumkonzentrationen von fT4 im zeitlichen Verlauf, über das gesamte Patientenkollektiv hinweg

Die Abbildung zeigt die Boxplots aller fT4-Serumkonzentrationen der Behandlungswochen 0/4 bzw. 6/12/24 und 36. Der Normwertbereich von fT4 ist eingezeichnet. Mit Ausnahme der Woche 0 liegen alle Boxplots im Normwertbereich von fT4.

In Abbildung 26 kann man des Weiteren sehen, dass in Woche 0 und dann wieder ab Woche 12 viele Patienten deutlich erhöhte oder verringerte fT4 Werte aufwiesen.

4.3.3 TSH

In Tabelle 24 sind die Rohdaten der TSH Messungen, getrennt nach Behandlungsgruppe, aufgelistet.

Tabelle 24: Rohdaten der TSH Messungen; getrennt nach Behandlungsgruppe

Messzeitpunkt (Woche)	0	4/6	12	24	36
TSH (0,4-4,9 mU/L), Selengruppe					
Anzahl an Werten (N)	35	33	32	31	29
25. Perzentile	0,01	0,01	0,01	0,02	0,01
Median	0,01	0,01	0,03	0,83	0,05
75. Perzentile	0,01	0,11	1,01	1,88	0,78
P-Wert°		0,001+	0,000+	0,000+	0,000+
P-Wert°°		0,001+	0,002+	0,000+	0,085+
TSH (0,4-4,9 mU/L), Placebogruppe					
Anzahl an Werten (N)	35	34	34	33	32
25. Perzentile	0,01	0,01	0,01	0,14	0,01
Median	0,01	0,01	0,45	1,38	0,12
75. Perzentile	0,01	0,01	1,78	2,46	0,56
P-Wert°		0,016+	0,000+	0,000+	0,000+
P-Wert°°		0,016+	0,000+	0,031+	0,000+
TSH, Vergleich Selengruppe vs. Placebogruppe; P-Wert	0,536++	0,055++	0,244++	0,287++	0,887++
TSH (0,4-4,9 mU/L), MP-Gruppe					
Anzahl an Werten (N)	72	67	66	62	60
25. Perzentile	0,020	0,210	0,310	0,135	0,150
Median	0,245	0,960	0,765	0,650	0,750
75. Perzentile	0,888	2,200	2,413	1,625	2,0165
P-Wert°		0,000+	0,001+	0,185+	0,025+
P-Wert°°		0,000+	0,425+	0,363+	0,454+
TSH (0,4-4,9 mU/L), MP+MPA-Gruppe					
Anzahl an Werten (N)	76	71	70	63	60
25. Perzentile	0,073	0,430	0,385	0,440	0,455
Median	0,710	1,250	1,215	1,120	1,050
75. Perzentile	1,895	2,870	2,493	2,010	2,173
P-Wert°		0,150+	0,022+	0,227+	0,192+
P-Wert°°		0,150+	0,845+	0,274+	0,839+
TSH, Vergleich MP+MPA vs. MP-Gruppe; P-Wert	0,014++	0,189++	0,402++	0,030++	0,393++

+ gepaarter Wilcoxon Vorzeichenrangtest

++ Mann-Whitney-U-Test

° im Verlauf in Bezug auf Baseline

°° Im Verlauf in Bezug zur Vorvisite

In Abbildung 27 sind die Mittelwerte im zeitlichen Verlauf und getrennt nach Behandlungsgruppe noch einmal anschaulich als Balkendiagramm dargestellt.

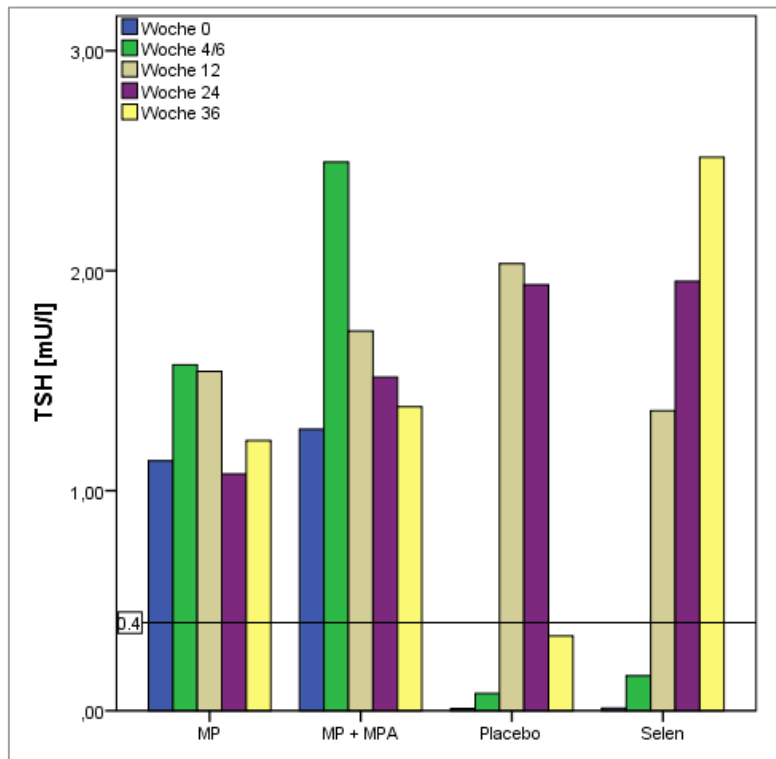


Abbildung 27 Mittelwerte der TSH-Serumkonzentrationen im zeitlichen Verlauf, getrennt nach Behandlungsgruppe

Das Balkendiagramm zeigt die Mittelwerte der TSH-Serumkonzentrationen der Behandlungswochen Woche 0/4 bzw. 6/12/24 und 36 getrennt nach Behandlungsgruppe. Eingezeichnet ist der untere Grenzwert der Normwerte der TSH-Serumkonzentration. Die Wochen 0 und 4 der Placebo und Selengruppe sowie die Woche 36 der Placebogruppe liegen unter dem Grenzwert.

In der SEBA-Studie stieg der Mittelwert des TSH-Werts in beiden Behandlungsgruppen über die ersten 12 Wochen der Behandlung stark an und lag erst bei Woche 12 im Normbereich. Unter Placebo sind alle Werte im Vergleich mit der Vorvisite und im Vergleich mit der Baseline signifikant unterschiedlich (p-Werte zwischen $<0,001$ und $0,031$; Wilcoxon Vorzeichenrangtest). Im Placeboarm sinkt der Mittelwert der TSH-Werte nach Woche 24 wieder ab, während er im Selenarm weiter ansteigt. Hier sind, mit Ausnahme des Unterschieds zwischen Woche 24 und Woche 36 (P-Wert $0,085$; Wilcoxon Vorzeichenrangtest), alle Unterschiede im Verlauf und im Vergleich zur Baseline (p-Werte zwischen $<0,001$ und $0,002$; Wilcoxon Vorzeichenrangtest) signifikant. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen liegt allerdings bei keinem Messzeitpunkt vor (p-Werte zwischen: $0,055$ und $0,887$; Mann Whitney U Test).

Abbildung 28 zeigt in Woche 36 einen Ausreißer (TSH: 57,67 mU/l) im Selen Behandlungsarm an, welcher für die Verzerrung der Mittelwerte verantwortlich ist. Die Mediane der beiden Behandlungsgruppen liegen mit 0,05 mU/l in der Selengruppe und 0,115 mU/l in der Placebogruppe sehr nahe beieinander.

In der MINGO-Studie steigt der TSH in den ersten 6 Wochen der Behandlung in beiden Behandlungsarmen an, wobei der Anstieg in der MP+MPA Gruppe größer ausfällt als in der MP-Gruppe. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen ist hier in Woche 0 und Woche 24 signifikant (0,014 bzw. 0,030; Mann Whitney U Test). An anderen Messzeitpunkten unterscheiden sich die TSH-Werte nicht signifikant (P-Werte zwischen 0,189 und 0,402; Mann Whitney U Test). Im MP-Behandlungsarm sind im Vergleich zur Baseline die Messreihen in Woche 6, 12 und 36 signifikant unterschiedlich (P-Werte zwischen $<0,001$ und 0,025; Wilcoxon Vorzeichenrangtest). Der Vergleich zwischen Baseline und Woche 24 ist mit einem P-Wert von 0,185 (Wilcoxon Vorzeichenrangtest) nicht signifikant. Im Vergleich zur Vorvisite ab Woche 6 sind keine signifikanten Unterschiede zu sehen (P-Werte zwischen 0,363 und 0,454; Wilcoxon Vorzeichenrangtest). Im MP+MPA Behandlungsarm ist im Vergleich zur Baselinevisite nur die Messreihe in Woche 12 signifikant unterschiedlich (P-Wert 0,022; Wilcoxon Vorzeichenrangtest). Die anderen Messzeitpunkte sind mit P-Werten zwischen 0,150 und 0,227 (Wilcoxon Vorzeichenrangtest) im Vergleich zur Baseline nicht signifikant. Im Vergleich zur Vorvisite sind keine signifikanten Unterschiede messbar (P-Werte zwischen 0,150 und 0,845; Wilcoxon Vorzeichenrangtest).

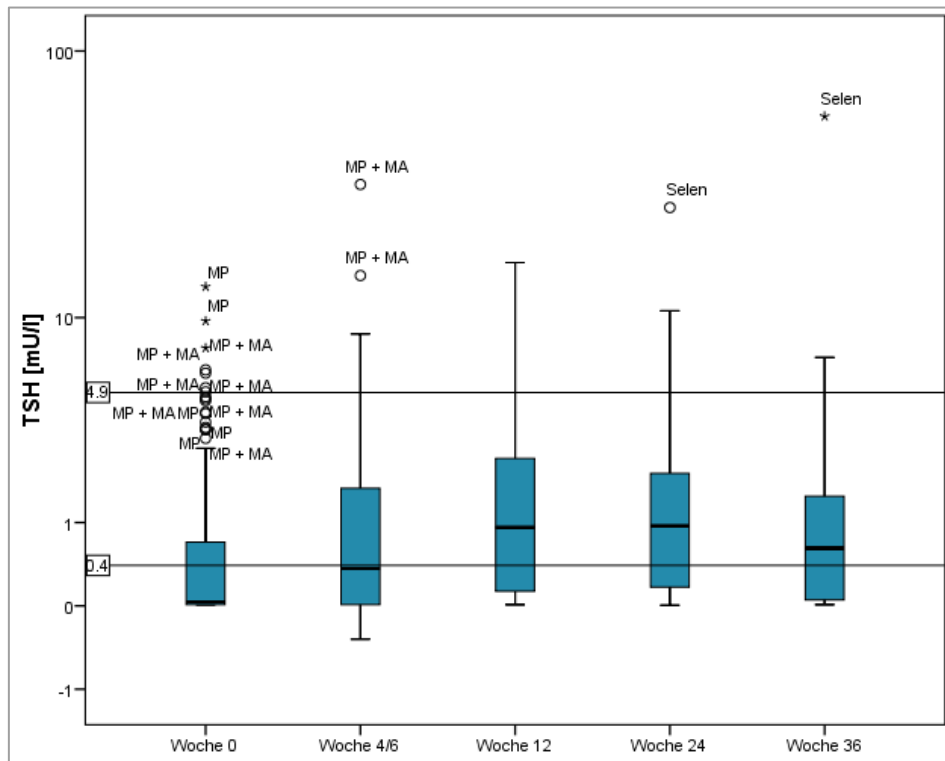


Abbildung 28: Boxplots der Serumkonzentrationen von TSH im zeitlichen Verlauf über das gesamte Patientenkollektiv hinweg

Die Abbildung zeigt die Boxplots der TSH-Serumkonzentrationen zu den Wochen 0/4 bzw. 6/12/24 und 36. Die Grenzen der Normwerte von TSH sind eingezeichnet. In Woche 0 und 4/6 liegen einzelne Patienten der MP und MP+MPA Behandlungsgruppe über dem Normwertbereich.

Bei Betrachtung der Abbildung 28 fallen vor allem Woche 0 vermehrte Ausreißer nach oben auf. Sowohl in der MP-Gruppe als auch in der MP+MPA Gruppe lagen, wie an den 25., 50. und 75. Perzentilen zu sehen ist (MP-Gruppe: 0,02; 0,245; 0,8875; MP+MPA Gruppe: 0,0725; 0,7100; 1,895), sehr schief verteilte Ausgangswerte vor. Im weiteren Verlauf normalisieren sich die Werte des Patientenkollektivs allerdings. Dies liegt auch an den Werten des SEBA Kollektivs, die sich erst zur Woche 12 normalisieren und zu Beginn der Behandlung im unteren Teil des Boxplots liegen.

4.3.4 TRAK

In Tabelle 25 sind die Rohdaten der TRAK Messungen, getrennt nach Behandlungsgruppe, aufgelistet.

Tabelle 25: Rohdaten der TRAK Messungen; getrennt nach Behandlungsgruppe

Messzeitpunkt (Woche)	0	4/6	12	24	36
TRAK (<1,8 IU/L), Selengruppe					
Anzahl an Werten (N)	35	33	32	31	29
25. Perzentile	4,4	4,25	3,55	2,20	1,60
Median	6,4	9,40	8,60	5,30	4,50
75. Perzentile	17,1	23,30	17,72	19,40	12,65
P-Wert°		0,118+	0,645+	0,003+	0,001+
P-Wert°°		0,118+	0,131+	0,000+	0,000+
TRAK (<1,8 IU/L), Placebogruppe					
Anzahl an Werten (N)	35	34	34	33	32
25. Perzentile	3,2	2,65	2,08	1,65	0,73
Median	6,00	5,90	5,15	3,00	2,65
75. Perzentile	19	16,30	12,13	8,65	6,25
P-Wert°		0,198+	0,014+	0,000+	0,000+
P-Wert°°		0,198+	0,009+	0,020+	0,001+
TRAK, Vergleich Selengruppe vs. Placebogruppe; P-Wert	0,660++	0,139++	0,077++	0,107++	0,161++
TRAK (<1,8 IU/L), MP-Gruppe					
Anzahl an Werten (N)	72	65	64	59	59
25. Perzentile	3,25	1,25	1,05	0,90	1,13
Median	10,45	6,30	4,55	4,90	3,90
75. Perzentile	18,70	13,60	10,18	12,20	10,30
P-Wert°		0,000+	0,000+	0,000+	0,000+
P-Wert°°		0,000+	0,000+	0,219+	0,600+
TRAK (<1,8 IU/L), MP+MPA-Gruppe					
Anzahl an Werten (N)	72	70	66	62	60
25. Perzentile	2,58	1,48	1,25	1,30	0,90
Median	7,20	4,75	3,60	2,35	2,60
75. Perzentile	14,65	9,95	7,45	6,45	6,00
P-Wert°		0,000+	0,000+	0,000+	0,000+
P-Wert°°		0,000+	0,000+	0,935+	0,713+
TRAK, Vergleich MP+MPA vs. MP-Gruppe; P-Wert	0,304++	0,647++	0,571++	0,109++	0,130++

+ gepaarter Wilcoxon Vorzeichenrangtest

++ Mann-Whitney-U-Test

° im Verlauf in Bezug auf Baseline

°° Im Verlauf in Bezug zur Vorvisite

In Abbildung 29 sind die Mittelwerte im zeitlichen Verlauf und getrennt nach Behandlungsgruppe noch einmal anschaulich als Balkendiagramm dargestellt.

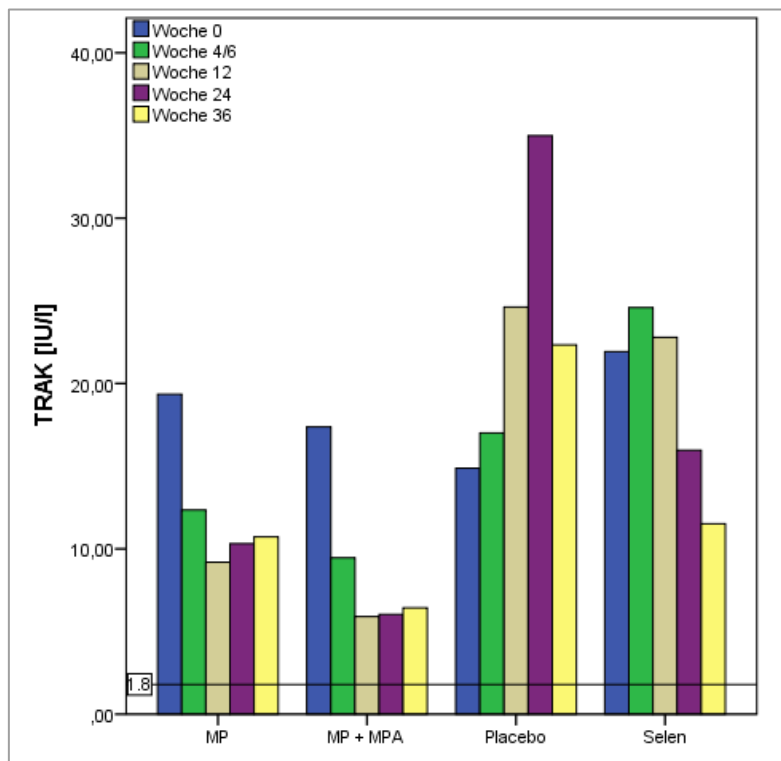


Abbildung 29: Mittelwerte der TRAK-Serumkonzentrationen im zeitlichen Verlauf, getrennt nach Behandlungsgruppe

Die Mittelwerte der TRAK-Serumkonzentrationen zu den Messzeitpunkten Woche 0/4 bzw. 6/12/24 und 36 getrennt nach Behandlungsgruppe sind dargestellt. Der obere Grenzwert des Normbereichs ist eingezeichnet. Alle Mittelwerte liegen über dem Normbereich. In der MP und der MP+MPA Gruppe sind erhöhte Werte vor allem zu Woche 0, in der Placebogruppe zu Woche 12 und 24, in der Selen Gruppe zu Woche 4 und 12 zu sehen.

Der TRAK-Mittelwert liegt in allen Behandlungsgruppen und zu allen Messzeitpunkten deutlich über dem Normbereich von unter 1,8 IU/l. Bei den MINGO Patienten nimmt der Mittelwert während der ersten 12 Wochen ab, um danach wieder leicht anzusteigen. In beiden Behandlungsgruppen ist sowohl der Rückgang von Woche 0 auf Woche 6 als auch von Woche 6 auf Woche 12 signifikant (P-Werte <0,001; Wilcoxon Vorzeichenrangtest). Der Vergleich im Behandlungsverlauf ab Woche 12 ergibt in beiden Behandlungsgruppen keine signifikanten Unterschiede mehr (P-Werte zwischen 0,219 und 0,935; Wilcoxon Vorzeichenrangtest). Im Vergleich zur Baseline findet sich in jeder Behandlungsgruppe und zu jedem Messzeitpunkt ein signifikanter Unterschied (P-Werte <0,001; Wilcoxon Vorzeichenrangtest). Unterschiede zwischen den beiden Gruppen der MINGO-Studie zum gleichen Messzeitpunkt sind allerdings nicht signifikant (P-Werte zwischen 0,109 und 0,647; Mann Whitney U Test).

In der SEBA-Studie steigt der Mittelwert bis zur Woche 12 leicht an. Unter Selen sinkt er daraufhin wieder ab, während er in der Vergleichsgruppe noch bis zur Woche 24 weiter ansteigt. Signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen konnten zu keinem Zeitpunkt gemessen werden (p-Werte zwischen 0,077 und 0,660; Mann Whitney U Test). In der Placebogruppe ist der Vergleich zwischen Messwoche 0 und 4 nicht signifikant (P-Wert 0,198; Wilcoxon-Vorzeichenrangtest). Alle anderen Messwerte im Vergleich zur Vorvisite oder zur Baseline sind mit P-Werte zwischen $<0,001$ und 0,020 (Wilcoxon Vorzeichenrangtest) signifikant unterschiedlich. In der Selengruppe ist der Vergleich von Woche 4 und Woche 12 mit der Baselinevisite und der Vergleich zwischen Woche 4 und Woche 12 nicht signifikant unterschiedlich (P-Werte 0,118; 0,645 und 0,131; Wilcoxon Vorzeichenrangtest). Alle anderen Unterschiede im Vergleich der jeweiligen Visite zur Vorvisite und zur Baseline sind signifikant (P-Werte zwischen $<0,001$ und 0,003; Wilcoxon Vorzeichenrangtest).

Bei Betrachtung des gesamten MINGO-Kollektivs im Verhältnis zum gesamten SEBA-Kollektiv ist in Woche 4 (P-Wert 0,012; Mann Whitney U Test) und in Woche 12 (P-Wert 0,006; Mann Whitney U Test) ein signifikanter Unterschied messbar.

Auffällig ist vor allem in allen Behandlungsgruppen das Vorhandensein von sehr hohen Ausreißern. Hier ist vor allem anzumerken, dass einzelne Patienten über die gesamte Behandlungsdauer extrem hohe TRAK-Werte aufwiesen. Insgesamt hatten 25 (11,3 %) Patienten mindestens einen TRAK Wert ≥ 50 IU/l. An Abbildung 30 lässt sich sehen, dass diese Patienten während der gesamten Therapiedauer über dem Normbereich lagen. Aus der MINGO-Studie hatten 14 Patienten einen TRAK Wert ≥ 50 IU/l. Fünf (35,7 %) dieser Patienten entwickelten eine optische Neuropathie, davon zwei Patienten in der MP und drei in der MP+MPA Gruppe.

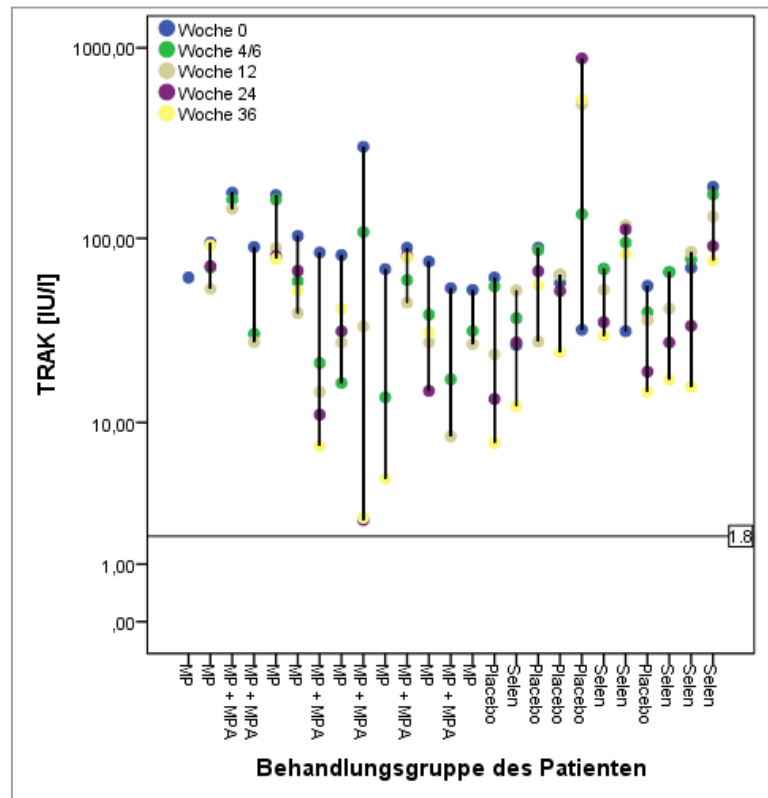


Abbildung 30: Serumkonzentrationen des TRAK der Patienten, die zu mindestens einem Messzeitpunkt einen TRAK Wert ≥ 50 hatten, im zeitlichen Verlauf

Die Serumkonzentrationen des TRAK aller Patienten, die mindestens einen TRAK Wert ≥ 50 hatten, sind dargestellt und die obere Grenze des Normbereichs eingezeichnet. Alle TRAK Werte aller dargestellten Patienten liegen über dem Normbereich.

Werte im Normbereich hatten insgesamt 85 (38,5 %) Patienten. Bei 17 (7,7 %) Patienten lagen die Werte über alle Messwerte hinweg im Normbereich. Die Abbildung 31 zeigt, dass diese Patienten hauptsächlich in der MINGO-Studie behandelt worden waren.

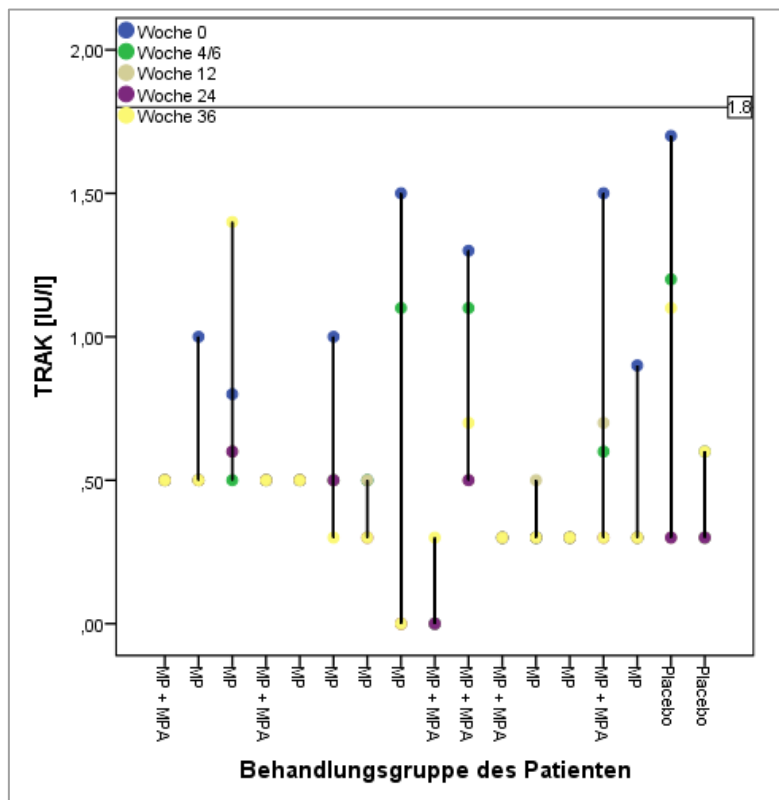


Abbildung 31: Serumkonzentrationen des TRAK der Patienten, deren TRAK Serumkonzentrationen über die gesamte Behandlungsdauer hinweg im Normbereich lag, im zeitlichen Verlauf

Die Serumkonzentrationen des TRAK der Patienten, die über die gesamte Behandlungsdauer hinweg einen TRAK Wert im Normbereich hatten, sind dargestellt. Bis auf 2 Patienten, die in der Placebogruppe behandelt worden waren, sind alle Patienten der MP oder der MP+MPA Behandlungsgruppe zuzuordnen.

5 Diskussion

5.1 Methodendiskussion

Gegenstand der Auswertung sind zwei klinische Studien an Patienten mit MB bzw. EO. Beide klinischen Prüfungen wurden nach aktuellem Stand der Wissenschaft durchgeführt, die internationalen ICH-Guidelines, EU-Regularien und das deutsche Arzneimittelgesetz wurden bei Planung, Durchführung und Auswertung der Studien berücksichtigt (52-54, 57). Die klinische Prüfung ist, nach wie vor, der Gold-Standard, wenn Wirkungen und Nebenwirkungen nachgewiesen werden sollen. Das Studiendesign sollte so gewählt werden, dass möglichst wenig Patienten für die Durchführung der klinischen Prüfung benötigt werden, die Risiken für die Patienten möglichst klein gehalten werden und wissenschaftlich belastbare Ergebnisse erhoben werden können. (51)

5.1.1 Studiendesign: monozentrisch und multizentrische Studie

Eine klinische Studie wurde an einem, die andere an vier Studienzentren durchgeführt. Alle Patienten der SEBA-Studie wurden in Mainz betreut, die Patienten der MINGO-Studie wurden in den Studienzentren Mainz, Essen, Mailand und Pisa behandelt. Die Behandlung der Patienten an unterschiedlichen Studienzentren hat den Vorteil, dass in kürzerer Zeit mehr Patienten eingeschlossen werden können und somit Studien an Patienten mit seltenen Erkrankungen überhaupt erst möglich gemacht werden. Häufig wird hierbei auch bereits bei der Planung an den einzelnen Studienzentren die verfügbare Patientenzahl, die in die Studie eingeschlossen werden kann, überschätzt. Aufgrund der meist engen Ein- und Ausschlusskriterien, sind dann doch nicht alle Patienten, die man für die Studienteilnahme eingeplant hatte, geeignet. Deshalb sollten bereits zu Beginn der Studie eine ausreichende Anzahl an engagierten Studienzentren eingeplant werden. (50, 56)

Die Patientenrekrutierung wurde für die SEBA-Studie innerhalb von 2 Jahren und 4 Monaten durchgeführt. *Last patient first visit* fand am 16.09.2014 statt. Bei Studienbeginn war im Studienprotokoll *End of Trial* im vierten Quartal 2013 geplant. Im Zuge eines Amendments der Studie wurde 2013 die Anzahl an Patienten, die randomisiert werden sollten, von 50 auf 70 erhöht und das Ende der Studie auf das dritte Quartal 2014 verschoben. Diese Planung konnte vom Mainzer Studienzentrum erfüllt werden. Die Einbindung eines weiteren Studienzentrums war nicht nötig.

In der MINGO-Studie wurde, trotz des multizentrischen Designs der Studie, mit 5 Jahren eine deutlich längere Zeit benötigt, um die laut Studienprotokoll geforderten 150 auswertbaren Patienten zu rekrutieren. Die Studie wurde bereits zu Beginn als multizentrische Studie geplant, da zum einen mehr Patienten erforderlich waren, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten und zum anderen nur ein geringer Prozentsatz an Patienten mit MB die untersuchte Erkrankung entwickeln (7, 8). Im Studienprotokoll von 2009 wurde das Studienende für das 4. Quartal 2012 geplant. Trotz der bereits zu Studienbeginn geplanten Einbeziehung von drei weiteren Studienzentren, konnte dieser Zeitplan nicht eingehalten werden. Eine Erklärung hierfür stellen die stark unterschiedlichen Rekrutierungszahlen der einzelnen Studienzentren dar. Während in Mainz 71 % der Patienten eingeschlossen wurden, konnten im Zentrum mit der schlechtesten Rekrutierungsrate nur 7 % der Patienten rekrutiert werden. Es wurde bei Beginn der Studie im Jahr 2009 nicht festgelegt, wie viele Patienten von den einzelnen Studienzentren eingeschlossen werden sollen bzw. erfragt, wie viele Patienten die einzelnen Studienzentren einschließen können. Dies ist bei heutigen Studien, wenn es nicht direkt im Zentrumsvertrag festgelegt wird, im Zuge der Abfrage der Qualifikationen (*Feasibility*) der einzelnen Studienzentren gängige Praxis (50).

Nachteile einer Einbeziehung mehrere Studienzentren sind der erhöhte organisatorische Aufwand und auch ein möglicher Bias durch die Wahl unterschiedlicher Patientenkollektive und Behandlungsleitlinien in den einzelnen Studienzentren. Ein ausführliches Studienprotokoll und einheitliche Datenerfassungsbögen (*Case Report Form*) vereinheitlichen die Abläufe an den einzelnen Studienzentren, wodurch vergleichbare Werte erhoben werden. (50, 56) Die Randomisierung der Patienten der MINGO-Studie wurde nach Studienzentrum stratifiziert durchgeführt. Dadurch und durch die Festlegung der Ein- und Ausschlusskriterien in beiden Studien entstanden, was auch die Auswertung der demographischen und klinischen Ausgangsdaten beweist, innerhalb der SEBA- und der MINGO-Gruppe und auch jeweils innerhalb der einzelnen Studienzentren in der MINGO-Studie vergleichbare Ausgangskollektive. Auffällig ist in der MINGO-Studie allerdings, dass in Mailand nur 56,3 % der Patienten die Studie einschließlich der Follow-up Visite abschließen konnten. In den anderen drei Studienzentren lag die Quote mit 80-90 % deutlich höher. Auch die Quote an dokumentierten AEs unterscheidet sich in der MINGO-Studie von Zentrum zu Zentrum deutlich. Während

in Essen 90 % der Patienten und in Mainz 53 % der Patienten mindestens ein AE berichteten, wurde in Mailand bzw. Pisa insgesamt nur ein AE bzw. gar kein AE dokumentiert. Sowohl der Unterschied in der Adhärenz der Patienten als auch in der Dokumentation der unerwünschten Ereignisse könnte auf die unterschiedlichen Patientengewohnheiten und Arzt-Patienten-Beziehungen an den einzelnen Zentren zurückzuführen sein. Dem Studienzentrum Mailand gelang es augenscheinlich nicht so gut, die Patienten zu einer weiteren Studienteilnahme zu motivieren wie den anderen Studienzentren. Bezüglich der AE-Dokumentation wurde auf direkte Nachfrage im Zuge von Telefonkonferenzen von den italienischen Studienbeteiligten immer versichert, es würde keine Probleme bei der Einnahme der Medikation geben und die Patienten würden die Medikation sehr gut vertragen. Wichtige Definitionen und Handlungsanweisungen für den Umgang mit AEs wurden bereits im Jahr 2000 durch eine Publikation im Journal *The Lancet* festgelegt (67). Die internationale GCP-Guideline (57) wurde 1996 verabschiedet und 2004 durch die europäische Guideline (55) in Europa etabliert. Dies führte zu einer deutlichen Erhöhung der Qualität von klinischen Studien. Dennoch wird das Safety Management in klinischen Studien anscheinend noch nicht einheitlich gehandhabt. Ein Review von Zorzela et al. (68) kommt zu dem Schluss, dass Safety Daten zwischen 2008 und 2011 in systematischen Reviews in sehr unterschiedlicher Qualität berichtet wurden. Die Autoren schreiben anschaulich, dass Studien ohne AEs sorgfältig interpretiert werden müssen, da das Fehlen von AEs unterschiedliche Gründe haben kann: *„they may not have occurred (that is a zero event), they may not have been investigated (that is unknown if zero or no events occurred) or they may have been detected but not reported (that is unknown if zero or no events occurred)“*. (68) Auch in weiteren Publikationen (69-71) wurde festgestellt, dass eine systematische, einheitliche Erhebung und Auswertung von Safety Daten noch nicht gegeben ist. Eine Untersuchung von Flynn et al. aus dem Jahr 2013 (72) veröffentlichte eine Befragung von insgesamt 27 Patienten zum Thema *safety monitoring* in klinischen Studien. Ergebnis dieser Befragung war, dass die Patienten sehr wenig über das Safety Management im Zuge klinischer Studien wissen. Zum Beispiel definierten die Teilnehmer zu Beginn der Diskussion AEs als negative Effekte der Studie. Es ist also nicht zu erwarten, dass Studienteilnehmer AEs von sich aus berichten, wenn vom Studienzentrum aus nicht aktiv nachgefragt wird. Für deutsche Studienzentren ist die Einhaltung der ICH-GCP-Guideline durch die deutsche GCP-Verordnung (53)

gesetzlich verankert, wird geschult und die Einhaltung auch von den Behörden überprüft. Die Studienzentren sind verpflichtet, die Patienten aktiv nach AEs zu befragen, und auch AEs, die keinen Zusammenhang zur Studienmedikation haben, in der allgemeinen Patientenakte zu erfassen und in die Case Report Forms zu übertragen. Auch der klinische Monitor, welcher für die deutschen Studienzentren zuständig war, unterrichtete jedes Studienzentrum im Zuge des ersten Monitorbesuchs über die Meldeverpflichtungen von unerwünschten Ereignissen und prüfte die Patientenakten sowie die GCP-gerechte Dokumentation der Unerwünschten Ereignisse zu 100 %, so wie dies in der Europäischen Richtlinie (54) vorgeschrieben ist. Für die italienischen Studienzentren wurde eine italienische CRO engagiert, um den Studienzentren eine Kommunikation in ihrer Muttersprache zu ermöglichen. Möglicherweise hat die Betreuung der Studienzentren durch unterschiedliche CROs und Monitore zu einer Diskrepanz in der Dokumentation der AEs geführt. Bei der Organisation von weiteren multizentrischen klinischen Studien erscheint es sinnvoll mindestens einen Monitor zu bestimmen, der im Zuge eines Co-Monitorings in regelmäßigen Abständen die Arbeit aller Studienzentren prüft. Weitere Unterschiede zwischen den einzelnen Studienzentren fielen im Zuge der Erstellung dieser Arbeit nicht auf. Dennoch sollten in Subanalysen auch die Ergebnisse zur Wirksamkeit der MINGO-Studie auf Unterschiede zwischen den einzelnen Studienzentren untersucht werden. Hieraus können vielleicht auch wertvolle Erkenntnisse für Unterschiede bezüglich der Versorgung und Behandlung der Patienten in den beiden europäischen Ländern gewonnen werden.

5.1.2 Studiendesign: Randomisierung und Verblindung

Durch die zufällige Randomisierung der Patienten auf die unterschiedlichen Behandlungsgruppen sollten sowohl in der SEBA- als auch in der MINGO-Studie je zwei gleiche Ausgangsgruppen resultieren. Der Erfolg der Randomisierung konnte durch die Auswertung der demographischen Faktoren bestätigt werden, es wurden kaum signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen innerhalb der beiden Studien gefunden. Auch bezüglich der Ausgangsdaten der Behandlungsgruppen der MINGO-Studie an den einzelnen Studienzentren waren mit wenigen Ausnahmen keine signifikanten Unterschiede zu finden.

Beide Studien wurden darüber hinaus verblindet durchgeführt. Klinische Studien sollten mit einem möglich hohen Grad der Verblindung durchgeführt werden, um

Placeboeffekte zu verhindern (50, 56). Für die SEBA-Studie wurde ein sehr hoher Verblindungsgrad gewählt, weder die Patienten noch die Studienteams wussten während der Studiendurchführung und der Datenerfassung, welcher Patient Verum und welcher Placebo erhalten hatte. Hierdurch konnte ein einseitiger Placeboeffekt in der Behandlungsgruppe ausgeschlossen werden. Auch während der Studie musste kein Patient aus Sicherheitsgründen entblindet werden.

In der MINGO-Studie waren nur die untersuchenden Ophthalmologen verblindet. Sowohl Patienten als auch die Studienteams waren sich über die Behandlungszuordnungen bewusst. Dies wurde aus Sicherheitsgründen so gewählt, da so mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen zeitnah und einfacher ausgewertet werden konnten. Nur die Ophthalmologen, welche die Augenbefunde erhoben hatten, waren verblindet, wodurch objektive Untersuchungsergebnisse erhoben und ausgewertet werden konnten. Da eine große Reihe an objektiven Parametern erhoben wurde, um den Fortschritt der EO zu erheben, war der Grad der Verblindung ausreichend, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten. Für weitere klinische Prüfungen mit MPA bei Patienten mit EO sollte allerdings, da nun auch im Zuge der MINGO-Studie erste Daten die gute Verträglichkeit von MPA bei Patienten mit EO bewiesen wurden, ein höherer Grad der Verblindung gewählt werden.

5.1.3 Adhärenz der Patienten

Klinische Prüfungen können nur belastbare Daten liefern, wenn die Therapieadhärenz der Patienten ausreichend ist und genug Daten gesammelt werden können. In den beiden untersuchten klinischen Prüfungen war die Therapieadhärenz der Patienten sehr gut.

Insgesamt 79,3 % der Patienten der MINGO-Studie und 87,1 % der Patienten der SEBA-Studien haben die Therapie einschließlich der Follow-up Periode beendet. Während in der SEBA-Studie mit Ausnahme zweier Patienten, die direkt nach der Randomisierung gegen Ein- und Ausschlusskriterien verstießen, ausschließlich der Patientenwunsch als Drop out-Grund genannt wurde (einzelne Patienten konnten nicht mehr erreicht werden, die restlichen Drop outs zogen ihre Einwilligung zurück), ist in der MINGO-Studie bei einigen Patienten eine Verschlechterung der Grunderkrankung als Drop out-Grund dokumentiert worden. Daten aus der Literatur beschreiben, dass ca. 3-5 % der EO-Patienten eine optische Neuropathie entwickeln (10, 16, 73). Im Zuge dieser klinischen Studie mussten 6,7 % der Patienten die

klinische Studie aufgrund einer Verschlechterung der EO vorzeitig abbrechen. Dies ist eine etwas höhere Rate als in der Literatur angegeben und hängt sicher damit zusammen, dass nur Patienten mit moderate bis schwerer Ausprägung der EO in die MINGO-Studie aufgenommen werden konnte. Das Patientenkollektiv war also schwerer erkrankt als die Gesamtzahl der EO Patienten, die für die Berechnung der Raten in der Literatur herangezogen worden waren.

Eine Begründung der hohen Adhärenz ist in der guten persönlichen Betreuung am Mainzer Studienzentrum, wo die meisten Patienten eingeschlossen worden sind, zu sehen. Die Patienten wurden hier bei jeder Visite von einer erfahrenen *Study Nurse* betreut und vom Leiter der klinischen Prüfung persönlich gesehen. Es wurde sehr darauf geachtet, den Patienten die Studienvisiten so angenehm wie möglich zu machen. Termine, zu den von Studienteilnehmern gewünschten Zeiten, kurze Wartezeiten und persönliche Ansprechpartner, auch außerhalb der Ambulanzzeiten, führen nachweislich zu einer höheren Adhärenz der Patienten (50). Die regelmäßige Einnahme der Tabletten durch die Patienten wurde in beiden Studien durch ausführliches Drug Monitoring sichergestellt. Es wurde genau dokumentiert, wann der jeweilige Patient welche Tablettenpackung erhalten hat und wann er wie viele Tabletten zurückgebracht hat. Auch die Messung der Selen und Selenoprotein P Blutspiegel in der SEBA-Studie zeigen, dass die Patienten regelmäßig die Studienmedikation eingenommen haben.

5.2 Wirksamkeit und Sicherheit von MZ versus MZ und Selen

5.2.1 Wirksamkeit der Behandlung mit MZ versus MZ und Selen

Die Wirksamkeit einer additiven Supplementierung von Selen bei Patienten mit autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen ist seit ca. 15 Jahren in der Diskussion. Einzelne Studien fanden Hinweise für protektive Wirkungen, andere konnten diese Ergebnisse nicht bestätigen. Eine Auflistung der relevanten Studien sowie deren Ergebnisse bezüglich der Selen und Placebo/Vergleichsgruppen ist in Tabelle 26 dargestellt. In den meisten aufgeführten Studien wurde das Hauptaugenmerk auf eine Veränderung der TPO-AK-Werte und auf die Behandlung von Patienten mit autoimmuner Thyreoiditis gelegt (74-81). Teilweise wurden auch nur weibliche Patienten untersucht (77, 80-83). Das Patientenkollektiv der SEBA-Studie bestand nur aus Patienten mit nicht vorbehandeltem MB und als primärer Endpunkt wurde untersucht, ob die Patienten unter Selen besser/schneller auf die Therapie reagieren

und ob der Auslassversuch der Thyreostatika nach Woche 24 bei diesen Patienten zu einem größeren Prozentsatz erfolgreich ist. Alle Patienten wurden dazu angehalten, die Studienmedikation regelmäßig einzunehmen und darüber hinaus weder die Essgewohnheiten übermäßig zu ändern noch zusätzlich selenhaltige Nahrungsergänzungsmittel einzunehmen. Überprüft wurde die regelmäßige Einnahme der Studienmedikation durch ausführliches Drug-Monitoring. Zusätzlich wurden die Selenspiegel und auch die Selenoprotein-P-Spiegel zu Beginn der Studie und im Verlauf gemessen. Die Selenausgangswerte lagen im Mittel bei 109,2 bzw. 115,0 µg/l und die Ausgangswerte von Selenoprotein P bei 3,8 bzw. 3,7 mg/l. Es lag somit durchschnittlich kein Selenmangel vor. Wu et al (38) untersuchte erst kürzlich an zwei großen Personengruppen in China, inwieweit einzelne Faktoren einen Einfluss auf den Selenspiegel haben und der veränderte Selenspiegel wiederum Schilddrüsenerkrankungen beeinflusst. Die Gruppe der Probanden mit niedrigem Selen wies hierbei mediane Selenkonzentrationen zwischen 53,4 und 69,5 µg/l auf. Die Probandengruppen mit hohem Selenwerten entsprachen mit Medianen zwischen 85,1 und 112,6 µg/l dem bei der SEBA Studie untersuchten Kollektiv. Ein großer aktueller Review (29) gibt als Selenspiegel, die für eine optimale Funktion der Glutathionperoxidasen benötigt wird, drei Referenzwerte an. Der aktuellste davon wurde von Duffield et al. (64) mit 90,01 µg/l berechnet. Nur 13 (18,6 %) Patienten der SEBA-Studie hatten einen Selenausgangswert unter 90,01 µg/L. Auch die Fachinformation zu Selen gibt einen Normalbereich zwischen 80 und 120 µg/ml an (26). Im Therapieverlauf stieg sowohl die Selenkonzentration als auch das Selenoprotein P in der Selengruppe stark an. In den Wochen 4 mit 24 lagen die Mittelwerte von Selen zwischen 159,8 und 209,2 µg/l und von Selenoprotein P zwischen 5,1 und 5,2 mg/l, was deutlich höher als in anderen supplementierten Patientenkollektiven ist (74, 82, 84). Die Patienten unter Selen waren während der Supplementierung optimal mit Selen versorgt, aber auch die Patienten in der Placebogruppe lagen zwischen Woche 4 und Woche 24 mit Selenkonzentrationen zwischen 106,5 und 111,0 µg/l und Selenoprotein P Konzentrationen bei ca. 3,6 mg/l über dem Wert der als Grenze für die maximale Aktivität der Glutathionperoxidase angegeben wird (85).

Eine Auswertung der Rate an Respondern/non Respondern nach Woche 24 zeigte genauso wenig, wie eine Auswertung der Rate an Patienten mit Remission/ohne

Remission, einen protektiven Effekt der Selengabe. In einer aktuellen Publikation aus dem Jahr 2015 (84) wurde ein standardisierter Patientenfragebogen zur Erhebung der selbsteingeschätzten Symptomschwere und die *Hospital Anxiety and Depression Scale* erhoben und auch keine Unterschiede zwischen der Selengruppe und der Placebogruppe gefunden. Mit Ausnahme der Studie von Marcocci et al. (86), die jedoch an Patienten mit EO durchgeführt worden ist, machen alle anderen Autoren keine Aussage zur allgemeinen Wirksamkeit der Selengabe. Der Hauptaugenmerk der relevanten Studien lag auf der Untersuchung der einzelnen Laborwerte, hauptsächlich der TPO-AK. Kurze Zusammenfassungen der Publikationen relevanter klinischer Studien sind in Tabelle 26 dargestellt.

Tabelle 26: Zusammenfassung der diskutierten Studien und deren Ergebnisse bezüglich additiver Selengabe und Patientensicherheit

	Zusammenfassung der Studiendurchführung und Ergebnisse bzgl. Selen	
2015 Calissendorff et al. (84)	Studiendesign	Verblindet, randomisiert, prospektiv, placebokontrolliert
	Setting	38 Patienten mit neudiagnostiziertem MB erhielten über 36 Wochen hinweg eine Therapie der Hyperthyreose mit MZ und Levothyroxin und zusätzlich einmal täglich oral 200 µg Selen (Selenomethionin) oder Placebo
	Ergebnisse	TSH signifikant größerer Anstieg unter Selen als unter Placebo nach 18 Wochen fT4 signifikant niedriger unter Selen als unter Placebo nach 18 Wochen und auch nach 36 Wochen fT3, TPO-AK, TRAK keine statistisch signifikanten Unterschiede keine Unterschiede bzgl. der Patienten-Fragebögen zur Ausprägung von Depression, Ängstlichkeit oder zur Symptomschwere SePP unter Se innerhalb 36 Wochen signifikant angestiegen (47 ng/ml (range: 42-86) auf 113 ng/ml (range 70–139) vs. 49,5 ng/ml (range 34-73) auf 57 ng/ml (range 35-72))
	Safety	keine Aussage bzgl. Safety Parameter
2013 Eskes et al. (82)	Studiendesign	Verblindet, randomisiert, prospektiv, placebokontrolliert
	Setting	61 weibliche Patienten mit TPO-AK über 100 kU/l und Euthyreose (TSH 0,5-5,0 mU/l und fT4 10-23 pm) ohne schilddrüsenrelevante Medikation erhielten 200 µg Natriumselenit oder Placebo über 6 Monate hinweg, anschließend wurde über 3 Monate hinweg ohne Medikationsgabe nachbeobachtet
	Ergebnisse	TPO-AK, TSH, fT4 keine signifikanten Änderungen in einer der beiden Gruppen über die Zeit, kein Unterschied zwischen den Gruppen Se und SePP in der Se Gruppe in den ersten 6 Monaten signifikant angestiegen, in der Placebogruppe kein Anstieg, signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (baseline Se 75 µg/l)
	Safety	2 Patienten, einer in jeder Gruppe, berichteten Alopezie als side effect
2012 Anastasilakis et al. (74)	Studiendesign	Verblindet, quasirandomisiert, prospektiv
	Setting	115 Patienten mit autoimmuner Thyreoiditis erhielten über 3 Monate 200 µg Selen (Selenomethionin) (SEME) oder Placebo (Pla), danach wurden die Selenpatienten aufgeteilt und erhielten über weitere 3 Monate Selen (Se6) oder Placebo (Se3)
	Ergebnisse	TPO-AK nach 3 Monaten sank unter Selen und stieg unter Placebo, jeweils keine Signifikanz zur Baseline TPO-AK nach 6 Monaten sank in Se6 und stieg an in Se3, jeweils keine Signifikanz zur Baseline TAK nach 3 Monaten unter Selen und in Se6 auch zwischen Monat 3 und Monat 6 signifikanter Rückgang, aber nur wenig in absoluten Zahlen (ca. 20 IU/l bzw. 13 IU/l). Unter Placebo keine Veränderung von TAK Se unter Selen innerhalb 3 Monaten signifikant angestiegen (83,29 ± 2,4 bzw. 83,22 ± 4,1 auf 110,17 ± 21,57 vs. 87,52 ± 21,19)
	Safety	Keine Aussage bzgl. Safety

2011 Marcocci et al. (86)	Studiendesign Setting Ergebnisse Safety	Verblindet, randomisiert, prospektiv, placebokontrolliert 159 Patienten mit milder EO erhielten über 24 Wochen täglich 200 µg Natriumselenit, 1200 mg Pentoxifyllin oder Placebo Die Rate der Patienten mit verbesserter bzw. verschlechterter Augenbefunde nach 24 Wochen war unter Selen signifikant höher bzw. niedriger als unter Placebo Eine signifikant größere bzw. auch kleinere Anzahl an Patienten unter Selen als unter Placebo hatte nach 24 Wochen einen besseren bzw. schlechteren GO-Quality of life Keine Drug related Adverse Effects unter Selen oder Placebo
2010 Bonfig et al (75)	Studiendesign Setting Ergebnisse Safety	Nicht verblindet, prospektiv 49 Kinder und Jugendliche mit autoimmuner Thyreoditis (positive TAK und/oder TPO-Ak) und Hypothyreose erhielten Levothyroxin alleine, oder zusammen mit 100 µg bzw. 200 µg Natriumselenit über ein Jahr hinweg TPO-Ak zum Zeitpunkt 0 und 12 Monate waren vergleichbar in allen 3 Gruppen, kein statistisch signifikanter Rückgang in einer der 3 Behandlungsgruppen. Der größte Rückgang unter 200 µg Selen TAK ging signifikant unter 200 µg Selen und in der Behandlungsgruppe ohne Selen zurück. Keine signifikante Reduktion unter 100 µg Selen Keine Side effects sind aufgetreten
2010 Nacamulli et al. (76)	Studiendesign Setting Ergebnisse Safety	Untersucher-verblindet, randomisiert, prospektiv 76 Patienten mit autoimmuner Thyreoditis erhielten über 12 Monate hinweg 80 µg Natriumselenit oder nichts. Verbesserung der Schilddrüsenechogenität war signifikant größer unter Selen als in der Vergleichsgruppe TPO-AK gingen unter Selen zurück, nach 12 Monaten signifikant im Vergleich zur Baseline, in der Vergleichsgruppe ein Anstieg zwischen Monat 6 und 12, aber keine signifikanten Veränderungen in der Vergleichsgruppe TAK ging unter Selen zurück, in der Vergleichsgruppe Rückgang zwischen Baseline und Monat 6 und Anstieg zwischen Monat 6 und Monat 12. Keine signifikanten Veränderungen Keine Aussage zur Safety
2008 Karanikas et al. (77)	Studiendesign Setting Ergebnisse Safety	Verblindet, randomisiert, prospektiv, stratifiziert nach TPO-AK 36 weibliche Patienten mit autoimmuner Thyreoiditis, erhielten Levothyroxin und über 3 Monate hinweg zusätzlich 200 µg Natriumselenit vs. Placebo TSH und fT4 keine signifikanten Unterschiede TPO-AK in keiner Gruppe ein signifikanter Unterschied zwischen den Messzeiten Kein Unterschied im Verlauf oder zwischen den Gruppen bzgl. Häufigkeiten von IL-2, IL4, IL-10, IL-13, TNF-A, TNF-y produzierender Lymphozyten Keine Aussage zur Safety

2007 Mazokopakis et al. (83)	Studiendesign	Unverblindet, nicht randomisiert, prospektiv
	Setting	80 weibliche Patienten mit Hashimoto Thyreoiditis erhielten über 6 Monate 200 µg Selenomethionin, danach wurde die Gruppe geteilt und erhielt weitere 6 Monate Selen oder keine Supplementierung
	Ergebnisse	TSH, fT3, fT4, TAK keine Unterschiede über die ersten 6 Monate TPO AK signifikanter Rückgang innerhalb der ersten 6 Monate, weiterer signifikanter Rückgang in der Se-Se Gruppe in den 2-ten 6 Monaten, in der Se-Vergleichsgruppe stiegen die Werte zwischen Monat 6 und Monat 12 signifikant an
	Safety	Keine Aussage zur Safety
2006 Turker et al (87)	Studiendesign	Unverblindet, randomisiert, prospektiv, stratifiziert nach TPO, TSH und Alter der Patienten
	Setting	88 weibliche Patienten mit autoimmuner Thyreoiditis und TPO-AK über 100 IU/ml und/oder TAK über 188 IU/ml erhielten über 12 Wochen hinweg 200 µg Selenomethionin (Se2) oder Placebo (Pla), danach wurden die Patienten der Selengruppe aufgeteilt und erhielten 200 µg (Se22) Selen vs. 100 µg (Se21) über 12 Wochen hinweg, danach erhielten 12 Patienten der Se22 Gruppe über weitere 12 Wochen 200 µg Selen (Se22) und 12 Patienten der Se21 Gruppe erhöhten ihre Dosierung auf 200 µg (Se212).
	Ergebnisse	TSH, fT3 und fT4 keine Veränderung in der Se2 oder Pla Gruppe TPO-AK und TAK gingen signifikant in der S2 Gruppe und nichtsignifikant in der Pla Gruppe zurück TPO-AK sanken signifikant in der Se22, in der Se212, nicht signifikant in der Se222 und stiegen in der Se21 Gruppe TAK Kein Unterschied im Verlauf
	Safety	Ein Patient hatte gastrointestinale Probleme („gastric discomfort“) unter Selen
2004 Vraca et al. (88)	Studiendesign	Randomisiert, prospektiv
	Setting	57 Patienten mit neudiagnostiziertem MB erhielten 120 mg MZ über eine Woche, dann 80 mg MZ über eine Woche, dann 60 mg MZ über zwei Wochen und dann 40 mg MZ über 4 Wochen hinweg, die Hälfte der Patienten erhielt eine feste Kombination an Antioxidantien mit 60 µg Selen.
	Ergebnisse	fT4 sank in beiden Behandlungsgruppen signifikant, kein Unterschied zwischen den Gruppen fT3 sank in beiden Behandlungsgruppen signifikant, nach 30 Tagen war der Unterschied zwischen den Gruppen auch signifikant TSH stieg signifikant in Gruppe A, in Gruppe B nicht signifikant, nach 60 Tagen signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen Se stieg signifikant in Gruppe A, keine signifikante Änderung in Gruppe B, nach 30 und 60 Tagen signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen
	Safety	Keine Aussage zur Safety

2003 Duntas et al. (79)	Studiendesign	Randomisiert, prospektiv, placebokontrolliert
	Setting	65 Patienten mit autoimmuner Thyreoditis (TPO-AK über 100 U/l), normalem fT4/fT3 und leicht erhöhtem TSHI erhielten über 24 Wochen hinweg Levothyroxin und täglich 200 µg Selen (Selenomethionin) (SEME) oder Placebo
	Ergebnisse	TSH, fT4, T3, TAK keine signifikanten Unterschiede zwischen der Selen und der Placebogruppe TPO-AK Konzentrationen gingen unter Selen im Laufe der Behandlung signifikant und stärker als unter Placebo zurück Selen baseline Werte waren 75 ± 6 µg/l vs. 77 ± 7 µg/l
	Safety	Keine Side effects sind aufgetreten
2003 Gärtner et al. (80)	Studiendesign	Openlabelled, randomisiert, prospektiv, cross-over
	Setting	47 weibliche Patienten erhielten über 12 Wochen hinweg einmal täglich 200 µg Natriumselenit oder Placebo, danach wurde jede Behandlungsgruppe getrennt und je die Hälfte erhielt 200 µg Sodium-Selenite (=Se-Se und Pla-Se Gruppe) oder Placebo (=Pla-Se und Pla-Pla Gruppe) für 6 Monate.
	Ergebnisse	TPO-AK in Se-Se und Pla-Se signifikanter Rückgang, in Se-Pla signifikanter Anstieg, in Pla-Pla keine Veränderung TAK keine Veränderung TSH erhöhte sich über 4 µU/ml in 3 Patienten der Plac-Plac Gruppe und in 2 Patienten der Se-Plac Gruppe
	Safety	Keine Aussage bzgl. Safety Parameter
2002 Gärtner et al. (81)	Studiendesign	Verblindet, randomisiert, prospektiv, placebokontrolliert, stratifiziert nach TPO-AK, Alter der Patienten und Zeit seit Diagnose
	Setting	70 weibliche Patienten mit autoimmuner Thyroiditis und TPO-AK und/oder TAK über 350 IU/ml erhielten über 12 Wochen hinweg Levothyroxin und zusätzlich einmal täglich oral 200 µg Natriumselenit oder Placebo
	Ergebnisse	TPO-AK nach 12 Wochen sank signifikant unter Selen, unter Placebo kein signifikanter Unterschied TAK nach 12 Wochen sank unter Selen nicht signifikant und unter Placebo signifikant fT4, fT3 und TSH: keine Veränderungen alle im Normalbereich
	Safety	keine Aussage bzgl. Safety Parameter

5.2.2 Verlauf der serologischen Schilddrüsenparameter in der SEBA Studie

Die Auswertung der Schilddrüsenhormone fT3, fT4 und TSH sowie der TRAK-Werte zeigten keinen signifikanten Vorteil der Selensupplementierung. In beiden Behandlungsgruppen zeigte sich innerhalb der ersten 4 Wochen der Behandlung ein signifikanter Rückgang der fT3-Werte. Im weiteren Verlauf der Behandlung waren dann keine signifikanten Unterschiede mehr messbar. Ein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen ließ sich nicht feststellen. Die fT4 Werte der SEBA Patienten sind ebenfalls zu Beginn der Behandlung signifikant gesunken. In beiden Behandlungsgruppen stiegen die Werte ab Woche 24 allerdings wieder signifikant an. Es waren keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen messbar. Der TSH-Wert steigt in beiden Behandlungsgruppen zwischen Woche 0 und 12 signifikant an. Im Selenarm steigen die Werte auch nach Woche 12 signifikant an, während der TSH im Placeboarm nach Woche 12 erst stagniert und anschließend signifikant sinkt. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen sind nicht zu finden. Der TRAK-Wert steigt in beiden Untersuchungsgruppen zuerst leicht an und sinkt anschließend, unter Selen etwas früher als unter Placebo, ab. Signifikant ist der Anstieg in der Placebogruppe zwischen Woche 12 und Woche 24 sowie der Abfall in der Placebogruppe zwischen Woche 24 und 36. In der Selengruppe ist der Anstieg von Woche 0 auf Woche 4 sowie der Abfall ab Woche 12 signifikant. Der frühere Abfall in der Selengruppe könnte für einen Therapievorteil von Selen sprechen, signifikante Unterschiede lassen sich aber im Vergleich der beiden Untersuchungsgruppen nicht finden. Da sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der fT3, fT4 und TSH oder der TRAK Werte finden ließen, kann davon ausgegangen werden, dass die Veränderungen der Messwerte durch das Ansetzen bzw. Absetzen von MZ hervorgerufen wurden. Hier ist eine Normalisierung von fT3, fT4 und TSH zu erwarten (2). In der Literatur finden nur Calissendorff et al. und Vraca et al. (84, 88) einen signifikanten größeren TSH-Anstieg unter Selen als unter Placebo. Dieser Wert mag bei Calissendorff eventuell einen Zufallsbefund darstellen und der geringen Anzahl an untersuchten Patienten geschuldet sein. In der Publikation wird bezüglich der TSH-Werte nur von einem signifikanten Unterschiede in Woche 18 berichtet, die Messreihen von Woche 6 und 36 waren nicht signifikant unterschiedlich. Alle weiteren Publikationen aus Tabelle 13 finden ebenso wie auch in der SEBA-Studie keine

signifikanten Unterschiede bezüglich der Gabe von Selen und den Schilddrüsenhormonen.

Des Weiteren wurden die TPO-AK und die TAK Werte der Patienten erhoben und ausgewertet. Es fanden sich bei den TPO-AK in beiden Behandlungsgruppen ein signifikanter Unterschied zwischen Woche 0 und Woche 36. In der Selengruppe ist die Abnahme der Messungen zwischen Woche 4 und 24, in der Placebogruppe zwischen Woche 12 und 36 signifikant. Bezüglich der TAK Werte der Placebogruppe waren der Vergleich von Woche 0 und den Wochen 12 und 24 signifikant. Hier war die Abnahme der Blutwerte im Verlauf zwischen Woche 4 und Woche 24 signifikant. In der Selengruppe war nur in der Woche 36 die TAK Konzentrationen im Vergleich zur Baseline Visite signifikant niedriger. Weitere Unterschiede auch zwischen den beiden Behandlungsgruppen waren nicht zu finden. Zusammenfassend lässt sich also feststellen, dass sich sowohl die Werte der TPO-AK als auch der TAK in beiden Behandlungsgruppen signifikant verbesserten, ein Behandlungsvorteil der Selengruppe allerdings nicht festgestellt werden konnte. In der Literatur findet sich hierzu eine Reihe an widersprüchlichen Untersuchungen. Signifikant sinkende TPO-AK wurden in einer Reihe an Publikationen (76, 78-81, 89) beschrieben. In Unterschied dazu fanden eine Reihe an Autoren (74, 75, 77, 82, 84) keine signifikanten Veränderungen der TPO-AK. Signifikante Unterschiede im Vergleich mit einer Placebogruppe wurden allerdings nur von Duntas et al. (79) publiziert. Ein möglicher Grund für diese unterschiedlichen Ergebnisse mag sein, dass nicht in allen Studien die Randomisierung nach TPO-AK stratifiziert worden war, also teilweise unterschiedliche Ausgangsgruppen vorlagen. Bei den drei Studien, in denen stratifiziert randomisiert worden war, wurden in zwei Studien signifikante Rückgänge und eine Studie keine signifikanten Unterschiede (77, 78, 81) gefunden. Festzustellen ist, dass gerade die neueren Studien keine signifikanten Unterschiede mehr finden und in den älteren Studien meist nur der Vergleich einzelner Messwerte signifikante Unterschiede ergab bzw. nur 2-3 Messwerte genommen wurden. Auch der Selenstatus der Patienten ist in den meisten älteren Publikationen nicht berichtet. Bezüglich der Veränderung der TAK-Werte wurde nur in zwei Studien (74, 75) eine signifikante Verbesserung in der Selengruppe gefunden, wobei in einer der beiden Studie auch unter Placebo ein signifikanter Rückgang der TAK-Werte berechnet wurde. Gartner et al. (80, 81) fanden, genauso wie in der hier untersuchten SEBA-Studie, einen signifikanten Rückgang der TAK-Werte in der Placebogruppe. Eine

Meta Analyse aus China (90) die auch chinesische Publikationen berücksichtigt, die nur auf Chinesisch publiziert sind, fand ebenso keinen signifikanten Rückgang der TAK-Werte innerhalb der ersten 12 Therapiemonate.

Abschließend kann man bezüglich der Laborwerte der SEBA-Studie sagen, dass die signifikanten Veränderungen der Schilddrüsenhormone auf die Gabe bzw. das Absetzen der thyreostatischen Therapie zurückzuführen sind. Bezüglich der TPO-AK- und der TAK-Werte konnten in beiden Behandlungsgruppen teilweise signifikante Verbesserungen gemessen werden. Zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurden allerdings keine Unterschiede gefunden. Dies mag allerdings auch der Tatsache geschuldet sein, dass das untersuchte Patientenkollektiv bereits zu Beginn der Studie einen guten Selen-Status aufwies.

5.2.3 Sicherheit der Behandlung mit MZ versus MZ und Selen

Das untersuchte Patientenkollektiv vertrug sowohl die Selen- als auch die Placebo Tabletten sehr gut. Insgesamt berichteten 74,3 % der Patienten unter Selen und 65,7 % der Patienten unter Placebo mindestens ein AE. Die beiden Untersuchungsgruppen unterscheiden sich bezüglich der Anzahl an Patienten, von welchen eine bestimmte Anzahl an AEs berichtet wurde, nicht. Es finden sich auch keine größeren Unterschiede bezüglich der Gruppen, wenn man die AEs nach System Organ Classes einteilt. Insgesamt sind 10 AEs, 3 unter Placebo und 7 unter Selen als schwerwiegend beurteilt worden. Bei allen SAEs fanden sich klare alternative Ursachen und ein möglicher Kausalzusammenhang zur Gabe der Studienmedikation konnte ausgeschlossen werden. Insgesamt trat im Zuge der SEBA-Studie nur ein AE mit einem möglichen Kausalzusammenhang zur Gabe der Studienmedikation auf. Hier konnte keine alternative Ursache gefunden werden und das Event wurde deshalb als mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkung eingestuft. Bei Entblindung des Patienten am Ende der Studie stellte sich heraus, dass der Patient Placebo Tabletten eingenommen hatte. Dieses Ergebnis stimmt mit der bekannten Literatur überein (75, 79, 86). In einer einzigen Studie (78) wurden gastrointestinale Probleme bei einem Patienten als SAR berichtet. In der hier beschriebenen klinischen Studie wurden zwar auch insgesamt 21 Ereignisse in der SOC Gastrointestinale Probleme berichtet, davon wurde allerdings kein Event mit positivem Kausalzusammenhang bewertet und nur ein Ereignis (Diarrhoe) hatte eine moderate Schwere, alle anderen Ereignisse waren mild und schränkten die Patienten

somit in ihrem Alltag nicht ein. 38,1 % dieser Ereignisse traten darüber hinaus im Placeboarm auf.

Auch in der Fachinformation von Selen wird angegeben, dass bei bestimmungsgemäßigem Gebrauch keine Nebenwirkungen bekannt sind. Als Anzeichen einer akuten Überdosierung sind knoblauchartiger Atemgeruch, Müdigkeit, Übelkeit, Diarrhö und abdominelle Schmerzen angegeben. Bei chronischer Überdosierung wurden Veränderungen des Nagel- und Haarwachstums sowie periphere Polyneuropathien beobachtet. Dosierungen bis zu 550 µg pro Tag werden allerdings als unbedenklich angesehen. (26) Diese Angaben wurden im Zuge dieser klinischen Studie bestätigt, es ist keine unerwünschte Arzneimittelwirkung und auch kein unerwünschtes Ereignis, das auf eine Überdosierung hinweisen könnte, in der Selengruppe aufgetreten.

5.3 Wirksamkeit und Sicherheit von MP versus MP+MPA

5.3.1 Wirksamkeit der Behandlung mit MP versus MP+MPA

Primärer Endpunkt der MINGO Studie war die *Response Rate* nach 24 Wochen Behandlung. Nicht alle Patienten mit EO sprechen auf eine Leitlinien-gerechte Therapie mit Glukokortikoiden an und sind deshalb als *Responder* zu werten. In einem großer Review von Zang et. al. (17) wurden bei der Auflistung der relevanten randomisierten klinischen Studien mit intravenöser Glukokortikoidtherapie Response Raten zwischen 56 % und 89 % aufgelistet. Im Zuge der MINGO-Studie wurden 61 % der Patienten als *Responder* bewertet, womit sich die Response Raten in der MINGO-Studie im unteren Bereich der relevanten Literatur befinden. Ein Vergleich bezüglich der Response/Rezidiv Raten ist sicher schwierig vorzunehmen, da in der Literatur unterschiedliche Kriterien bei der Beurteilung, ob ein Patient als *Responder* zu zählen ist, herangezogen werden. Im Zuge der MINGO-Studie wurden bereits zu Beginn der Studie eine Reihe an objektiven Parametern definiert, die zur Beurteilung herangezogen wurden. Zur Auswertung der Studie wurden dann diese objektiven Parameter für jeden Patienten aufgelistet und im Verlauf verglichen. Bei anderen Studien wurde die Response Rate zum Beispiel durch den Rückgang des CAS um mindestens 2 Punkte (91), die Anzahl an Patienten, die nach Studientherapie keine weitere Therapie benötigten (92) oder, wie auch im Zuge der MINGO-Studie, durch Kombination der Verläufe unterschiedlichster Augenparameter erhoben (18, 93, 94). Welche Augenparameter in welchem Ausmaß in die *Response Rate* einfließen, ist

leider nicht standardisiert, sondern wird im Zuge der Beschreibung jeder Studie im Methodenteil angegeben. In anderen Studien wurden weitere Endpunkte wie *disease inactivation* (19, 91, 95), das *overall ophthalmic improvement* (95), das *successful treatment outcome* (96) oder der *ophthalmopathy index score* (97) verwendet. Auch hier werden üblicherweise die Parameter, welche in die Beurteilung einfließen, angegeben. Zum Beispiel definiert Bartalena et al. die *disease inactivation* ab einem CAS von unter 2 Punkten, bei Salvi et al. darf der CAS 3 Punkte und bei Vannucchi et al sogar 4 Punkte betragen (19, 91, 95). Auch wie mit Patienten, die aufgrund von optischer Neuropathie die Studienteilnahme vorzeitig beenden mussten, verfahren wurde, ist nicht in jeder Studie berichtet. Zum Beispiel berichtet van Geest et al (96) von einer Erfolgsrate unter MP von 5 aus 6 Patienten (83 %) obwohl nur 4 Patienten die Behandlung erfolgreich beendeten. Bei Auswertung der MINGO Studie wurden die Patienten, von denen zur Woche 24 keine Daten mehr vorhanden waren, weil sie aufgrund einer optischen Neuropathie die Studienteilnahme vorzeitig beenden mussten, als non-responder in die Auswertung mitaufgenommen. Patienten, die die Studie aus anderen Gründen vorzeitig verlassen mussten, oder bei denen zu Woche 24 keine Daten erhoben werden konnten, wurden nicht für die Responder-Raten einberechnet, da hier der Therapieeffekt in Woche 24 nicht messbar war. Ebenso wurde auch bei der Berechnung der Rezidiv-Raten verfahren. Eine Vergleichbarkeit der erhobenen zusammengefassten Wirksamkeiten über die einzelnen Studien hinweg ist aufgrund der unterschiedlich verwendeten Berechnungsmethoden und aufgrund der unterschiedlichen Parameter die zur Berechnung herangezogen wurden, nur schwer möglich.

Beim Vergleich der Responder, Rezidiv und Verbesserungen im Follow-up Raten der beiden Behandlungsgruppen innerhalb der MINGO-Studie, fand sich ein Vorteil der Patienten im MP+MPA Behandlungsarm. Der Unterschied bezüglich der Responder-Raten war signifikant. Der Unterschied bezüglich der Rezidiv Rate und der Rate an Patienten mit einer Verbesserung im Follow-up war zwar nicht signifikant, lässt aber ebenfalls einen Vorteil auf Seiten Kombinationstherapie sehen. Die Subgruppenanalyse zeigt vor allem einen Behandlungsvorteil der Responder und Rezidiv Raten und der Rate an Patienten mit einer Verbesserung im Follow-up im MP+MPA Behandlungsarm in den Patientengruppen der Frauen und bei Patienten, bei denen schon seit über einem Jahr die zugrundeliegende Schilddrüsenerkrankung diagnostiziert worden war. Eine genauere Auswertung von einzelnen Subgruppen

wurde allerdings im Zuge dieser Arbeit nicht vorgenommen. Hier würden sich vielleicht noch interessante Aspekte finden, die möglicherweise im Rahmen einer zusätzlichen Publikation veröffentlicht werden könnten.

Als Parameter, der allgemein bekannt ist und in praktisch allen Publikationen ausgewertet wird, wurde der *Clinical Activity Score* (CAS) berechnet und ausgewertet. Hier wurde eine deutliche Verbesserung schon in den ersten 6 Wochen der Behandlung ermittelt. Im Verlauf der Behandlung ging der Mittelwert des CAS bei beiden Augen und in beiden Behandlungsgruppen um über 2 Punkte zurück. Dies ist konsistent mit unterschiedlichen Publikationen die Rückgänge unter intravenöser Therapie mit MP von ca. 1,5 Punkten nach 12 Wochen (19) über ca. 2 Punkte (91, 93, 95) bis hin zu 3 Punkten (18, 94) beschreiben. Die genauen Werte und Studiensettings können der Tabelle 27 entnommen werden. Da die einzelnen Studien mit unterschiedlichen MP Dosierungen durchgeführt wurden und gerade die Studien mit den höheren Dosierungen zu größeren Rückgängen des CAS geführt haben, liegt ein dosisabhängiger Zusammenhang nahe. Dieser Eindruck deckt sich mit den Ergebnissen der Studie von Bartalena et al. (95) in der 3 unterschiedliche kumulative Dosierungen gegeneinander verglichen wurden und wird mittlerweile in zwei großen Literaturreviews (98, 99) bestätigt.

Der Vergleich des CAS zwischen den beiden Behandlungsgruppen ist nur in Woche 12 für das linke Auge signifikant unterschiedlich. Hier liegt allerdings ein leichter Vorteil bei der MP Behandlungsgruppe. In der MP-Gruppe war im linken Auge in den ersten 6 Wochen und im rechten Auge in den ersten 12 Wochen eine signifikante Verbesserung des CAS messbar. In der MP+MPA Gruppe ergab sich in beiden Augen für die ersten 6 Wochen und im linken Auge eine signifikante Verbesserung zwischen Woche 24 und 36. Diese späte Verbesserung könnte auf den Effekt der MPA Zusatztherapie zurückzuführen sein. Allerdings verbesserte sich nur das linke Auge, und der Vergleich der beiden Behandlungsgruppen in Woche 36 war bei keinem der beiden Augen signifikant. Auch in anderen Studien sind durch alternative Therapien, wenn überhaupt, nur geringe zusätzliche Verbesserungen des CAS gemessen worden. Salvi et al. können bei ihrem Therapieversuch mit Rituximab (RTX), obwohl der CAS unter Rituximab (RTX) auf einen Mittelwert von 0,6 Punkte sinkt, keinen signifikanten Unterschied zwischen der MP-Gruppe und der RTX-Gruppe bzgl. der Anzahl an Patienten mit einem CAS Rückgang um mindestens 2 Punkte finden (19). Auch der Versuch von Paridaens et al. Patienten mit EO durch

Etanercept zu behandeln, führte mit einem Rückgang des CAS um 2,4 Punkte zu kaum besseren Ergebnissen (23).

Bei Betrachtung der einzelnen Punkte des CAS lässt sich sagen, dass zwischen den beiden Behandlungsgruppen nur in Bezug auf die Caruncle/Plica Schwellung des linken Auges zum Messzeitpunkt Woche 36 ein signifikanter Unterschied feststellbar war. Dies könnte allerdings auch an der geringen Anzahl an Patienten, die zu diesem Zeitpunkt noch eine Schwellung der Caruncle/Plica hatte, liegen. Alle anderen Parameter des CAS verbesserten sich zu fast allen Messzeitpunkten mit Vergleich zur Baseline signifikant. Die MP Behandlung wirkt sich massiv auf die Parameter des CAS aus, was sich hier nochmal bestätigt. Ein zusätzlicher Vorteil der MPA-Therapie lässt sich nicht berechnen.

Der *Total Eye Score* ist im Patientenkollektiv der MINGO-Studie zwischen der Baseline und allen anderen Behandlungszeitpunkten signifikant zurückgegangen. Zwischen den Behandlungsgruppen sind keine Unterschiede zu sehen. Leider wurde in den meisten großen randomisierten Studien der Total Eye Score nicht angegeben, so dass keine Vergleiche erfolgen können. Dies mag daran liegen, dass der Score in der Historie auch kritisch diskutiert wurde (61, 62).

Der Gorman Score, also die Ausprägung von Doppelbildern, ist ein weiterer relevanter Parameter, da hier auch ein Zusammenhang besteht, ob die Patienten arbeiten können oder nicht (100). Hier wurde nur in der MP Gruppe zwischen Woche 0 und Woche 12 ein signifikanter Rückgang des Scores ermittelt. Alle weiteren Messwerte, auch der MP+MPA Gruppe, waren sowohl im Verlauf als auch im Verhältnis zur Baseline nicht signifikant verändert. Dies lässt sich auch durch die Betrachtung der jeweiligen Prozentzahl an Patienten mit einem spezifischen Gorman Score zum jeweiligen Messzeitpunkt bestätigen. Der Anteil an Patienten ohne Doppelbilder steigt zwischen Woche 0 und Woche 12 um ca. 10%. Weitere Veränderungen sind nicht erkennbar. In der Literatur wurden unterschiedliche Ergebnisse gefunden. Einen signifikanten Unterschied im Behandlungsverlauf gibt z. B. Aktaran et al. an (94). Keine signifikanten Veränderungen des Scores werden bei Salvi et al. und Bartalena et al gefunden (19, 95). Einige Autoren geben nur die Verbesserung / Verschlechterung der Anzahl an Patienten an ohne die Messreihen im Ganzen bezüglich der Signifikanz zu bewerten. Eine Verbesserung bei 11/17 Patienten mit konstanten Doppelbildern bei gleichzeitiger Angabe, dass sich die

Augenbeweglichkeit nicht verändert hätte, gibt z. B. Vannucchi et al. an (91). Ob sich einzelne Patienten auch verschlechterten, lässt sich aus der Publikation nicht ersehen. Zhu et al. gibt die Anzahl an Patienten mit einem bestimmten Gorman Score an (93). Hier wird zwar die Anzahl an Patienten mit intermittierenden Doppelbildern größer und die Anzahl mit inkonstanten kleiner, die Anzahl an Patienten ohne Doppelbilder bleibt allerdings gleich und bei der Anzahl an Patienten mit konstanten Doppelbildern kommen 1 bzw. 2 Patienten hinzu. Kahaly et al. beschreibt bei 10 Patienten keine Änderung des Scores und bei 16 eine Verbesserung des Scores (18). Anzumerken ist hierzu, dass Patienten, welche sich rapide verschlechtern und bei denen eine Operation indiziert war, nicht mehr in die weitere Auswertung des Gorman Score eingerechnet werden können. Dies führt, wenn Patientenzahlen ohne eine weitere statistische Auswertung angegeben werden, zu einer Verzerrung der Ergebnisse.

Im Patientenkollektiv der MINGO-Studie wurde keine Veränderung der Lidspaltenweite, des Exophthalmus und der Sehstärke der Patienten im Verlauf der Behandlung gefunden. In der Literatur finden sich auch hierzu sehr heterogene Ergebnisse. Bartalena et al. findet bezüglich der Lidspaltenweite und des Exophthalmos einen signifikanten Rückgang in einer Minderheit der Patienten und beschreibt eine Reduktion der Sehstärke von durchschnittlich zwischen 0,3 und 0,8 mm Snellen je nach Behandlungsgruppe und Messzeitpunkt (95). In den klinischen Studien von Kahaly et al. und Aktaran et al. findet sich bezüglich der Proptose, der Sehstärke und der Lidspaltenweite deutliche Verbesserungen unter intravenöser Behandlung mit MP (18, 94). Auch Macchia et al. beschreibt einen Rückgang der Proptose um über 2 mm (97). Zhu et al. beschreibt eine Verbesserung der Proptose um ca. 1 mm und eine Verbesserung der Sehstärke von 0,91 auf 1,11 in seinem Kollektiv (93). Andere Publikationen beschreiben keine Änderung von Lidspaltenweite (91, 93) oder Exophthalmus (19, 91) unter intravenöser MP Therapie.

Optische Neuropathien traten im Zuge der MINGO-Studie bei insgesamt 12 (7,3 %) Patienten auf. Die Raten in Literatur liegen zwischen 3,4 % und 8,2 % (19, 91, 95). Ein Zusatznutzen der Gabe von MPA konnte im Zuge der untersuchten Studie auch bezüglich der Rate an Patienten, die eine optische Neuropathie entwickelten, nicht gefunden werden. Die Patienten im MP+MPA-Arm entwickelten zwar während der ersten 12 Wochen der Behandlung keine optische Neuropathie, im Anschluss

mussten allerdings mit 8 Fällen doppelt so viele Patienten als unter MP Therapie aufgrund einer optischen Neuropathie operiert werden.

Die Auswertung des Quality of Life Fragebogens zeigte für den gesamten Fragebogen eine signifikante Verbesserung zu allen Messzeitpunkten im Verhältnis zur Ausgangsvisite. Die Ausgangswerte lagen bei der Visual functioning Score mit Ausgangswerten von 69,2 unter MP-Therapie bzw. 63,5 unter MP+MPA Therapie und bei der Appearance Skala mit Werten von 63,3 bzw. 62,5 Prozentpunkte in einem zu erwartenden Bereich. Ponto et al. fand bei Patienten mit aktiver EO mit 63,3 und 64,5 Prozentpunkte für die Visual Functioning bzw. Appearance Skala sehr ähnliche Werte (58). Auffällig ist allerdings der hohe Ausgangswert der Visual functioning der Patienten, die zur MP-Therapie randomisiert worden waren. Im Bereich der Visual functioning ist deshalb auch nur in der MP+MPA in Woche 24 eine signifikante Verbesserung im Vergleich zur Baseline zu sehen. Diese Verbesserung lässt sich auch bei der Auswertung der einzelnen Fragen des Fragebogens bestätigen. Die MP+MPA Gruppe gab in allen Einzelfragen in Woche 24 durchschnittlich höhere Werte an als in Woche 0. Zwischen Woche 24 und 36 verbesserten sich die Werte nochmals zu 3 Fragen, während die Mittelwerte in den restlichen Fragen leicht schlechter wurden. Die Mittelwerte der MP Behandlungsgruppe stiegen zwischen Woche 0 und 24 mit Ausnahme zweier Fragen leicht an. Hier war allerdings das Ausgangsniveau schon höher als in der MP+MPA Behandlungsgruppe. Zwischen Woche 24 und Woche 36 stiegen die Werte nur noch zu 2 Fragen bei allen anderen Fragen stagnierten die Mittelwerte oder wurden schlechter. Im Bereich der Appearance sind, mit Ausnahme der Woche 36, in der MP+MPA Gruppe in beiden Behandlungsgruppen die Unterschiede zwischen Woche 12/24 und 36 und der Ausgangsvisite signifikant. Bei Betrachtung der einzelnen Fragen ist in beiden Behandlungsgruppen zwischen Woche 0 und 24 mit Ausnahme zweier Fragen eine geringfügige Erhöhung der Mittelwerte zu sehen. Im Vergleich zwischen Woche 24 und 36 sind kaum Unterschiede sichtbar. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen waren weder für den Gesamtscore noch für einen der Einzelscores feststellbar. In der Literatur wird dieser Fragebogen zur Lebensqualität nicht in jeder Studie verwendet. Aktaran et al. berichtet von einer signifikanten Verbesserung in der appearance und auch der visual functioning seiner Patienten nach 3 Monaten (94). Salvi et al. findet in seinen beiden Behandlungsgruppen signifikante Verbesserungen der einzelnen Scores zu einzelnen

Behandlungszeitpunkten. Unter MP-Therapie sank hier der Score zur Appearance nach 12 Wochen (19). Bartalena et al. wertet die berechneten Prozentzahlen des Quality of Life Fragebogen aus. In dieser Publikation sind Verbesserungen zwischen 3,3 und 12,8 Prozentpunkte, je nach Behandlungswoche und Behandlungsarm, berichtet. Signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen wurden allerdings auch hier nicht gefunden. (95) Abschließend lässt sich zum Fragebogen der Lebensqualität sagen, dass das untersuchte Kollektiv zum Krankheitsbild passende Ausgangswerte hatte, welche sich durch die Behandlung teilweise verbesserten. Ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht zu sehen.

Die Tatsache, dass der Therapievorteil in der MP+MPA Behandlungsgruppe nicht deutlicher ausgefallen ist, mag auch der gewählten Dosierung von MPA geschuldet sein. Hier war mit einer Dosierung von 360 mg MPA zweimal am Tag eine sehr niedrige Dosierung gewählt worden. Die Dosierung wurde aus Sicherheitsgründen so niedrig gewählt, da keine Daten zur Gabe von MPA an Patienten mit EO verfügbar waren. Bei Patienten mit allogener Nierentransplantation sind 720 mg MPA zweimal täglich in der Fachinformation empfohlen (101). Diese Dosis entspricht einer täglichen Dosis von 2 g MFF. In älteren Studien wurden tägliche Dosierungen von 2 und 3 g MMF untersucht (102, 103). In einem Review wird gegen akute Transplantatabstoßung ebenfalls eine Dosierung zwischen 2 und 3 g MFF täglich empfohlen (104). Zur Behandlung des kutanen Lupus Erythematosus werden Tagesdosen bis zu 3 g MFF empfohlen (47). Da im Zuge der MINGO-Studie Daten zur Patientensicherheit erhoben und publiziert worden sind, ist für weitere Untersuchungen der Wirksamkeit bei Patienten mit EO, sicher eine höhere Dosierung sinnvoll.

5.3.2 Verlauf der serologischen Schilddrüsenparameter in der MINGO-Studie

Im Zuge dieser Arbeit konnte bezüglich der Schilddrüsenhormone fT3 kein signifikanter Unterschied zwischen den MB Patienten der beiden Behandlungsgruppen der MINGO-Studie gefunden werden. Bezüglich fT4 war nur der Anstieg zwischen Woche 12 und Woche 24 in der MP+MPA Behandlungsgruppe signifikant. Der TSH Wert ist nur im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen der MINGO Studie zur Woche 0 und Woche 24 signifikant unterschiedlich. Im MP-Behandlungsarm ist die Woche 6,12 und 36 im Vergleich zur

Baseline signifikant höher. Im MP+MPA Behandlungsarm ist die Messreihe in Woche 12 im Vergleich zur Baseline signifikant höher. Bezüglich fT3, fT4 und TSH lässt sich sagen, dass bei allen Patienten die Werte bereits zu Beginn der Studie im Normbereich lagen; die Patienten waren euthyreot, was ein Einschlusskriterium der Studie darstellte. Dieser Zustand konnte im Verlauf der Studie bei den meisten Patienten durch die engmaschige Kontrolle auch aufrechterhalten werden.

Der TRAK-Wert lag bei den meisten Patienten über der Obergrenze, unter der der TRAK-Wert als Normwert angesehen wird. Der Median fiel im Verlauf der ersten 12 Wochen in beiden Gruppen signifikant, von 10,5 IU/l in der MP-Gruppe bzw. 7,2 IU/l in der MP+MPA-Gruppe auf 4,5 IU/l bzw. 3,6 IU/l ab. Nach Woche 12 wurde die Therapie mit MP abgesetzt und in beiden Gruppen stieg der Mittelwert des TRAK wieder leicht an. Ein signifikanter Anstieg war allerdings nicht messbar und der TRAK-Median blieb mit 4,9 IU/l in der MP-Gruppe bzw. 2,4 IU/l in der MP+MPA-Gruppe auch deutlich unter dem Ausgangsniveau zurück. Unter der Kombinationstherapie MP+MPA ging der Median zwischen Woche 12 und Woche 24 noch gering zurück, während er unter MP-Therapie leicht ansteigt. Dieser Unterschied war zwar nicht signifikant, lässt aber eine Tendenz erkennen. In der Literatur finden sich unter intravenöser Therapie mit MP ebenfalls deutliche Rückgänge (18, 19). Da dies auch durch den Wirkmechanismus der Glukokortikoide gestützt wird, kann dieser Therapieerfolg der MINGO-Studie auf die Gabe von MP zurückgeführt werden. Der nicht signifikante Unterschied der TRAK-Werte zwischen Woche 12 und Woche 24 kann durch die MPA-Therapie erklärt werden.

Die 14 Patienten, die über die gesamte Therapie sehr hohe TRAK-Werte hatten, teilen sich mit 8 Patienten in der MP Gruppe und 6 Patienten in der MP+MPA-Gruppe sehr gleichmäßig auf die beiden Behandlungsgruppen auf. Bei über 30 % dieser Patienten entwickelte sich während der Studie eine optische Neuropathie mit Indikation zur Operation. Dies bestätigt, was auch durch den Pathomechanismus erklärt wird (5), dass beständig hohe TRAK-Werte zu einer deutlichen Verschlechterung der Erkrankung führen. Aber auch Patienten mit einem TRAK-Wert im Normbereich können an einer EO erkranken (5). Im Patientenkollektiv der MINGO-Studie fanden sich 15 Patienten, die während der gesamten Behandlungsdauer normale TRAK-Werte aufwiesen. Im Zuge der weiteren Auswertung der Daten der MINGO-Studie wäre eine genauere Betrachtung der Patienten mit hohen und niedrigen TRAK-Werten über die gesamte Studie hinweg sicher interessant.

Tabelle 27: Zusammenfassung der diskutierten Studien und deren Ergebnisse bezüglich intravenöser Methylprednisolongabe und Patientensicherheit

	Zusammenfassung der diskutierten klinischen Prüfungen (Ergebnisse der oralen Gaben von Methylprednisolon und Safety Ergebnisse von Behandlungsarmen ohne Methylprednisolon nicht dargestellt)	
Salvi et al.: 2015 (19)	Studiendesign	Doppelt-verblindet, prospektiv, randomisiert, zwei-armig
	Setting	60 Patienten mit aktiver, moderater oder schwerer EO erhielten entweder iv Methylprednisolon (kumulative Dosis 7.5 g) oder Rituximab (kumulative Dosis 2000 oder 500 mg); nach 32 Patienten wurde die Studie aufgrund einer Interim Analyse gestoppt
	Definitionen	Disease inactivation = CAS unter 3 Side effect: Es wurden nur spezifische Parameter betrachtet: (RTX-Patienten: infusion reactions, unerwünschte Effekte; MP-Patienten: Leberenzyme, Glykämie, Hepatitis B und C) major Side Effekt: Diabetes, Major Depression, schwere Infektion, und AEs die eine weitere Gabe der Medikation verhinderten minor Side Effekt: Verschlechterung der Leberfunktion, Insomnia, Dyspepsie, Flush, Myalgie, Asthenie, Nausea und Entwicklung oder Verschlimmerung einer diastolischen Hypertension
	Ergebnisse	CAS: Rückgang von 3/7 Punkten (2 Patienten) bzw. 4/10 Punkten (29 Patienten) CAS Rückgang des Mittelwert von 4,7 unter MP und 4,4 unter RTX nach 12/16/20/24 Wochen auf 1,46/2,2/1,6/2,3 unter MP und 1,3/0,9/0,5/0,6 unter RTX. Kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bzgl. der Anzahl an Patienten mit Rückgang um 2 Punkte oder mehr nach 24 Wochen. Disease inactivation bei 68,7 % unter MP und 100 % unter RTX. keine signifikante Veränderung von Proptose oder Gorman Score 1/16 unter MP entwickelte eine optische Neuropathie TRAK: unter MP nach 0/12/24/52/76 Wochen: 18,1/12,4/17,5/13,6/5,8, unter RTX: 10,7/7,4/4;2/3;1/6 GO-QoL unter MP signifikante Verbesserung nach 12 Wochen bzgl. appearance; unter RTX signifikante Verbesserung nach 52 und 76 Wochen bzgl. appearance und nach 12, 52 und 76 Woche bzgl. visual function
	Safety	AEs: 10/16 unter MP und 13/15 unter RTX Major Side Effects: unter MP: Erhöhung von Aminotransferasen (10-fach), γ -glutamyl transferasen (5-fach), Hyperglykämie + erhöhtem HbA1 Minor Side Effects unter MP: Dyspepsie, Hypotension, Insomnia, milde Stimmungsveränderung

Vannucchi et al.: 2014 (91)	Studiendesign Setting Definitionen Ergebnisse Safety	Unverblindet, prospektiv, ein-armig 58 Patienten mit aktiver moderat-schweren EO erhielten kumulativ 7,5 g iv Methylprednisolon Response: Rückgang des CAS um mindestens 2 Punkte EO inactivation: CAS unter 4/10 Punkten Nur Side Effects wurden aufgezeichnet; Major Side Effect: Diabetes, Major Depression, Schwere Infektion, AE, das zum Abbruch der Behandlung führt; Minor Side Effect: Verschlechterung der Leberfunktion, Insomnia, Dyspepsie, Flush, Myalgie, Asthenie, Nausea, Entwicklung oder Verschlechterung einer diastolischen Hypertension CAS: Mittelwert zum Zeitpunkt 0/6-8/12-16 Wochen: 4,4/2,2/1,8 Response: nach 6-8 Wochen 70 % der Patienten Responder; Insgesamt 20 % der Patienten non Responder oder Responder mit Relapse GO inactivation: bei 47/58 nach 12-16 Wochen und 40/58 nach 24 Wochen (11/58 Reaktivierung zwischen Woche 12 und 24) Proptose, lid fissure, Augenbeweglichkeit: keine Änderung Gorman Score: 17 Patienten hatten konstante DB zu Beginn, davon verbesserten sich 11 nach 6-8 Wochen 2 von 58 Patienten entwickelten eine optische Neuropathie 5 Patienten erlitten major Side Effekts (2x 4-fache Leberwerterhöhung, 2x major depression, 1x diabetes), 23 Patienten minor Side Effekts (gastic disturbances and insomnia most frequent mentioned)
Zhu et al.: 2014 (93)	Studiendesign Setting Definitionen Ergebnisse Safety	Unverblindet, prospektiv, randomisiert, 80 Patienten mit aktiver moderate bis schwerer EO erhielten iv MP (500 mg pro Woche über 6 Wochen, dann 250 mg pro Woche über 6 Wochen oder 500 mg an 3 aufeinanderfolgenden Tagen, 2 Wochen lang dann 250 mg an 2 aufeinanderfolgenden Tagen, 2 Wochen lang) Response Rate: Lidspaltenweite, soft tissue involvement, Proptose, intraocularer Druck, CAS, Doppelbilder und Sehstärke CAS Verbessert/Verschlechtert: Änderung um mind. 2 Punkte Ergebnisse im Folgenden nur bezüglich der wöchentlichen MP-Gabe angegeben (tägliche Gabe signifikant unterlegen und für diese Arbeit irrelevant): Response Rate: 56,41 % nach 4 Wochen und 76,92 % nach 12 Wochen CAS: nach 12 Wochen: 64,1 % verbessert, 33,33 % nicht verändert und 2,56 % verschlechtert; Median 4/2/2 in Woche 0/4/12 Mittelwerte (Woche 0/4/12) von: Proptose: 22,06/21,08/20,81; Intraokkularem Druck: 19,23/18,51/17,66; Sehstärke: 0,91/1,02/1,11; Lidspaltenweite: 10,91/10,26/10,43 Anzahl an Patienten (Woche 0/4/12): Doppelbilder (Absent;intermittend;inkonstant;konstant): 11;6;15;7/11;10;9/9/11;13;6;8 2 Serious adverse effects: Leberfunktion verschlechtert; hartnäckiger Schluckauf beide unter täglicher Gabe von MP Häufigsten AEs: Hypokalämie und Gewichtszunahme

Bartalena et al.: 2012 (95)	Studiendesign	Doppeltverblindet, prospektiv, randomisiert, multizentrisch, drei-armig
	Setting	159 Patienten mit aktiver, moderater bis schwerer EO erhielten iv MP mit kumulativer Dosis von 2,25 g (LD); 4,98 g (MD) und 7,47 g (HD) innerhalb von 12 Wochen
	Definitionen	Overall ophthalmic improvement: mindestens zwei von ausgewählten Parametern in einem Auge verbessern sich ohne Verschlechterung eines Parameters in beiden Augen EO Inaktivierung: CAS unter 2 Deterioration: bei Optischer Neuropathie oder wenn zwei von ausgewählten Parametern sich verschlechtern Major Event: Entwicklung von behandlungsbedürftigem Diabetes, Major Depression oder Psychose, schwere Infektion mit Hospitalisierung, mindestens 4-fach erhöhte Leberwerte und alle AEs die einen Abbruch der Therapie erfordern Minor Events: Body Mass Index um 4 Punkte erhöht, Chushingoide Symptome, Magenprobleme, die auf Omeprazol nicht ansprechen, Leberenzym Erhöhung über der Norm, Entwicklung oder Verschlimmerung arterieller Hypertonie, Hautrötung nach Infusion.
	Ergebnisse	Overall ophthalmic improvement nach 12 Wochen 52 % unter HD, 35 % unter MD und 28 % unter LD Deterioration nach 12 Wochen 8 % unter HD, 11 % unter MD und 11 % unter LD Rezidivrate: 9/27 unter HD, 4/19 unter MD und 6/15 unter LD; EO Inaktivierung: 60 % HD, 65 % MD und 45 % LD CAS: verbessert ≥ 2 Punkte HD/MD/LD: 81 %/83 %/58 % (Mittelwert Woche 0 und Rückgang W 6,12: 5/4/4; -2,1/-1,7/-1,4; -2,7/-2,3/-1,8) Lidspaltenweite und Exophthalmos: signifikanter Rückgang in einer Minderheit der Patienten, keine Unterschiede zwischen den Gruppen Exophthalmus: LD/MD/HD Mittelwert Woche 0 und Rückgang W6;12: 23,3/22,2/22,5; -0,6/-0,3/-0,5 ; -0,8/-0,4/-0,6 Augenbeweglichkeit: signifikante Verbesserung unter HD, nicht unter MD oder LD Gorman Score: kein Unterschied DON: 6/53 (HD), 3/54 (LD) innerhalb von 12 Wochen; zwischen Woche 12 und Woche 24 in 3 (6 %) (HD) und 1 (2 %) (MD) QoL: Verbesserung der QoL je Behandlungsgruppe zwischen 48 und 67 %, kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen. Werte zur Baseline (nach 12 Wochen) zwischen 51 und 59 (zwischen + 5.8 und + 12.8) bzgl. visual functioning und zwischen 62 und 70 (zwischen + 3.3 und + 9.0) bzgl. appearance.
	Safety	Mild AEs in 21% (HD), 30 % (MD), 26 % (LD) (Hautrötungen häufig, 6x Cushingoide Symptome, 3x erhöhter Blutdruck, 2x milde Gewichtszunahme, 1x Magenprobleme) Major AEs: 10/159 Patienten; keine Hepatotoxizitäten aufgetreten

Van Geest et al 2008 (96)	Studiendesign	Doppeltverblindet, prospektiv, randomisiert placebokontrolliert
	Setting	15 unbehandelte Patienten mit aktiver moderat-schwerer EO. 6 Patienten erhielten MP, kumulative Dosis 6 g und 9 Patienten Placebo über 16 Wochen
	Definitionen	Successful treatment outcome: Verbesserung eines major (Verbesserung der Doppelbilder, Augenbeweglichkeit, CAS um 3 Punkte) und/oder 2 Minor Kriterien (Abnahme der Augenlidretraktion, Proptose, Verbesserung der Schwellung des weichen Gewebes und CAS Verbesserung um 2 Punkte) im schlechteren Auge nach 48 Wochen
	Ergebnisse	Successful treatment outcome: 83 % unter MP und 11 % unter Placebo Weitere Ergebnisse werden im Zuge dieser Doktorarbeit nicht verwendet, da das Patientenkollektiv mit 6 bzw. 9 Patienten pro Behandlungsgruppe zu klein ist, um den Verlauf einzelner Werte zu vergleichen.
	Safety	Kein Serious Side effect aufgetreten Je Gruppe 3 Patienten mit Cushingoid Symptomen; Magenschmerzen in 2 Patienten der MP Gruppe und 1x unter Placebo Gewichtszunahme in beiden Gruppen; je 2 Patienten pro Behandlungsgruppe über 1 % des Körpergewichts erhöhte Blutglukose Spiegel bei allen Patienten unter MP; erhöhter Blutdruck bei 3/6 Patienten unter MP und 2/9 unter Placebo leicht erhöhtes ALP ein Patient unter MP; 4/6 unter MP leicht erhöhte GGT
Aktaran et al. 2007 (94)	Studiendesign	Einfachverblindet, prospektiv, randomisiert, zwei-armig
	Setting	52 Patienten mit moderat-schwerer und aktiver EO und einem CAS von mindestens 4 Punkten erhielten 500 mg/Woche Methylprednisolon über 6 Wochen und anschließend über weitere 6 Wochen 250 mg/Woche, oder orales Methylprednisolon
	Definitionen	Response: Verbesserung in mindestens 2 major Kriterien und einem minor Kriterium ; Non-Response: Keine Änderung in einem Major Kriterium und/oder in einem oder zwei Minor Kriterium Major Kriterien: Veränderung der Proptose bzw. Lidspaltenweite um mindestens 2 mm, Veränderung des Gorman Score, Veränderung des CAS um mindestens 2 Punkte, Veränderung der Sehkraft um mindestens 1/10 Minor Kriterien: Veränderung des Augengewebes, Selbstbeurteilung
	Ergebnisse	Nur Ergebnisse der iv-Behandlungsgruppe (25 Patienten): Response rate: 18/25 (72 %) CAS und Proptose Mittelwert: CAS: von 5,1 auf 2,1; Proptose: 22,2 auf 21, beides signifikante Rückgänge Lidweite und Sehkraft Mittelwert: Lidweite von 14,6 auf 12,2; Sehkraft von 0,7 auf 0,78, beides signifikante Rückgänge Doppelbilder: Konstant/Inkonstant/Intermittierend von 2/4/5 auf 1/2/4 signifikanter Unterschied im Behandlungsverlauf QoL: signifikante Verbesserung nach 3 Monaten sowohl bzgl. appearance als auch bzgl. visual functioning
	Safety	AEs bei 22 (81 %) Patienten in der oralen Gruppe und bei 14 (56 %) Patienten in der IV Gruppe In der IV Gruppe: 3 (12 %) Patienten Palpitation und Hyperglykämien, je 2 (8 %) Patienten Gewichtszunahme, Schlaflosigkeit und Gastrointestinale Probleme, 1 (4 %) Patient Cushingoid features In der oralen Gruppe: je 6 (29 %) Patienten Gewichtszunahme, 4 (15 %) Patienten Myalgien und Schlaflosigkeit, 2 (7 %) Gastrointestinal Probleme, arterielle Hypertonie und Cushingoide Symptome, 1 (4 %) Patient Depression und Hyperglykämie

Paridaens et al: 2005 (23)	Studiendesign	Unverblindet, prospektive, ein-armig
	Setting	10 euthyreote Patienten mit mild oder moderat-schwerer EO erhielten über 12 Wochen hinweg 2-mal wöchentlich 25 mg Etanercept subcutan. Patienten die während der Studie eine optische Neuropathie, Hypo- oder Hyperthyreose entwickelten oder bei denen eine Schilddrüsen Operation oder Radioiodgabe indiziert war, wurden nicht in die Auswertung aufgenommen.
	Ergebnisse	CAS: Mittelwert von 4 auf 2,6 nach 6 Wochen und auf 1,6 nach 12 Wochen Ophthalmopathy index: Mittelwert von 5,8 auf 4,8 nach 6 Wochen und 4,4 nach 12 Wochen Proptose und Sehstärke: keine Veränderung (Proptose: Mittelwert von 21,9; auf 21,8 nach 6 Wochen auf 21,9 nach 12 Wochen) Doppelbilder: 6/10 hatten Doppelbilder; 2 Rückgang von konstant zu inkonstant, 1 Rückgang von inkonstant zu keine, 3 keine Veränderung von konstanten Doppelbildern
	Safety	Kein SAR; 1 Patient milde Reaktion an der Injektionsstelle
Kahaly et al: 2005 (18)	Studiendesign	Verblindet, prospektiv, randomisiert, 2-armig
	Setting	70 unbehandelte Patienten mit moderat-schwerer EO erhielten iv MP kumulativ 4,5 g oder orales Prednisolon kumulative Dosis 4-4,5 g
	Definitionen	Response: Verbesserung von 3 objektiven Parametern aus Proptose, Lidspaltenweite, Gorman Score, Intraokkularer Druck, Summe der Muskeldicke, Augenbeweglichkeit und Sehstärke)
	Ergebnisse	Response rate: 77 % unter IV; 51 % unter oral. Die IV Gabe war der oralen Gabe signifikant überlegen. Gorman Score: Anzahl Patienten (Woche 0/12): Konstant 23/10; Inkonstant 3/7; intermittierend 0/3; DB verschwanden in 6 (17 %) der Patienten (3x von konstant; 3x von inkonstant); verbesserten sich in 10 (29 %) der Patienten (7-mal von konstant zu inkonstant; 3-mal von konstant auf intermittierend; keine Änderung in 10 (29 %) der Patienten) Proptose: 60 % der Patienten hatten Rückgang um mind.2 Punkte; Median 24 auf 22 nach 12 Wochen Lidspaltenweite: 63 % hatten eine Rückgang um 2 mm, Median: 13 mm auf 11 mm nach 12 Wochen Sehstärke verbessert von 0.4 auf 0.6 nach 12 Wochen Intraokkularer Druck von 25 mmHG auf 22 mmHg nach 12 Wochen CAS: 77 % hatten Rückgang um 3 Punkte; Median von 5 auf 2 nach 12 Wochen TRAK: Median von 31 auf 14 nach 12 Wochen
	Safety	8 Events bei 6/35 (17 %) Patienten unter iv MP (4x Schlaflosigkeit, 2x Gastrointestinale Probleme, je 1x Palpitations und Gewichtsverlust) keine Veränderung der Leber- und Nieren-Werte

Macchia et al.: 2001 (97)	Studiendesign	Unverblindet, prospektiv, randomisiert
	Setting	51 euthyreote Patienten mit EO erhielten 1 g über 6 Wochen iv oder orales Prednisolone
	Definitionen	Ophthalmopathy index score nach American Thyroid Association: Classification of eye changes of Graves' disease 1992
	Ergebnisse	Ophthalmopathy index score: Rückgang um 24,7 % unter oraler Therapie und 39,9 % unter iv Therapie CAS Mittelwert (Woche 0/nach Therapie): 2,65/2,0 in der oralen Therapiegruppe; 4,43/2,67 in der IV-Therapiegruppe Proptose (Woche 0/nach Therapie): 23,7/21,07 unter oraler Gabe 22,46/21,56 unter iv.
	Safety	Unter oraler Gabe: 26,9 % erhöhter Blutdruck, 23,1 % Muskelschmerzen, 23,1 % Entwicklung Stammfettsucht, 15,4 % Flüssigkeitsretention, 15,4 % Hyperglykämie, 11,5 % Petechien und Ecchymoses, 11,5 % Akne, 8 % Irritability und 3,8 % Polymenorrhoea 4/26 Patienten unter oraler Gabe brachen die Therapie aufgrund von schweren Side effects ab. IV-Gabe: keine relevanten Side effects. 60 % Sodbrennen, 72 % Hautrötung; Metallgeschmack bei einigen Patienten, 2 Patienten Gewichtsverlust
Marcocci et al.: 2001	Studiendesign	Einfach-verblindet, prospektiv, randomisiert
	Setting	82 Patienten mit moderater bis schwerer aktiver EO erhielten nach Radioiodtherapie und Bestrahlung der Orbita 9-12 g Methylprednisolon iv versus 6 g orales Methylprednisolon
	Efficacy	Da in dieser Studie alle Patienten eine Orbitabestrahlung erhielten sind die Wirksamkeitsdaten nicht verwendbar
	Safety	IV Gruppe: Minor side effects in 56,1 % der Patienten (8x (19,5 %) Harnwegsinfekt; 9x (30 %) verringerte Glukoseintoleranz; 5x (12,2 %) Cushingoide Symptome, 4x (9,8 %) Gastritis, wenige Patienten mit Hitzewallungen, je 1x (2,4 %) erhöhte Serum Aminotransferasen; Hepatitis, arterielle Hypertonie; Depression

5.3.3 Sicherheit der Behandlung mit MP versus MP+MPA

Insgesamt sind in der MINGO-Studie bei 50 % der Patienten AEs aufgetreten. In der Literatur finden sich hierzu unterschiedliche Raten. Eine sehr aktuelle Publikation (19) findet bei 10/16 Patienten, also bei 62,5 % der Patienten, unter intravenöser MP Therapie unerwünschte Ereignisse. Zang et al (98) untersuchte unterschiedliche Therapieregime und fand bei zwischen 28 und 56 % der untersuchten Patienten AEs. In der verwendeten Fachliteratur (siehe Tabelle 27) werden unerwünschte Ereignisse sehr unterschiedlich berichtet. Viele Autoren (19, 91, 95, 105) teilen die AEs in *minor* und *major Adverse Events* ein oder berichten (93, 96, 97) nur relevante Ereignisse. Dies ist sicher durch die Historie zu erklären. Standards zur Erhebung unerwünschter Ereignisse in klinischen Studien sind nach wie vor in der Entwicklung. Ältere Publikationen wie zum Beispiel ein Artikel der WHO aus dem Jahr 2000 (67) empfehlen teilweise andere Vorgehensweisen bei der Auswertung von Safety Daten als dies im Zuge der GCP-Guideline von 2004 (57) europaweit eingeführt wurde. Trotz dieser Standardisierung ist die Erhebung und Auswertung von unerwünschten Ereignissen auch heute noch in Diskussion (70-72).

Innerhalb der MINGO-Studie wurde in einigen SOCs, wie zum Beispiel *Gastrointestinale Disorders*, *General Disorders*, *Administration Site Conditions*, *Infections and Infestations* oder auch *Psychiatric Disorders*, unter MP+MPA Therapie mehr AEs dokumentiert als unter MP Therapie. Dies mag zum einen daran liegen, dass die Patienten nicht verblindet waren und somit auf Ereignisse wie „Schlaflosigkeit“, „Rückenschmerzen“ oder auch „Müdigkeit“ vermehrt geachtet wurde und die Patienten diese Events dann auch vermehrt berichtet haben, als die Patienten der Vergleichsgruppe.

Als *related* wurden insgesamt 68 AEs beurteilt. In der MP Gruppe traten die AEs mit vermutetem positivem Kausalzusammenhang vor allem in den *System Organ Classes* der *Gastrointestinal Disorders*, *General Disorders* and *Administration Site Conditions*, *Infections and Infestations* und den *Vascular Disorders* auf. In diesen SOCs sind auch in der Fachinformation (41) bereits bekannte Nebenwirkungen aufgelistet. In der MP+MPA Gruppe sind Häufungen in den SOCs *Gastrointestinale Disorders*, *Infections and Infestations*, *General Disorders* and *Administration Site Conditions*, *Investigations* und *Psychiatric Disorders* zu sehen. Auch hier kann festgestellt werden, dass die Events, bei denen ein Kausalzusammenhang nicht

ausgeschlossen werden konnte, in den Fachinformationen (41, 42) bereits beschrieben sind.

Im Zuge der MINGO-Studie wurden 24 Events als schwerwiegend angesehen. Die meisten davon sind optische Neuropathien und waren aufgrund der Grunderkrankung der Patienten zu erwarten. Nur 2 SAE-Terms (Gastritis, Cystitis) bei einem Patienten wurden als *related* angesehen, beide sind eindeutig vorbeschrieben.

Unter MP Therapie sind einige Nebenwirkungen von besonderem Interesse.

Es wurde häufig eine Verschlechterung der Leberfunktion als Nebenwirkung der Kortisontherapie diskutiert. In unserem Patientenkollektiv wurden bei einem Patienten (0,6 %) erhöhte Leberwerte gemessen. Bei diversen Autoren finden sich ebenfalls vereinzelt erhöhte Leberwerte. Im Einzelnen berichten Marcocci et al. (105) von einem Patienten (2,4 %) mit erhöhten Serum Aminotransferasen, Zhu et al. (93) von einem (1,25 %) Patienten mit verringerter Leberfunktion, Salvi et al. (19) von je einem (6,25 %) Fall einer erhöhten Aminotransferase und erhöhter Gamma-Glutamyltransferase, Vannucchi et al. (91) von 2 (3,4 %) Fällen von 4-fachen Leberwerterhöhungen, van Geest et al. (96) von 4 (66,6 %) Fällen von leicht erhöhtem GGT und einem (16,6 %) Fall von leicht erhöhtem ALP. Andere Autoren fanden keine Leberwertveränderungen (18, 95, 97). In der Literatur findet sich darüber hinaus noch ein aktueller Fallbericht einer *drug-induced liver injury* von Melamud et al. nach einer kumulativen Dosis von 2 g Methylprednisolon intravenös über 4 Wochen hinweg und eines Berichts über 7 Fälle von akutem Leberschaden nach der Gabe von Methylprednisolon in kumulierten Dosierungen zwischen 4 und 15 g bei Patienten mit aktiver EO (106, 107). Eine Befragung von Mitgliedern der Europäischen Schilddrüsen Vereinigung (108) ergab insgesamt 4 Todesfälle aufgrund von akutem Leberversagen unter intravenöser MP Therapie. Alle Todesfälle traten unter Dosierungen zwischen 8,3 und 15 g Methylprednisolon auf. Des Weiteren wurden 19 Fälle einer mindestens 4-fachen Leberwerterhöhung berichtet. Die kumulativen MP Dosierungen reichten hier von 2 bis 22 Gramm. Im Zuge einer prospektive Studie (109) an insgesamt 27 Patienten wurden 13 Patienten mit optischer Neuropathie mit einer kumulativen Dosis von 8,45 g Methylprednisolon behandelt und die Leberwerte mit denen von 14 Patienten mit moderat-schwerer EO verglichen, welche mit einer kumulativen Dosis von 4,5 mg behandelt wurden. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass Glukokortikoide die Leber dosisabhängig

schädigen, aber die Gabe von intravenösen Methylprednisolon in Dosierungen unter 8 g sicher ist, solange die Leberfunktion vor und während der Behandlung regelmäßig überprüft wird. Dies stellt eine Erklärung für das vereinzelte Auftreten erhöhter Leberwerte dar und kann auch mit den hier ausgewerteten Daten bestätigt werden. Auch Wichary et al. (110) finden erhöhte ALP und GGT-Werte und empfehlen deshalb sowohl eine engmaschige Kontrolle der Leberwerte während der Therapie als auch das Vorhandensein erhöhte Leberwerte zu Beginn der Therapie als Kontraindikation anzusehen.

Zwei Fallberichte aus dem Jahr 2006 berichtet über je einen Fall eines akuten Herzstillstandes nach intravenöser Glukokortikoidtherapie (111, 112). Im Jahre 2009 wurden von Lendorf et al. drei Fälle einer kardialen Thrombose, davon zwei mit tödlichem Ausgang unter Hochdosistherapie berichtet (113). In unserem Patientenkollektiv wurde genauso wie auch in den diskutierten klinischen Studien kein Fall einer Thrombose berichtet. Die Befragung der Mitglieder der europäischen Schilddrüsenvereinigung ergab zwei Todesfälle aufgrund Cerebrovascularer Ereignisse und einen aufgrund einer Lungenembolie unter intravenöser Therapie. Die gegebenen Dosierungen waren mit 5 g über 5 Tage hinweg sowie einer kumulativen Dosis von 8 g bzw. 11,8 g sehr hoch. Weitere 7 Fälle von nicht-tödlichen Ereignissen wurden mit Dosierungen zwischen 1 und 6 Gramm berichtet.

6 Zusammenfassung

Die Auswertung der Patientengruppen, die im Zuge der MINGO-Studie mit Methylprednisolon (MP) bzw. MP und Mycophenolat (MP+MPA) und im Zuge der SEBA Studie mit Thyreostatika (MZ) bzw. MZ und Selen (MZ+Selen) behandelt wurden, ergab folgende Ergebnisse.

Es wurde festgestellt, dass die Studiendesigns der beiden Studien, randomisiert, verblindet, und mono- bzw. multizentrisch, sehr gut geeignet waren, die Fragestellungen zu untersuchen und in der geplanten Zeit valide Ergebnisse zu erhalten. Die nach Studienzentrum stratifizierte Randomisierung der Patienten hat in der MINGO-Studie in jedem Studienzentrum zwei gleiche Ausgangsgruppen erzeugt, wodurch die Behandlungseffekte gut auswertbar waren. Hier war allerdings auffällig, dass sich die einzelnen Studienzentren sowohl bezüglich der Anzahl der Patienten, als auch bezüglich der erhobenen Sicherheitsdaten deutlich unterscheiden. Für neue Projekte wäre deshalb der Einsatz eines zentrumübergreifenden Monitorings sinnvoll.

Die Wirksamkeit der unterschiedlichen Therapien wurde anhand der Responder/Remissions bzw. Responder/Rezidiv Quoten, der schilddrüsenrelevanten serologischen Daten und im Falle der MINGO-Studie anhand einer Reihe von Augenparametern und der Auswertung der Fragebögen zur Lebensqualität (QoL) beurteilt. In der SEBA-Studie war kein additiver Therapieerfolg der zusätzlichen Gabe von Selen feststellbar. Dies könnte durch den guten Selen-Ausgangstatus der Patienten bedingt sein. In der MINGO-Studie ist in einigen Parametern ein kleiner Vorteil der additiven Gabe von MPA zu MP im Vergleich zur alleinigen MP Therapie zu sehen. Hierbei sollte allerdings auch die aus Sicherheitsgründen sehr moderat gewählte Dosierung von MPA berücksichtigt werden. Sollte ein dosisabhängiger Effekt vorliegen, wäre der Behandlungsvorteil bei einer Dosierung, wie sie zum Beispiel bei Patienten mit Organtransplantationen üblich ist, vermutlich höher ausgefallen. Dies sollte in weiteren Studien geprüft werden. Durch weitere Subgruppenanalysen und eine ausführlicherer Betrachtung ausgewählter Parameter könnten Behandlungsvorteile für einzelne Patientengruppen oder weitere wissenschaftlich interessante Aspekte der Grunderkrankung identifiziert werden.

Die Therapie mit MZ bzw. MP, die in beiden Behandlungsgruppen der jeweiligen Studie durchgeführt wurde, hat den Gesundheitszustand der Patienten, deutlich gebessert. Dies ließ sich durch Auswertung der schilddrüsenrelevanten Blutwerten im

Falle der SEBA-Studie und durch Auswertung einer Reihe von Augenparametern und den Fragebögen zur Lebensqualität im Falle der MINGO-Studie beweisen.

Die Verträglichkeit der beiden Therapien war sehr gut. Unter Selen wurde keine unerwünschte Arzneimittelwirkung berichtet. Beim Vergleich der Behandlungsgruppen der SEBA-Studie konnten keine Unterschiede bezüglich der Patientensicherheit gefunden werden. Im Zuge der MINGO-Studie konnten, mit Ausnahme eines Ereignisses, bei allen schwerwiegenden Ereignissen ein Kausalzusammenhang zur Einnahme der Studienmedikation ausgeschlossen werden. Bei der Auswertung der Safety Daten war allerdings ein Vergleich mit Literaturdaten kaum möglich, da in vielen Studien nur besonders kritische Ereignisse und nicht auch die Häufigkeit von unkritischen AEs berichtet wurde. Hier sind aus meiner Sicht weitere Anstrengungen nötig, um die systematische und qualitative Erhebung und Berichterstattung von Sicherheitsdaten zu fördern. Interessant wäre zum Beispiel auch die Erhebung und Auswertung der AEs eines gesunden Patientenkollektivs über einen festgelegten Zeitraum um Vergleichswerte für zukünftige Studien zu erhalten.

Abschließend lässt sich sagen, dass die gewählten Studiendesigns geeignet waren, um in der geplanten Zeit valide Daten zu erheben. Eine additive Wirksamkeit der zusätzlichen Gabe von Selen konnte nicht, von MPA nur in geringem Ausmaß nachgewiesen werden. Die Vergleichstherapien MZ und MP haben, in Übereinstimmung mit der bisherigen Literatur, zu einer signifikanten Verbesserung der Erkrankung geführt. Die Verträglichkeit der vier untersuchten Therapieregime war sehr gut.

7 Literaturverzeichnis

1. Angelika Vollmar TD. Immunologie: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart; 2005.
2. Harrisons principles of internal medicine. eighteenth edition ed2012 2012. 2911-40 p.
3. Hampel R. Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenfunktionsstörungen2000.
4. Peter Pfannenstiel L-AH, Bernhard Saller. Schilddrüsenkrankheiten (Diagnose und Therapie)1999.
5. Prabhakar BS, Bahn RS, Smith TJ. Current perspective on the pathogenesis of Graves' disease and ophthalmopathy. Endocrine reviews. 2003;24(6):802-35.
6. Marcocci C, Leo M, Altea MA. Oxidative stress in graves' disease. European thyroid journal. 2012;1(2):80-7.
7. Piantanida E, Tanda ML, Lai A, Sassi L, Bartalena L. Prevalence and natural history of Graves' orbitopathy in the XXI century. Journal of endocrinological investigation. 2013;36(6):444-9.
8. Wiersinga WM, Bartalena L. Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. 2002;12(10):855-60.
9. Shan SJ, Douglas RS. The pathophysiology of thyroid eye disease. Journal of neuro-ophthalmology : the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society. 2014;34(2):177-85.
10. Ponto KA, Kahaly GJ. [Current management of endocrine orbitopathy]. Medizinische Klinik (Munich, Germany : 1983). 2008;103(10):717-30; quiz 29-30.
11. Bartalena L, Fatourech V. Extrathyroidal manifestations of Graves' disease: a 2014 update. Journal of endocrinological investigation. 2014;37(8):691-700.
12. Henning. Carbimazol 5 mg/10 mg Henning Fachinformation. 2014.
13. Admeda. Propycil 50 mg Fachinformation. 2010.
14. AbZ-Pharma. Propranolol-CT Filmtabletten Fachinformation. 2014.
15. Bartalena L, Macchia PE, Marcocci C, Salvi M, Vermiglio F. Effects of treatment modalities for Graves' hyperthyroidism on Graves' orbitopathy: a 2015 Italian Society of Endocrinology Consensus Statement. Journal of endocrinological investigation. 2015;38(4):481-7.
16. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, Eckstein A, Kendall-Taylor P, Marcocci C, et al. Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies. 2008;158(3):273-85.
17. Zang S, Ponto KA, Kahaly GJ. Clinical review: Intravenous glucocorticoids for Graves' orbitopathy: efficacy and morbidity. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2011;96(2):320-32.
18. Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, Dittmar M. Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2005;90(9):5234-40.
19. Salvi M, Vannucchi G, Curro N, Campi I, Covelli D, Dazzi D, et al. Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with active moderate to severe Graves' orbitopathy: a randomized controlled study. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2015;100(2):422-31.
20. Stan MN, Garrity JA, Carranza Leon BG, Prabin T, Bradley EA, Bahn RS. Randomized controlled trial of rituximab in patients with Graves' orbitopathy. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2015;100(2):432-41.
21. Bartalena L. What to do for moderate-to-severe and active Graves' orbitopathy if glucocorticoids fail? Clinical endocrinology. 2010;73(2):149-52.
22. Bartalena L. Graves' orbitopathy: imperfect treatments for a rare disease. European thyroid journal. 2013;2(4):259-69.

23. Paridaens D, van den Bosch WA, van der Loos TL, Krenning EP, van Hagen PM. The effect of etanercept on Graves' ophthalmopathy: a pilot study. *Eye*. 2005;19(12):1286-9.
24. Butnaru D, Perez-Moreiras JV, Sanchez-Ramon S. Anti-IL-6R therapy on Graves' ophthalmopathy. *Clinical immunology*. 2013;147(2):120-1.
25. Duntas LH, Benvenega S. Selenium: an element for life. *Endocrine*. 2015;48(3):756-75.
26. Arzneimittel B. Selenase AP Tabletten. 2012.
27. Kieliszek M, Blazejak S. Current Knowledge on the Importance of Selenium in Food for Living Organisms: A Review. *Molecules*. 2016;21(5).
28. Aktories, Förstermann, Hofmann, Starke. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie: Elsevier GmbH; 2005.
29. Stoffaneller R, Morse NL. A review of dietary selenium intake and selenium status in Europe and the Middle East. *Nutrients*. 2015;7(3):1494-537.
30. Drutel A, Archambeaud F, Caron P. Selenium and the thyroid gland: more good news for clinicians. *Clinical endocrinology*. 2013;78(2):155-64.
31. Hurst R, Armah CN, Dainty JR, Hart DJ, Teucher B, Goldson AJ, et al. Establishing optimal selenium status: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The American journal of clinical nutrition*. 2010;91(4):923-31.
32. Jablonska E, Vinceti M. Selenium and Human Health: Witnessing a Copernican Revolution? *Journal of environmental science and health Part C, Environmental carcinogenesis & ecotoxicology reviews*. 2015;33(3):328-68.
33. Yang CS, Chen JX, Wang H, Lim J. Lessons Learned from Cancer Prevention Studies with Nutrients and Non-Nutritive Dietary Constituents. *Molecular nutrition & food research*. 2016.
34. Brozmanova J, Manikova D, Vlckova V, Chovanec M. Selenium: a double-edged sword for defense and offence in cancer. *Archives of toxicology*. 2010;84(12):919-38.
35. Krassas GE, Pontikides N, Tziomalos K, Tzotzas T, Zosin I, Vlad M, et al. Selenium status in patients with autoimmune and non-autoimmune thyroid diseases from four European countries. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2014:1-8.
36. Petricca D, Nacamulli D, Mian C, Mantero F, Cavedon E, Girelli ME, et al. Effects of selenium supplementation on the natural course of autoimmune thyroiditis: a short review. *Journal of endocrinological investigation*. 2012;35(4):419-24.
37. Bulow Pedersen I, Knudsen N, Carle A, Schomburg L, Kohrle J, Jorgensen T, et al. Serum selenium is low in newly diagnosed Graves' disease: a population-based study. *Clinical endocrinology*. 2013;79(4):584-90.
38. Wu Q, Rayman MP, Lv H, Schomburg L, Cui B, Gao C, et al. Low Population Selenium Status Is Associated With Increased Prevalence of Thyroid Disease. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015;100(11):4037-47.
39. Allison AC, Eugui EM. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology*. 2000;47(2-3):85-118.
40. Eugui EM, Allison AC. Immunosuppressive activity of mycophenolate mofetil. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1993;685:309-29.
41. Pharmaceuticals, Roche. Summary of Product Characteristics Cellcept. In: Kapseln Cm, editor. 2015.
42. Pharmaceuticals N. Summary of Product Characteristics. In: Tabletten M, editor. 2016.
43. Pisoni CN, Sanchez FJ, Karim Y, Cuadrado MJ, D'Cruz DP, Abbs IC, et al. Mycophenolate mofetil in systemic lupus erythematosus: efficacy and tolerability in 86 patients. *The Journal of rheumatology*. 2005;32(6):1047-52.
44. Pisoni CN, Karim Y, Cuadrado MJ. Mycophenolate mofetil and systemic lupus erythematosus: an overview. *Lupus*. 2005;14 Suppl 1:s9-11.
45. Sigges J, Biazar C, Landmann A, Ruland V, Patsinakidis N, Amler S, et al. Therapeutic strategies evaluated by the European Society of Cutaneous Lupus Erythematosus (EUSCLE) Core Set

Questionnaire in more than 1000 patients with cutaneous lupus erythematosus. Autoimmunity reviews. 2013;12(7):694-702.

46. Kuhn A, Bonsmann G, Anders HJ, Herzer P, Tenbrock K, Schneider M. The Diagnosis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Deutsches Arzteblatt international*. 2015;112(25):423-32.
47. Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G. Cutaneous lupus erythematosus: update of therapeutic options part II. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011;65(6):e195-213.
48. Chen Y, Li Y, Yang S, Li Y, Liang M. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil treatment in IgA nephropathy: a systematic review. *BMC nephrology*. 2014;15:193.
49. Grainge C, Jayasekera N, Dennison P, Rupani H, Kurukulaarachy R, Howarth P. Case series reporting the effectiveness of mycophenolate mofetil in treatment-resistant asthma. *The European respiratory journal*. 2013;42(4):1134-7.
50. Herschel. Das KliFo-Buch. Stuttgart: Schattauer GmbH; 2009.
51. association Wm. Declaration of Helsinki. 2013.
52. Bundesrat DBmZd. Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das durch Artikel 4 Absatz 11 des Gesetzes vom 18. Juli 2016 (BGBl. I S. 1666) geändert worden ist. 2016.
53. Bundesrat DBmzd. GCP-Verordnung vom 9. August 2004 (BGBl. I S. 2081), die zuletzt durch Artikel 8 des Gesetzes vom 19. Oktober 2012 (BGBl. I S. 2192) geändert worden ist. 2012.
54. union EPatcote. Directive 2001/20/EC on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. 2001.
55. Harmonisation ICo. Guideline for good clinical practice E6 (R1). 1996.
56. Stapff M. Arzneimittelstudien: W. Zuckschwerdt Verlag GmbH; 2004.
57. ICH. Guideline for good clinical practice E6(R1). International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use 1996.
58. 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.
59. 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. *The British journal of ophthalmology*. 1998;82(7):773-9.
60. Wiersinga WM. Quality of life in Graves' ophthalmopathy. Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism. 2012;26(3):359-70.
61. Wiersinga WM, Prummel MF, Mourits MP, Koornneef L, Buller HR. Classification of the eye changes of Graves' disease. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 1991;1(4):357-60.
62. Gorman CA. Clever is not enough: NOSPECS is form in search of function. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 1991;1(4):353-5.
63. MSSO. MedDRA Term selection: points to consider Release 4.6 Based on MedDRA Version 16.1. In: Organization MaSS, editor. 2013.
64. Duffield AJ, Thomson CD, Hill KE, Williams S. An estimation of selenium requirements for New Zealanders. *The American journal of clinical nutrition*. 1999;70(5):896-903.
65. Riedl M, Kolbe E, Kampmann E, Kramer I, Kahaly GJ. Prospectively recorded and MedDRA-coded safety data of intravenous methylprednisolone therapy in Graves' orbitopathy. *Journal of endocrinological investigation*. 2015;38(2):177-82.
66. Riedl M, Kuhn A, Kramer I, Kolbe E, Kahaly GJ. Prospective, systematically recorded mycophenolate safety data in Graves' orbitopathy. *Journal of endocrinological investigation*. 2016;39(6):687-94.
67. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000;356(9237):1255-9.

68. Zorzela L, Golder S, Liu Y, Pilkington K, Hartling L, Joffe A, et al. Quality of reporting in systematic reviews of adverse events: systematic review. *Bmj*. 2014;348:f7668.
69. Ioannidis JP. Adverse events in randomized trials: neglected, restricted, distorted, and silenced. *Archives of internal medicine*. 2009;169(19):1737-9.
70. Singh S, Loke YK. Drug safety assessment in clinical trials: methodological challenges and opportunities. *Trials*. 2012;13:138.
71. Ioannidis JP, Mulrow CD, Goodman SN. Adverse events: the more you search, the more you find. *Annals of internal medicine*. 2006;144(4):298-300.
72. Flynn KE, Kramer JM, Dombeck CB, Weinfurt KP. Participants' perspectives on safety monitoring in clinical trials. *Clinical trials*. 2013;10(4):552-9.
73. Stan MN, Garrity JA, Bahn RS. The evaluation and treatment of graves ophthalmopathy. *The Medical clinics of North America*. 2012;96(2):311-28.
74. Anastasilakis AD, Toulis KA, Nisianakis P, Goulis DG, Kampas L, Valeri RM, et al. Selenomethionine treatment in patients with autoimmune thyroiditis: a prospective, quasi-randomised trial. *International journal of clinical practice*. 2012;66(4):378-83.
75. Bonfig W, Gartner R, Schmidt H. Selenium supplementation does not decrease thyroid peroxidase antibody concentration in children and adolescents with autoimmune thyroiditis. *TheScientificWorldJournal*. 2010;10:990-6.
76. Nacamulli D, Mian C, Petricca D, Lazzarotto F, Barollo S, Pozza D, et al. Influence of physiological dietary selenium supplementation on the natural course of autoimmune thyroiditis. *Clinical endocrinology*. 2010;73(4):535-9.
77. Karanikas G, Schuetz M, Kontur S, Duan H, Kommata S, Schoen R, et al. No immunological benefit of selenium in consecutive patients with autoimmune thyroiditis. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2008;18(1):7-12.
78. Turker O, Karapolat I. Selenium treatment in autoimmune thyroiditis. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2006;16(12):1326.
79. Duntas LH, Mantzou E, Koutras DA. Effects of a six month treatment with selenomethionine in patients with autoimmune thyroiditis. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2003;148(4):389-93.
80. Gartner R, Gasnier BC. Selenium in the treatment of autoimmune thyroiditis. *BioFactors*. 2003;19(3-4):165-70.
81. Gartner R, Gasnier BC, Dietrich JW, Krebs B, Angstwurm MW. Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(4):1687-91.
82. Eskes SA, Endert E, Fliers E, Birnie E, Hollenbach B, Schomburg L, et al. Selenite supplementation in euthyroid subjects with thyroid peroxidase antibodies. *Clinical endocrinology*. 2014;80(3):444-51.
83. Mazokopakis EE, Papadakis JA, Papadomanolaki MG, Batistakis AG, Giannakopoulos TG, Protopapadakis EE, et al. Effects of 12 months treatment with L-selenomethionine on serum anti-TPO Levels in Patients with Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2007;17(7):609-12.
84. Calissendorff J, Mikulski E, Larsen EH, Moller M. A Prospective Investigation of Graves' Disease and Selenium: Thyroid Hormones, Auto-Antibodies and Self-Rated Symptoms. *European thyroid journal*. 2015;4(2):93-8.
85. Kipp AP, Strohm D, Brigelius-Flohe R, Schomburg L, Bechthold A, Leschik-Bonnet E, et al. Revised reference values for selenium intake. *Journal of trace elements in medicine and biology : organ of the Society for Minerals and Trace Elements*. 2015;32:195-9.
86. 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.
87. Turker O, Kumanlioglu K, Karapolat I, Dogan I. Selenium treatment in autoimmune thyroiditis: 9-month follow-up with variable doses. *J Endocrinol*. 2006;190(1):151-6.

88. Vrča VB, Skreb F, Cepelak I, Romic Z, Mayer L. Supplementation with antioxidants in the treatment of Graves' disease; the effect on glutathione peroxidase activity and concentration of selenium. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2004;341(1-2):55-63.
89. Mazokopakis EE, Chatzipavlidou V. Hashimoto's thyroiditis and the role of selenium. *Current concepts. Hellenic journal of nuclear medicine*. 2007;10(1):6-8.
90. Fan Y, Xu S, Zhang H, Cao W, Wang K, Chen G, et al. Selenium supplementation for autoimmune thyroiditis: a systematic review and meta-analysis. *International journal of endocrinology*. 2014;2014:904573.
91. Vannucchi G, Covelli D, Campi I, Origo D, Curro N, Cirello V, et al. The therapeutic outcome to intravenous steroid therapy for active Graves' orbitopathy is influenced by the time of response but not polymorphisms of the glucocorticoid receptor. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2014;170(1):55-61.
92. Kauppinen-Makelin R, Karma A, Leinonen E, Loyttyniemi E, Salonen O, Sane T, et al. High dose intravenous methylprednisolone pulse therapy versus oral prednisone for thyroid-associated ophthalmopathy. *Acta ophthalmologica Scandinavica*. 2002;80(3):316-21.
93. Zhu W, Ye L, Shen L, Jiao Q, Huang F, Han R, et al. A prospective, randomized trial of intravenous glucocorticoids therapy with different protocols for patients with graves' ophthalmopathy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014;99(6):1999-2007.
94. Aktaran S, Akarsu E, Erbagci I, Araz M, Okumus S, Kartal M. Comparison of intravenous methylprednisolone therapy vs. oral methylprednisolone therapy in patients with Graves' ophthalmopathy. *International journal of clinical practice*. 2007;61(1):45-51.
95. Bartalena L, Krassas GE, Wiersinga W, Marcocci C, Salvi M, Daumerie C, et al. Efficacy and safety of three different cumulative doses of intravenous methylprednisolone for moderate to severe and active Graves' orbitopathy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(12):4454-63.
96. van Geest RJ, Sasim IV, Koppeschaar HP, Kalmann R, Stravers SN, Bijlsma WR, et al. Methylprednisolone pulse therapy for patients with moderately severe Graves' orbitopathy: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2008;158(2):229-37.
97. Macchia PE, Bagattini M, Lupoli G, Vitale M, Vitale G, Fenzi G. High-dose intravenous corticosteroid therapy for Graves' ophthalmopathy. *Journal of endocrinological investigation*. 2001;24(3):152-8.
98. Zang S, Ponto KA, Pitz S, Kahaly GJ. Dose of intravenous steroids and therapy outcome in Graves' orbitopathy. *Journal of endocrinological investigation*. 2011;34(11):876-80.
99. Gao G, Dai J, Qian Y, Ma F. Meta-analysis of methylprednisolone pulse therapy for Graves' ophthalmopathy. *Clinical & experimental ophthalmology*. 2014;42(8):769-77.
100. Ponto KA, Merkesdal S, Hommel G, Pitz S, Pfeiffer N, Kahaly GJ. Public health relevance of Graves' orbitopathy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98(1):145-52.
101. Pharmaceuticals, Novartis. Summary of Product Characteristics Myfortic. In: Pharmaceuticals N, editor. 2015.
102. A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. *Transplantation*. 1996;61(7):1029-37.
103. Sollinger HW. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. U.S. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. *Transplantation*. 1995;60(3):225-32.
104. Dalal P, Grafals M, Chhabra D, Gallon L. Mycophenolate mofetil: safety and efficacy in the prophylaxis of acute kidney transplantation rejection. *Therapeutics and clinical risk management*. 2009;5(1):139-49.
105. Marcocci C, Bartalena L, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Rocchi R, et al. Comparison of the effectiveness and tolerability of intravenous or oral glucocorticoids associated with orbital radiotherapy

in the management of severe Graves' ophthalmopathy: results of a prospective, single-blind, randomized study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;86(8):3562-7.

106. Melamud B, Lurie Y, Goldin E, Levi I, Esayag Y. Methylprednisolone-induced liver injury: a diagnostic challenge. *The Israel Medical Association journal : IMAJ*. 2014;16(3):180-1.

107. Marino M, Morabito E, Brunetto MR, Bartalena L, Pinchera A, Marocci C. Acute and severe liver damage associated with intravenous glucocorticoid pulse therapy in patients with Graves' ophthalmopathy. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2004;14(5):403-6.

108. European Group of Graves O, Perros P, Baldeschi L, Boboridis K, Dickinson AJ, Hullo A, et al. A questionnaire survey on the management of Graves' orbitopathy in Europe. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2006;155(2):207-11.

109. Le Moli R, Baldeschi L, Saeed P, Regensburg N, Mourits MP, Wiersinga WM. Determinants of liver damage associated with intravenous methylprednisolone pulse therapy in Graves' ophthalmopathy. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2007;17(4):357-62.

110. Wichary H, Gasinska T. Methylprednisolone and hepatotoxicity in Graves' ophthalmopathy. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2012;22(1):64-9.

111. Owecki M, Sowinski J. Acute myocardial infarction during high-dose methylprednisolone therapy for Graves' ophthalmopathy. *Pharmacy world & science : PWS*. 2006;28(2):73-5.

112. Gursoy A, Cesur M, Erdogan MF, Corapcioglu D, Kamel N. New-onset acute heart failure after intravenous glucocorticoid pulse therapy in a patient with Graves' ophthalmopathy. *Endocrine*. 2006;29(3):513-6.

113. Lendorf ME, Rasmussen AK, Fledelius HC, Feldt-Rasmussen U. Cardiovascular and cerebrovascular events in temporal relationship to intravenous glucocorticoid pulse therapy in patients with severe endocrine ophthalmopathy. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2009;19(12):1431-2.

8 Anhang

Anhang 1: Demographische Tabellen der MINGO-Studie

Vergleich der demographischen Daten der einzelnen Studienzentren

	MAINZ				ESSEN			
	Anzahl°	MP (N=56)	MP und MPA (N=58)	p-Wert	Anzahl	MP (N=10)	MP und MPA (N=11)	p-Wert
Geschlecht (weiblich)*	86	44 (78,6 %)	42 (72,4 %)	0,445	17	9 (90 %)	8 (72,7 %)	0,314
Alter (Jahre)**		51,3 (± 10,2)	52,2 (± 10,6)	0,657		48,5 (± 8,98)	51,9 (± 5,4)	0,300
Zeit seit Diagnose MB (Monate)***		17 (11;72)	19,5 (10; 64)	0,800		17 (4;20)	8,5 (6,75; 10,25)	0,601
Zeit seit Diagnose EO (Monate)***		12 (5,25;20,75)	10 (5;22,75)	0,968		5,5 (2,75;12)	5 (3;9)	0,809
Größe (m)**		1,686 (± 0,09)	1,688 (± 0,1)	0,112		1,723 (± 0,07)	1,703 (± 0,11)	0,630
Gewicht (kg)**		73,74 (± 18,1)	74,5 (± 13,8)	0,801		75,2 (± 21,6)	71,5 (± 17,9)	0,674
Blutdruck (mmHg)**								
Systolisch		121,8 (± 13,8)	126,5 (±17,2)	0,113		131 (± 11,0)	137,7 (± 18,2)	0,324
Diastolisch		80,1 (± 9,1)	82,1 (± 11,0)	0,300		78,7 (± 8,4)	88,9 (± 10,8)	0,027
Menopause ja*	86	31 (55,3 %)	30 (51,7 %)	0,921	11	5 (50 %)	6 (54,5 %)	0,402
Rauchstatus*				0,160				0,543
Aktuell Raucher	60	29 (51,8 %)	31 (53,4 %)		15	8 (50 %)	7 (63,6 %)	
Noch nie geraucht	26	17 (30,4 %)	9 (15,5 %)		1	0	1 (9,1 %)	
Passiver Raucher	1	0	1 (1,7 %)		0	0	0	
Ehemaliger Raucher	27	10 (17,9 %)	17 (29,3 %)		5	2 (20 %)	3 (27,3 %)	
Packyears, wenn Raucher***		15 (7;30)	20 (12,5;27,5)	0,479		37 (17; 64,5)	17,5 (12,5; 34)	0,209
Anzahl Zigaretten pro Tag, wenn Raucher (N)***		5,0 (0,0; 10,0)	5 (0,0;13)	0,392		8 (3;16,25)	8 (0;20)	0,756
Wenn ehemaliger Raucher, seit wann (Monate)***		13,0 (3,0;28,0)	26 (5;74)	0,426		NA	NA	0,400

	MAINZ				ESSEN			
	Anzahl°	MP (N=56)	MP und MPA (N=58)	p-Wert	Anzahl	MP (N=10)	MP und MPA (N=11)	p-Wert
Anzahl Begleiterkrankungen (N)**		1,79 (± 1,6)	2,1 (± 1,5)	0,302		3,5 (± 2,0)	2,78 (± 3,03)	0,576
Anzahl Begleitmedikationen (N)**		2,5 (± 1,9)	2,2 (± 2,0)	0,454		3,78 (± 2,0)	1,91 (± 1,9)	0,047
Schilddrüsen Erkrankung****				0,364				0,311
Morbus Basedow	108	54 (96,4 %)	54 (93,1 %)		17	7 (70 %)	10 (90,9 %)	
Primäre Hyperthyreose	0	0	0		0	0	0	
Hashimoto	5	1 (1,8 %)	4 (6,9 %)		0	0	0	
Komb. Autoimmunopathie	0	0	0		0	0	0	
Keine Erkrankung	1	1 (1,8 %)	0		4	3 (30 %)	1 (9,1 %)	
Relapse JA****				0,522				0,678
Nein		47 (83,9 %)	47 (81,0 %)		17	7 (70 %)	10 (90,9 %)	
Nach Medikament Gabe		4 (7,1 %)	7 (12,1 %)		1	1 (10 %)	0	
Nach Radioiod		2 (3,6 %)	0		0	0	0	
Nach Thyroidektomie		2 (3,6 %)	3 (5,2 %)		2	1 (10 %)	1 (9,1 %)	
Thyreostatika ja*	61	32 (57,1 %)	29 (50 %)	0,438	11	5 (50 %)	6 (54,5 %)	0,729
Radioiod Vorbehandlung ja*	24	11 (19,6 %)	13 (22,4 %)	0,644	3	3 (30 %)	0 (0 %)	0,027
Thyroidektomie ja*	30	15 (26,8 %)	15 (25,9 %)	0,909	6	1 (10 %)	5 (45,5 %)	0,127
Sichtbare Schilddrüse ja*	9	5 (8,9 %)	4 (6,9 %)	0,688	1	1 (10 %)	0	0,283
Dermopathie ja*	1	1 (1,8 %)	0	0,307	0	0	0	NA
Schilddrüsenmedikation****				0,458				0,739
Carbimazol	9	5 (8,9 %)	4 (6,9 %)		6	2 (20 %)	4 (36,4 %)	
Methimazol	33	17 (30,4 %)	16 (27,6 %)		2	1 (10 %)	1 (9,1 %)	
PTU	1	1 (1,8 %)	0		0	0	0	
T4	47	25 (44,6 %)	22 (37,9 %)		8	4 (40 %)	4 (36,4 %)	
T3 and T4	6	1 (1,8 %)	5 (8,6 %)		1	0	1 (9,1 %)	
No medication	18	7 (12,5 %)	11 (19,0 %)		4	3 (30 %)	1 (9,1 %)	

	MAINZ				ESSEN			
	Anzahl°	MP (N=56)	MP und MPA (N=58)	p-Wert	Anzahl	MP (N=10)	MP und MPA (N=11)	p-Wert
Dauert der Therapie (Monate)***		7,0 (3,0; 28,0)	11 (3;39)	0,896		5 (4;12)	6 (3;10;25)	0,475

Serologische Daten

fT4 [0,7-1,5 ng/ml]**		1,2 (± 0,24)	1,2 (± 0,3)	0,668		1,2 (± 0,2)	1,2 (± 0,3)	0,866
fT3 [1,7-3,7 pg/ml]**		3,1 (± 0,8)	2,9 (± 0,6)	0,101		3,4 (± 0,8)	3,2 (± 0,5)	0,487
TSH [0,4-4,9 mU/L]***		0,355 (0,037;0,887)	0,675 (0,088;1,89)	0,078		0,25 (0,0175; 1,32)	0,72 (0,4; 0,95)	0,468
TRAK [<1,8 IU/L]***		8,55 (2,15;18,3)	5,2 (2,0;12,1)	0,239		11,65 (3,175; 15,7)	11,85 (8,85;12,2)	0,353
Leukozyten [3,5-10/nl]**		7,2 (± 1,6)	7,9 (± 2,4)	0,114		8,0 (± 2,6)	9,1 (± 3,1)	0,399
Neutrophile Granulozyten [%]**		60,9 (± 7,4)	61,4 (± 9,8)	0,784		65,3 (± 12,6)	68,2 (± 8,1)	0,549
Lymphozyten [%]**		28,1(± 6,99)	28,4 (± 7,8)	0,844		26,1 (± 10,0)	23,3 (± 6,1)	0,464
Monozyten [%]**		5,96 (± 1,8)	5,4 (± 1,3)	0,054		6,4 (± 1,9)	6,6 (± 2,1)	0,832
Eosinophile Granulozyten [%]**		2,5 (± 1,7)	2,6 (± 1,8)	0,964		1,75 (± 2,0)	1,4 (± 0,87)	0,611
Basophile Granulozyten [%]**		0,7 (± 0,4)	0,6 (± 0,4)	0,780		0,4 (± 0,2)	0,46 (± 0,3)	0,584
AST***		25 (20;29)	22 (18;27,5)	0,111		16,5 (13,25; 23)	16 (11;21)	0,605
ALT***		25 (18;32)	22 (18;31,5)	0,673		21 (16,25; 28,5)	16 (12;30)	0,654
Gamma GT [9-36 U/l]***		19 (14,5;31,5)	24 (15,5;33,5)	0,201		17 (13,25; 25,5)	20 (14;26)	0,605
Alkalische Phosphatase [40-490 U/L]***		80 (66;93)	80 (64;114,5)	0,762		80,5 (73,75; 112)	106 (83;134)	0,282

Augenbefunde

	MAINZ				ESSEN			
	Anzahl°	MP (N=56)	MP und MPA (N=58)	p-Wert	Anzahl	MP (N=10)	MP und MPA (N=11)	p-Wert
Schmerzen im oder hinter dem Augapfel OD*	77	39 (69,6 %)	38 (65,5 %)	0,658	14	6 (60 %)	8 (72,7 %)	0,537
Schmerzen im oder hinter dem Augapfel OS*	77	41 (73,2 %)	36 (62,1 %)	0,204	17	8 (80 %)	9 (81,8 %)	0,916
Schmerzen bei Augenbewegung OD*	53	28 (50 %)	25 (43,1 %)	0,460	14	7 (70 %)	7 (63,6 %)	0,757
Schmerzen bei Augenbewegung OS*	51	29 (51,8 %)	22 (37,9 %)	0,137	15	8 (80 %)	7 (63,6 %)	0,408
Verstärktes Augentränen ja*	97	56 (100 %)	58 (100 %)	0,386	18	7 (70 %)	11 (100 %)	0,050
Photophobie ja*	90	42 (75 %)	58 (100 %)	0,399	20	9 (90 %)	11 (100 %)	0,283
Fremdkörpergefühl im Auge ja*	79	40 (71,4 %)	39 (67,2 %)	0,525	15	8 (80 %)	7 (63,6 %)	0,407
Doppelbilder ja*	71	33 (58,9 %)	38 (65,5 %)	0,468	17	9 (90 %)	8 (72,7 %)	0,314
Gorman Score*				0,777				0,429
Keine Doppelbilder	42	23 (41,1 %)	19 (32,8 %)		4	1 (10 %)	3 (27,3 %)	
Intermittierend	30	15 (26,8 %)	15 (25,9 %)		4	3 (30 %)	1 (9,1 %)	
Inkonstant	27	11 (19,6 %)	16 (27,6 %)		7	4 (40 %)	3 (27,3 %)	
Konstant	14	7 (12,5 %)	7 (12,1 %)		6	2 (20 %)	4 (36,4 %)	
Verschwommenes Sehen ja*	76	36 (64,3 %)	40 (69,0 %)	0,596	19	8 (80 %)	11 (100 %)	0,119
RAPD OD*	0	0	0	NA	0	0	0	NA
RAPD OS*	1	0	1 (1,7 %)	0,324	0	0	0	NA
Sehstärke OD (Snellen line)**		0,9 (± 0,2)	0,8 (± 0,3)	0,083		0,9 (± 0,2)	0,9 (± 0,2)	0,750
Sehstärke OS (Snellen line)**		0,8 (± 0,2)	0,8 (± 0,2)	0,626		0,9 (± 0,2)	0,9 (± 0,3)	0,521
Farbsehen OD normal*	14	7 (12,5 %)	7 (12,1 %)	0,622	21	10 (100 %)	11 (100 %)	NA
Farbsehen OS normal*	14	7 (12,5 %)	7 (12,1 %)	0,622	21	10 (100 %)	11 (100 %)	NA

	MAINZ				ESSEN			
	Anzahl°	MP (N=56)	MP und MPA (N=58)	p-Wert	Anzahl	MP (N=10)	MP und MPA (N=11)	p-Wert
Schwellung Augenlid OD*				0,411				0,812
Nicht vorhanden	8	6 (10,7 %)	2 (3,4 %)		2	1 (10 %)	1 (9,1 %)	
Mild	55	24 (42,9 %)	31 (53,4 %)		3	2 (20 %)	1 (9,1 %)	
Moderate	43	22 (39,3 %)	21 (36,2 %)		10	5 (50 %)	5 (45,5 %)	
Severe	8	4 (7,1 %)	4 (6,9 %)		6	2 (20 %)	4 (36,4 %)	
Schwellung Augenlid OS*				0,109				0,146
Nicht vorhanden	8	7 (12,5 %)	1 (1,7 %)		0	0	0	
Mild	55	23 (41,1 %)	32 (55,2 %)		3	3 (30 %)	0	
Moderate	42	21 (37,5 %)	21 (36,2 %)		13	5 (50 %)	8 (72,7 %)	
Severe	9	5 (8,9 %)	4 (6,9 %)		5	2 (20 %)	3 (27,3 %)	
Rötung des Augenlids OD ja*	34	14 (25 %)	20 (34,5 %)	0,269	8	4 (40 %)	4 (36,4 %)	0,864
Rötung des Augenlids OS ja*	38	17 (30,4 %)	21 (36,2 %)	0,508	6	3 (30 %)	3 (27,3 %)	0,890
Rötung Konjunktiva OD*				0,223				0,525
Nicht vorhanden	23	9 (16,1 %)	14 (24,1 %)		5	3 (30 %)	2 (18,2 %)	
Mild	62	29 (51,8 %)	33 (56,9 %)		0	0	0	
Vorhanden	29	18 (32,1 %)	11 (19,0 %)		16	7 (70 %)	9 (81,8 %)	
Rötung Konjunktiva OS*				0,117				0,146
Nicht vorhanden	20	7 (12,5 %)	13 (22,4 %)		1	1 (10 %)	0	
Mild	66	31 (55,4 %)	35 (60,3 %)		2	2 (20 %)	0	
Vorhanden	28	18 (32,1 %)	18 (31,0 %)		18	7 (70 %)	11 (100 %)	
Chemosis OD ja*	25	12 (21,4 %)	13 (22,4 %)	0,899	11	4 (40 %)	7 (63,6 %)	0,279
Chemosis OS ja*	21	10 (17,9 %)	11 (19,0 %)	0,879	10	4 (40 %)	6 (54,5 %)	0,505
Caruncle oder Plica geschwollen OD ja*	20	12 (21,4 %)	8 (13,8 %)	0,284	0	0	0	NA
Caruncle oder Plica geschwollen OS ja*	22	14 (25 %)	8 (13,8 %)	0,130	0	0	0	NA
Short CAS OD**		3,6 (± 1,1)	3,5 (± 1,0)	0,638		3,6 (± 2,3)	4,1 (± 1,6)	0,569
Short CAS OS**		3,7 (± 1,0)	3,5 (± 1,0)	0,131		4,2 (± 1,2)	4,3 (± 0,9)	0,878

	MAINZ				ESSEN			
	Anzahl°	MP (N=56)	MP und MPA (N=58)	p-Wert	Anzahl	MP (N=10)	MP und MPA (N=11)	p-Wert
Proptose OD***		21 (18,25;24)	21 (18;23)	0,649		19 (18,25;22,25)	21 (16;22)	1,000
Proptose OS***		21 (19;24)	21 (18,75;23)	0,264		19,5 (17,75;22)	21,5 (17;24)	0,756
Lidspaltenweite OD**		11,5 (± 2,4)	10,7 (± 2,3)	0,124		10,4 (± 2,2)	10,7 (± 2,0)	0,683
Lidspaltenweite OS**		11,6 (± 2,2)	10,8 (± 2,1)	0,036		10,6 (± 1,4)	11,2 (± 1,5)	0,338
Unterlidretraktion OD**		0,7 (± 1,0)	0,4 (± 0,7)	0,156		0,2 (± 0,4)	0,3 (± 0,6)	0,780
Unterlidretraktion OS**		0,6 (± 0,9)	0,4 (± 0,7)	0,212		0,2 (± 0,3)	0,4 (± 0,7)	0,378
Oberlidretraktion OD**		0,7 (± 1,0)	0,7 (± 1,0)	0,843		0,7 (± 0,8)	0,9 (± 0,7)	0,638
Oberlidretraktion OS**		0,7 (± 0,97)	0,6 (± 1,0)	0,526		0,6 (± 0,6)	1,1 (± 0,7)	0,115
Lagophthalmus OD ja*	21	11 (19,6 %)	10 (17,2 %)	0,741	9	5 (50 %)	4 (36,4 %)	0,528
Lagophthalmus OS ja*	20	9 (16,1 %)	11 (19,0 %)	0,685	9	4 (40 %)	5 (45,5 %)	0,801
Keratopathie OD*	14	9 (16,1 %)	5 (8,6 %)	0,239	9	4 (40 %)	5 (45,5 %)	0,801
Keratopathie OS*	12	9 (16,1 %)	3 (5,2 %)	0,062	13	5 (50 %)	8 (72,7 %)	0,284
Katarakt OD*	14	5 (8,9 %)	9 (15,5 %)	0,268	0	0	0	NA
Katarakt OS*	14	5 (8,9 %)	9 (15,5 %)	0,268	0	0	0	NA
Disc OD****				0,496				NA
Normal	110	55 (98,2 %)	55 (94,8 %)		21	10 (100 %)	11 (100 %)	
Atropisch	2	0	2 (3,4 %)		0	0	0	
Geschwollen	1	1 (1,8 %)	0		0	0	0	
Disc OS****				0,496				NA
Normal	110	55 (98,2 %)	55 (94,8 %)		21	10 (100 %)	11 (100 %)	
Atropisch	2	0	2 (3,4 %)		0	0	0	
Geschwollen	1	1 (1,8 %)	0		0	0	0	
Choroidal Falten vorhanden OD*	0	0	0	NA	0	0	0	NA
Choroidal Falten vorhanden OS*	0	0	0	NA	0	0	0	NA

	MAINZ				ESSEN			
	Anzahl°	MP (N=56)	MP und MPA (N=58)	p-Wert	Anzahl	MP (N=10)	MP und MPA (N=11)	p-Wert
Augeninnendruck Blick geradeaus (mmHg) OD**		17,6 (± 3,2)	17,4 (± 3,3)	0,825		15,4 (± 3,0)	16,2 (± 2,6)	0,524
Augeninnendruck Blick geradeaus (mmHg) OS**		17,8 (± 3,4)	17,5 (± 3,2)	0,631		15,1 (± 2,2)	16,6 (± 2,6)	0,192
Augeninnendruck Blick nach oben (mmHg) OD**		20,2 (± 4,6)	20,3 (± 3,9)	0,894		17,9 (± 4,5)	21,6 (± 3,8)	0,053
Augeninnendruck Blick nach oben (mmHg) OS**		20,5 (± 4,0)	20,2 (± 4,0)	0,704		18,7 (± 3,4)	22,2 (± 2,9)	0,020
Abnormale Kopfhaltung*	11	6 (10,7 %)	5 (8,6 %)	0,726	6	1 (10 %)	5 (45,5 %)	0,072
Orthotropie*	86	40 (71,4 %)	46 (79,3 %)	0,501	12	7 (70 %)	5 (45,5 %)	0,256
Exotropie****				0,900				1,000
Keine	101	49 (87,5 %)	52 (89,7 %)		19	10 (100 %)	9 (81,8 %)	
Rechts	4	2 (3,6 %)	2 (3,4 %)		1	0	1 (9,1 %)	
Links	1	0	1 (1,7 %)		0	0	0	
Beides	1	1 (1,8 %)	0		0	0	0	
Esothropie****				0,002				1,000
Keine	99	44 (78,6 %)	55 (94,8 %)		15	7 (70 %)	8 (72,7 %)	
Rechts	2	2 (3,6 %)	0		4	2 (20 %)	2 (18,2 %)	
Links	6	6 (10,7 %)	0		1	1 (10 %)	0	
Beides	0	0	0		0	0	0	
Hypothropie****				0,232				0,666
Keine	97	48 (85,7 %)	49 (84,5 %)		13	7 (70 %)	6 (54,5 %)	
Rechts	6	1 (1,8 %)	5 (8,6 %)		4	1 (10 %)	3 (27,3 %)	
Links	4	3 (5,4 %)	1 (1,7 %)		3	2 (20 %)	1 (9,1 %)	
Beides	0	0	0		0	0	0	

	MAINZ				ESSEN			
	Anz ahl°	MP (N=56)	MP und MPA (N=58)	p- Wert	Anz ahl	MP (N=10)	MP und MPA (N=11)	p- Wert
Hyperthropie****				1,000				NA
Keine	105	51 (91,1 %)	54 (93,1 %)		20	10 (100 %)	10 (90,9 %)	
Rechts	2	1 (1,8 %)	1 (1,7 %)		0	0	0	
Links	0	0	0		0	0	0	
Beides	0	0	0		0	0	0	
Binokulares Sehen*	85	41 (73,2 %)	44 (75,9 %)	0,425	13	7 (70 %)	6 (54,5 %)	0,466
Adduction (°) OD**		44,4 (± 8,5)	45,8 (± 6,0)	0,331		40,4 (± 7,5)	38,2 (± 6,8)	0,486
Adduction (°) OS**		45,1 (± 7,2)	46,3 (± 5,7)	0,322		41,3 (± 9,6)	41,0 (± 7,7)	0,938
Abduction (°) OD**		41,0 (± 7,5)	42,9 (± 7,3)	0,187		42,6 (± 7,6)	35,6 (± 7,3)	0,045
Abduction (°) OS**		39,1 (± 9,6)	42,7 (± 7,3)	0,028		38,1 (± 7,5)	34,8 (± 5,9)	0,277
Elevation (°) OD**		35,6 (± 16,4)	36,8 (± 17,5)	0,715		31,9 (± 11,0)	23,8 (± 12,1)	0,128
Elevation (°) OS**		35,5 (± 16,3)	36,2 (± 17,0)	0,842		28,5 (± 8,9)	21,9 (± 10,4)	0,136
Depression (°) OD**		47,8 (± 5,6)	46,5 (± 8,4)	0,373		47,0 (± 6,1)	46,1 (± 8,3)	0,780
Depression (°) OS**		46,9 (± 7,4)	47,0 (± 5,9)	0,908		42,0 (± 8,5)	46,8 (± 8,0)	0,196
NOSPECS 1 OD**		1,45 (± 1,3)	1,26 (± 1,3)	0,447		1,3 (± 1,3)	1,6 (± 1,1)	0,538
NOSPECS 2 OD**		2,2 (± 0,7)	2,1 (± 0,8)	0,299		2,0 (± 1,1)	2,4 (± 1,0)	0,433
NOSPECS 3 OD**		0,9 (± 0,9)	0,79 (± 0,8)	0,605		0,5 (± 0,7)	0,64 (± 0,5)	0,614
NOSPECS 4 OD**		1,0 (± 1,1)	1,17 (± 1,0)	0,490		1,7 (± 0,9)	1,73 (± 1,3)	0,957
NOSPECS 5 OD**		0,16 (± 0,4)	0,09 (± 0,3)	0,229		0,4 (± 0,5)	0,45 (± 0,5)	0,813
NOSPECS 6 OD**		0,02 (± 0,1)	0,05 (± 0,4)	0,543		0,0 (± 0,0)	0,0 (± 0,0)	1,000
NOSPECS 1 OS**		1,6 (± 1,3)	1,24 (± 1,3)	0,184		1,2 (± 1,2)	1,8 (± 1,0)	0,216
NOSPECS 2 OS**		2,25 (± 0,7)	2,12 (± 0,7)	0,325		2,3 (± 0,7)	2,55 (± 5,2)	0,360
NOSPECS 3 OS**		0,95 (± 0,9)	0,74 (± 0,8)	0,203		0,5 (± 0,7)	0,82 (± 0,9)	0,374
NOSPECS 4 OS**		1,0 (± 1,1)	1,17 (± 1,0)	0,490		1,7 (± 0,9)	1,73 (± 1,3)	0,957
NOSPECS 5 OS**		0,16 (± 0,4)	0,05 (± 0,2)	0,059		0,5 (± 0,5)	0,73 (± 0,5)	0,308
NOSPECS 6 OS**		0,02 (± 0,1)	0,02 (± 0,1)	0,980		0,0 (± 0,0)	0,0 (± 0,0)	1,000
Total eye score OD**		5,5 (± 2,6)	5,2 (± 2,4)	0,444		5,5 (± 3,2)	6,3 (± 2,6)	0,529
Total eye score OS**		5,8 (± 2,6)	2,1 (± 2,1)	0,120		5,5 (± 2,4)	7,1 (± 2,1)	0,192

Quality of Life

	MAINZ				ESSEN			
	Anzahl°	MP (N=56)	MP und MPA (N=58)	p-Wert	Anzahl	MP (N=10)	MP und MPA (N=11)	p-Wert
Radfahren**		2,36 (± 0,7)	2,3 (± 0,75)	0,688		2,5 (± 0,85)	2,13 (± 1,0)	0,400
Autofahren**		2,18 (± 0,8)	2,0 (± 0,7)	0,277		2,4 (± 0,7)	1,8 (± 0,9)	0,118
Sich im Haus bewegen**		2,7 (± 0,5)	2,6 (± 0,6)	0,165		2,6 (± 0,7)	2,3 (± 0,5)	0,279
Draußen Spaziergehen**		2,54 (± 0,6)	2,4 (± 0,7)	0,184		2,3 (± 0,5)	2,3 (± 0,5)	1,000
Lesen**		2,16 (± 0,7)	2,0 (± 0,7)	0,217		2,1 (± 0,7)	1,7 (± 0,7)	0,222
Fernsehen**		2,14 (± 0,7)	2,14 (± 0,6)	0,969		2,2 (± 0,6)	2,0 (± 0,5)	0,433
Hobby**		2,45 (± 0,7)	2,33 (± 0,7)	0,354		2,4 (± 0,5)	2,2 (± 0,6)	0,449
Gehindert fühlen?**		2,5 (± 0,7)	2,41 (± 0,7)	0,398		2,3 (± 0,9)	1,9 (± 0,7)	0,255
Äußeres geändert?**		1,45 (± 0,7)	1,21 (± 0,5)	0,033		1,3 (± 0,5)	1,3 (± 0,5)	1,000
Angestarrt werden?**		2,2 (± 0,9)	2,1 (± 0,9)	0,428		2,0 (± 0,7)	2,0 (± 0,8)	1,000
Leute reagieren unfreundlich?**		2,7 (± 0,6)	2,59 (± 0,7)	0,520		2,5 (± 0,7)	2,3 (± 0,8)	0,567
Einfluss auf Selbstvertrauen?**		2,1 (± 0,8)	2,09 (± 0,8)	0,886		1,9 (± 0,7)	1,9 (± 0,7)	1,000
Sozial isoliert?**		2,95 (± 0,3)	2,90 (± 0,4)	0,422		2,7 (± 0,5)	2,9 (± 0,3)	0,288
Einfluss beim Schließen von Freundschaften?**		2,5 (± 0,7)	2,5 (± 0,7)	0,731		2,4 (± 0,7)	2,4 (± 0,7)	1,000
Weniger häufig auf Photos?**		2,6 (± 0,7)	2,5 (± 0,8)	0,429		1,7 (± 0,9)	2,3 (± 0,9)	0,174
Veränderungen Ihres Äußeren kaschieren?**		2,2 (± 0,9)	2,2 (± 0,8)	0,766		2,1 (± 0,7)	1,9 (± 0,6)	0,506

	PISA (3)				MAILAND (4)			
	Anzahl°	MP (N=5)	MP und MPA (N=6)	p-Wert	Anzahl	MP (N=8)	MP und MPA (N=8)	p-Wert
Geschlecht (weiblich)*	9	4 (80 %)	5 (83,3 %)	0,887	11	5 (62,5 %)	6 (75 %)	0,515
Alter (Jahre)**		49,2 (± 11,1)	52,5 (± 13,4)	0,671		48,9 (± 10,9)	50,9 (± 10,3)	0,730
Zeit seit Diagnose MB (Monate)***		3 (1;28)	5 (1;15)	1,000		2 (0;6)	1 (1;24)	0,620
Zeit seit Diagnose EO (Monate)***		11 (3,0;21)	11,5 (7,5;25,0)	0,792		6 (3;8)	5,5 (2,5;13,5)	1,000
Größe (m)**		1,66 (± 0,10)	1,62 (± 0,12)	0,602		1,65 (± 0,08)	1,61 (± 0,08)	0,374
Gewicht (kg)**		69,4 (± 7,7)	70,0 (±17,1)	0,944		72,7 (± 19,1)	59,3 (± 10,8)	0,165
Blutdruck (mmHg)**								
Systolisch		132,0 (± 13,0)	126,7 (±12,1)	0,500		121,7 (± 15,7)	128,3 (± 18,3)	0,514
Diastolisch		83,0 (± 8,3)	79,2 (± 6,6)	0,418		75,8 (± 4,9)	75,0 (± 8,4)	0,838
Menopause*	5	2 (40 %)	3 (50 %)	0,764	6	3 (37,5 %)	3 (37,5 %)	0,740
Rauchstatus				0,676				0,842
Raucher	3	1 (20 %)	2 (33,3 %)		7	3 (37,5 %)	4 (50 %)	
Nie geraucht	5	2 (40 %)	3 (50 %)		5	3 (37,5 %)	2 (25 %)	
Passiv Raucher	0	0	0		0	0	0	
Ehemaliger Raucher	3	2 (40 %)	1 (16,7 %)		2	1 (12,5 %)	1 (12,5 %)	
Packyears, wenn Raucher***		1 (1;1)	17 (0;NA)	1,000		12 (2;26,5)	9,5 (3,25;15,75)	0,886
Anzahl Zigaretten pro Tag, wenn Raucher (N)***		3 (3;3)	NA	1,000		0 (0;20)	7,5 (0,0;12,5)	1,000
Wenn ehemaliger Raucher, seit wann (Monate)***		NA	27 (27;27)	1,000		190 (190;190)	2,0 (2,0;2,0)	1,000
Anzahl Begleiterkrankungen (N)**		1,6 (± 0,9)	0,4 (± 0,5)	0,034		1,4 (± 1,3)	2,0 (± 2,5)	0,608
Anzahl Begleitmedikationen (N)**		1,8 (± 0,8)	0,5 (± 0,5)	0,013		1,3 (± 1,6)	0,7 (± 1,0)	0,433

	PISA (3)				MAILAND (4)			
	Anzahl°	MP (N=5)	MP und MPA (N=6)	p-Wert	Anzahl	MP (N=8)	MP und MPA (N=8)	p-Wert
Schilddrüsen Erkrankung****				NA				1,000
Morbus Basedow	11	5 (100 %)	6 (100 %)		13	6 (75 %)	7 (87,5 %)	
Hashimoto	0	0	0		0	0	0	
Keine Erkrankung	0	0	0		0	0	0	
Primäre Hyperthyreose	0	0	0		1	1 (12,5 %)	0	
Relapse Ja****				1,000				1,000
Nein	9	4 (80 %)	5 (83,3 %)		11	6 (75 %)	5 (62,5 %)	
Nach Medikament Gabe	0	0	0		3	1 (12,5 %)	2 (25 %)	
Nach Radioiod	2	1 (20 %)	1 (16,7 %)		0	0	0	
Nach Thyroidektomie	0	0	0		0	0	0	
Radioiod Vorbehandlung ja*	4	2 (40 %)	2 (33,3 %)	0,819	13	6 (75 %)	7 (87,5 %)	NA
Thyroidektomie ja*	4	1 (20 %)	3 (50 %)	0,303	2	1 (12,5 %)	1 (12,5 %)	1,000
Thyreostatika ja*	5	2 (40 %)	3 (50 %)	0,740		5 (62,5 %)	6 (75 %)	0,515
Sichtbare Schilddrüse ja*	2	1 (20 %)	1 (16,7 %)	0,887	0	0	0	NA
Dermopathie ja*	0	0	0	NA	0	0	0	NA
Schilddrüsenmedikation				1,000				0,604
Carbimazol	0	0	0		5	2 (25 %)	3 (37,5 %)	
Methimazol	7	3 (60 %)	4 (66,7 %)		4	2 (25 %)	2 (25 %)	
PTU	0	0	0		0	0	0	
T4	4	2 (40 %)	2 (33,3 %)		2	2 (25 %)	0	
T3 and T4	0	0	0		1	0	2 (25 %)	
No medication	0	0	0		1	1 (12,5 %)	0	
Dauer der Therapie (Monate)***		4 (1,5;9)	3 (2;6)	0,931		6 (1,25;10)	2 (1;15)	0,690

Serologische Daten

	PISA (3)				MAILAND (4)			
	Anzahl ^o	MP (N=5)	MP und MPA (N=6)	p-Wert	Anzahl	MP (N=8)	MP und MPA (N=8)	p-Wert
fT4 [0,7-1,5 ng/ml]**		1,2 (± 0,4)	1,0 (± 0,3)	0,343		2,7 (± 5,1)	3,2 (± 5,5)	0,888
fT3 [1,7-3,7 pg/ml]**		4,3 (± 1,2)	4,1 (± 0,7)	0,804		3,9 (± 2,0)	3,6 (± 1,2)	0,721
TSH [0,4-4,9 mU/L]***		0,84 (0,03;1,19)	0,8 (0,3825; 3,8575)	0,662		0,016 (0,1; 2,5)	0,495 (0,0425; 10,327)	0,295
TRAK [<1,8 IU/L]***		3,1 (1,8;25,35)	4,35 (0,975; 85,125)	0,931		13,75 (5,375; 34,462)	25,9 (3,325; 78,175)	1,000
Leukozyten [3,5-10/nl]**		6,1 (± 1,0)	6,8 (± 2,3)	0,571		6,9 (± 1,3)	6,9 (± 2,2)	0,955
Neutrophile Granulozyten [%]**		55,4 (± 6,4)	63,1 (± 7,4)	0,103		56,0 (± 10,3)	55,0 (± 12,5)	0,880
Lymphozyten [%]**		34,7 (± 6,4)	28,1 (± 5,6)	0,068		32,4 (± 10,7)	32,9 (± 10,4)	0,934
Monozyten [%]**		7,6 (± 1,9)	5,9 (± 1,0)	0,080		6,2 (± 1,8)	7,5 (± 2,3)	0,301
Eosinophile Granulozyten [%]**		1,9 (± 1,0)	2,5 (± 1,8)	0,524		4,9 (± 3,1)	4,1 (± 3,4)	0,680
Basophile Granulozyten [%]**		0,4 (± 0,3)	0,4 (± 0,2)	0,962		0,5 (± 0,3)	1,6 (± 2,7)	0,327
AST***		16 (15;20)	17,5 (13,75; 20,25)	0,931		17 (14;25)	16 (13,75;20)	1,000
ALT ***		13 (10,5;26)	15,5 (11,75; 21,25)	0,792		20 (10;36)	14 (11;24)	0,534
Gamma GT [9-36 U/l]***		11 (9,5;41)	18,5 (11,25; 30,5)	0,792		18 (11;69)	13,5 (8,75;19)	0,445
Alkalische Phosphatase [40-490 U/L]***		83 (59;103,5)	75 (58,5; 121)	1,000		107 (83;138)	87 (66,5;123)	0,432

Augenbefunde

	PISA (3)				MAILAND (4)			
	Anzahl°	MP (N=5)	MP und MPA (N=6)	p-Wert	Anzahl	MP (N=8)	MP und MPA (N=8)	p-Wert
Schmerzen im oder hinter dem Augapfel OD*	3	2 (40 %)	1 (16,7 %)	0,387	7	4 (50 %)	3 (37,5 %)	0,797
Schmerzen im oder hinter dem Augapfel OS*	3	2 (40 %)	1 (16,7 %)	0,387	7	4 (50 %)	3 (37,5 %)	0,797
Schmerzen bei Augenbewegung OD*	7	3 (60 %)	4 (66,7 %)	0,819	10	4 (50 %)	6 (75 %)	0,067
Schmerzen bei Augenbewegung OS*	7	3 (60 %)	4 (66,7 %)	0,819	10	4 (50 %)	6 (75 %)	0,067
Verstärktes Augentränen ja*	9	5 (100 %)	4 (66,7 %)	0,887	4	2 (25 %)	2 (25 %)	0,853
Photophobia ja*	11	5 (100 %)	6 (100 %)	NA	11	5 (62,5 %)	6 (75 %)	0,155
Fremdkörpergefühl im Auge ja*	9	5 (100 %)	4 (66,7 %)	0,887	10	4 (50 %)	6 (75 %)	0,067
Doppelbilder ja*	8	4 (80 %)	4 (66,7 %)	0,621	12	6 (75 %)	6 (75 %)	0,335
Gorman Score*				0,231				0,401
Keine Doppelbilder	3	1 (20 %)	2 (33,3 %)		2	1 (12,5 %)	1 (12,5 %)	
Intermittierend	2	0	2 (33,3 %)		3	2 (25 %)	1 (12,5 %)	
Inkonstant	6	4 (80 %)	2 (33,3 %)		6	4 (50 %)	2 (25 %)	
Konstant	0	0	0		2	0	2 (25 %)	
Verschwommene Sicht ja*	1	1 (20 %)	0	0,251	0	0	0	NA
RAPD OD*	0	0	0	NA	0	0	0	NA
RAPD OS*	0	0	0	NA	0	0	0	NA
Sehstärke OD (Snellen line)**		1,0 (± 0,0)	1,0 (± 0,0)	1,000		1,0 (± 0,0)	1,0 (± 0,0)	0,300
Sehstärke OS (Snellen line)**		1,0 (± 0,0)	0,8 (± 0,3)	0,189		1,0 (± 0,1)	1,0 (± 0,1)	0,751

	PISA (3)				MAILAND (4)			
	Anzahl°	MP (N=5)	MP und MPA (N=6)	p-Wert	Anzahl	MP (N=8)	MP und MPA (N=8)	p-Wert
Farbsehen OD normal*	11	5 (100 %)	6 (100 %)	NA	13	7 (87,5 %)	6 (75 %)	NA
Farbsehen OS normal*	11	5 (100 %)	6 (100 %)	NA	13	7 (87,5 %)	6 (75 %)	NA
Schwellung Augenlid OD*				0,662				0,267
Nicht vorhanden	1	1 (20 %)	0		2	2 (25 %)	0	
Mild	2	1 (20 %)	1 (16,7 %)		6	3 (37,5 %)	3 (37,5 %)	
Moderat	6	2 (40 %)	4 (66,7 %)		4	1 (12,5 %)	3 (37,5 %)	
Schwer	2	1 (20 %)	1 (16,7 %)		1	1 (12,5 %)	0	
Schwellung Augenlid OS*				0,974				0,481
Nicht vorhanden	0	0	0		4	3 (37,5 %)	1 (12,5 %)	
Mild	2	1 (20 %)	1 (16,7 %)		5	2 (25 %)	3 (37,5 %)	
Moderat	7	3 (60 %)	4 (66,7 %)		3	1 (12,5 %)	2 (37,5 %)	
Schwer	2	1 (20 %)	1 (16,7 %)		1	1 (12,5 %)	0	
Rötung Augenlid OD ja*	11	2 (40 %)	2 (33,3 %)	0,819	13	5 (62,5 %)	2 (37,5 %)	0,170
Rötung Augenlid OS ja*	11	2 (40 %)	2 (33,3 %)	0,819	13	5 (62,5 %)	2 (37,5 %)	0,170
Rötung Konjunktiva OD*				0,740				0,027
Nicht vorhanden	0	0	0		4	0	4 (50 %)	
Mild	6	3 (60 %)	3 (50 %)		2	2 (25 %)	0	
Vorhanden	5	2 (40 %)	3 (50 %)		7	5 (62,5 %)	2 (25 %)	
Rötung Konjunktiva OS*				0,740				0,027
Nicht vorhanden	0	0	0		4	0	4 (50 %)	
Mild	6	3 (60 %)	3 (50 %)		2	2 (25 %)	0	
Vorhanden	5	2 (40 %)	3 (50 %)		7	5 (62,5 %)	2 (25 %)	
Chemosis OD ja*	4	1 (20 %)	3 (50 %)	0,740	4	3 (37,5 %)	1 (12,5 %)	0,725
Chemosis OS ja*	4	1 (20 %)	3 (50 %)	0,740	1	1 (12,5 %)	0	0,853

	PISA (3)				MAILAND (4)			
	Anzahl°	MP (N=5)	MP und MPA (N=6)	p-Wert	Anzahl	MP (N=8)	MP und MPA (N=8)	p-Wert
Caruncle oder Plica geschwollen OD ja	4	1 (20 %)	3 (50 %)	0,303	4	3 (37,5 %)	1 (12,5 %)	0,308
Caruncle oder Plica geschwollen OS ja	4	1 (20 %)	3 (50 %)	0,303	1	1 (12,5 %)	0	0,335
Short CAS OD**		3,8 (± 0,8)	4,2 (± 0,8)	0,464		4,4 (± 1,0)	3,7 (± 0,8)	0,159
Short CAS OS**		4,0 (± 0,7)	4,2 (± 0,8)	0,716		3,9 (± 1,8)	3,3 (± 1,0)	0,538
Proptose (mm) OD***		15 (10,5;15,5)	12 (10;13,5)	0,429		11 (10;14)	12 (10,3;14,3)	0,445
Proptose (mm) OS***		15 (10,5;17,5)	12 (10,3;14,5)	0,082		11 (11;13)	11,5 (9,75;16)	0,945
Lidspaltenweite (mm) OD**		13,4 (± 2,7)	11,7 (± 2,7)	0,313		11,9 (± 2,4)	12,0 (± 2,4)	0,918
Lidspaltenweite (mm) OS**		14,2 (± 3,6)	12,3 (± 2,7)	0,350		12,0 (± 2,5)	12,7 (± 3,7)	0,709
Unterlidretraktion (mm) OD**		0,0 (± 0,0)	0,0 (± 0,0)	1,000		NA	NA	NA
Unterlidretraktion (mm) OS**		0,0 (± 0,0)	0,5 (± 0,7)	0,667		NA	NA	NA
Oberlidretraktion (mm) OD**		3,0 (± 0,0)	1,0 (± 1,4)	0,454		NA	NA	NA
Oberlidretraktion (mm) OS**		3,0 (± 0,0)	1,0 (± 1,4)	0,454		NA	NA	NA
Lagophthalmus OD yes*	0	0	0	0,376	0	0	0	0,296
Lagophthalmus OS yes*	0	0	0	0,740	0	0	0	0,296
Keratopathie OD*	1	1 (20 %)	0	0,251	1	0	1 (12,5 %)	0,261
Keratopathie OS*	3	2 (40 %)	1 (16,7 %)	0,387	2	0	2 (25 %)	0,097
Katarakt OD*	0	0	0	NA	0	0	0	NA
Katarakt OS*	0	0	0	NA	0	0	0	NA

	PISA (3)				MAILAND (4)			
	Anzahl°	MP (N=5)	MP und MPA (N=6)	p-Wert	Anzahl	MP (N=8)	MP und MPA (N=8)	p-Wert
Disc OD****				NA				NA
Normal	11	5 (100 %)	6 (100 %)		13	7 (87,5 %)	6 (75 %)	
Atropisch	0	0	0		0	0	0	
Geschwollen	0	0	0		0	0	0	
Disc OS****				NA				NA
Normal	11	5 (100 %)	6 (100 %)		13	7 (87,5 %)	6 (75 %)	
Atropisch	0	0	0		0	0	0	
Geschwollen	0	0	0		0	0	0	
Choroidal Falten vorhanden OD*	11	5 (100 %)	6 (100 %)	NA	0	0	0	NA
Choroidal Falten vorhanden OS*	11	5 (100 %)	6 (100 %)	NA	0	0	0	NA
Augeninnendruck Bick geradeaus (mmHg) OD**		16,8 (± 3,3)	15,3 (± 2,4)	0,421		15,8 (± 3,5)	21,3 (± 1,2)	0,048
Augeninnendruck Blick geradeaus (mmHg) OS**		17,2 (± 4,1)	15,7 (± 3,2)	0,506		16,8 (± 5,3)	19,7 (± 3,5)	0,447
Augeninnendruck Blick nach oben (mmHg) OD**		19,4 (± 4,5)	19,8 (± 3,9)	0,867		22,0 (± 2,8)	NA	NA
Augeninnendruck Blick nach oben (mmHg) OS**		18,6 (± 6,1)	20,2 (± 4,4)	0,634		24,0 (± 0,0)	NA	NA
Abnormale Kopfhaltung*	11	5 (100 %)	6 (100 %)	NA	3	2 (25 %)	1 (12,5 %)	0,735
Orthotropie ja*	10	5 (100 %)	5 (83,3 %)	0,338	9	6 (75 %)	3 (37,5 %)	0,310
Exotropie****				NA				1,000
Keine	11	5 (100 %)	6 (100 %)		8	4 (50 %)	4 (50 %)	
Rechts	0	0	0		1	0	1 (12,5 %)	
Links	0	0	0		0	0	0	
Beides	0	0	0		0	0	0	

	PISA (3)				MAILAND (4)			
	Anzahl°	MP (N=5)	MP und MPA (N=6)	p-Wert	Anzahl	MP (N=8)	MP und MPA (N=8)	p-Wert
Esotropie****				1,000				NA
Keine	10	5 (100 %)	5 (83,3 %)		9	4 (50 %)	5 (62,5 %)	
Rechts	0	0	0		0	0	0	
Links	1	0	1 (16,7 %)		0	0	0	
Beides	0	0	0		0	0	0	
Hypothropie****				NA				1,000
Keine	11	5 (100 %)	6 (100 %)		7	4 (50 %)	3 (37,5 %)	
Rechts	0	0	0		1	0	1 (12,5 %)	
Links	0	0	0		1	0	1 (12,5 %)	
Beides	0	0	0		0	0	0	
Hyperthropie****				NA				0,444
Keine	11	5 (100 %)	6 (100 %)		8	3 (37,5 %)	5 (62,5 %)	
Rechts	0	0	0		1	1 (12,5 %)	0	
Links	0	0	0		0	0	0	
Beides	0	0	0		0	0	0	
Binokulare Vision ja*	10	4 (80 %)	6 (100 %)	NA	9	5 (62,5 %)	4 (50 %)	0,887
Adduction (°) OD**		38,0 (± 4,5)	36,7 (± 4,1)	0,618		45,0 (± 4,5)	45,0 (± 11,0)	1,00
Adduction (°) OS**		38,0 (± 4,5)	4,0 (± 0,0)	0,297		47,5 (± 4,2)	44,2 (± 8,6)	0,414
Abduction (°) OD**		38,0 (± 4,5)	38,3 (± 4,1)	0,900		52,5 (± 6,1)	49,2 (± 3,8)	0,282
Abduction (°) OS**		37,0 (± 4,5)	35,8 (± 4,9)	0,693		52,5 (± 4,2)	50,8 (± 5,8)	0,583
Elevation (°) OD**		37,0 (± 4,5)	28,3 (± 9,8)	0,104		27,5 (± 11,3)	15,0 (± 7,1)	0,044
Elevation (°) OS**		34,0 (± 4,2)	29,2 (± 10,2)	0,350		25,8 (± 7,4)	19,2 (± 5,8)	0,113
Depression (°) OD**		38,0 (± 4,5)	40,7 (± 1,6)	0,205		62,5 (± 4,2)	59,2 (± 9,7)	0,458
Depression (°) OS**		38,0 (± 4,5)	40,7 (± 1,6)	0,205		63,3 (± 4,1)	61,7 (± 4,1)	0,496

	PISA (3)				MAILAND (4)			
	Anz ahl°	MP (N=5)	MP und MPA (N=6)	p- Wert	Anz ahl	MP (N=8)	MP und MPA (N=8)	p- Wert
NOSPECS 1 OD**		1,6 (± 1,3)	1,5 (± 1,4)	0,906		1,7 (± 1,3)	1,5 (± 1,2)	0,762
NOSPECS 2 OD**		2,4 (± 0,5)	2,8 (± 0,4)	0,166		2,4 (± 0,8)	2,2 (± 0,8)	0,554
NOSPECS 3 OD**		1,0 (± 1,0)	1,7 (± 0,5)	0,186		1,3 (± 1,0)	1,5 (± 1,0)	0,707
NOSPECS 4 OD**		1,6 (± 0,9)	0,9 (± 0,8)	0,214		1,3 (± 0,5)	1,8 (± 1,2)	0,280
NOSPECS 5 OD**		0,2 (± 0,4)	0,0 (± 0,0)	0,297		0,1 (± 0,4)	0,2 (± 0,4)	0,915
NOSPECS 6 OD**		0,0 (± 0,0)	0,0 (± 0,0)	1,000		0,0 (± 0,0)	0,0 (± 0,0)	1,000
NOSPECS 1 OS**		1,6 (± 1,3)	1,8 (± 1,5)	0,792		1,7 (± 1,3)	1,3 (± 1,4)	0,610
NOSPECS 2 OS**		2,4 (± 0,5)	2,8 (± 0,4)	0,166		2,3 (± 0,8)	2,0 (± 0,9)	0,545
NOSPECS 3 OS**		0,8 (± 0,8)	2,0 (± 0,0)	0,006		1,4 (± 1,1)	1,5 (± 1,0)	0,909
NOSPECS 4 OS**		1,6 (± 0,9)	1,0 (± 0,9)	0,297		1,3 (± 0,5)	1,8 (± 1,2)	0,280
NOSPECS 5 OS**		0,4 (± 0,5)	0,2 (± 0,4)	0,438		0,1 (± 0,4)	0,3 (± 0,5)	0,459
NOSPECS 6 OS**		0,0 (± 0,0)	0,0 (± 0,0)	1,000		0,0 (± 0,0)	0,0 (± 0,0)	1,000
Total eye score OD**		6,4 (± 1,7)	6,8 (± 2,2)	0,727		6,6 (± 2,5)	6,6 (± 2,7)	0,968
Total eye score OS**		6,4 (± 1,8)	7,7 (± 1,9)	0,289		6,6 (± 2,8)	6,4 (± 2,8)	0,886

Quality of Life

	PISA (3)				MAILAND (4)			
	Anzahl [°]	MP (N=5)	MP und MPA (N=6)	p-Wert	Anzahl	MP (N=8)	MP und MPA (N=8)	p-Wert
Radfahren**		3,0 (± 0,0)	3,0 (± 0,0)	1,000		2,7 (± 0,6)	3,00 (± 0,0)	0,495
Autofahren**		2,8 (± 0,4)	2,5 (± 0,5)	0,900		1,8 (± 1,0)	1,43 (± 0,5)	0,336
Sich im Haus bewegen**		2,8 (± 0,4)	2,8 (± 0,4)	0,900		2,7 (± 0,5)	2,83 (± 0,4)	0,549
Draußen Spaziergehen**		3,0 (± 0,0)	2,7 (± 0,5)	0,186		2,3 (± 0,8)	2,14 (± 0,9)	0,699
Lesen**		1,6 (± 0,9)	2,3 (± 0,5)	0,122		2,0 (± 0,9)	1,14 (± 0,4)	0,041
Fernsehen**		1,6 (± 0,5)	2,5 (± 0,5)	0,024		2,0 (± 0,9)	1,14 (± 0,4)	0,041
Hobby**		3,0 (± 0,0)	3,0 (± 0,0)	1,000		2,0 (± 1,1)	2,0 (± 0,9)	1,000
Gehindert fühlen?**		3,0 (± 0,0)	3,0 (± 0,0)	1,000		2,3 (± 0,8)	2,5 (± 0,8)	0,734
Äußeres geändert?**		1,6 (± 0,9)	1,0 (± 0,0)	0,131		1,5 (± 0,8)	1,29 (± 0,5)	0,577
Angestarrt werden?**		2,0 (± 1,0)	1,7 (± 0,8)	0,557		1,7 (± 0,8)	2,14 (± 0,7)	0,278
Leute reagieren unfreundlich?**		2,8 (± 0,4)	2,7 (± 0,5)	0,662		2,3 (± 1,0)	3,00 (± 0,0)	0,113
Einfluss auf Selbstvertrauen?**		2,2 (± 0,8)	2,3 (± 0,8)	0,796		1,7 (± 1,0)	2,29 (± 0,8)	0,238
Sozial isoliert?**		2,2 (± 1,1)	3,0 (± 0,0)	0,104		2,5 (± 0,8)	2,86 (± 0,4)	0,330
Einfluss beim Schließen von Freundschaften?**		2,2 (± 1,1)	3,0 (± 0,0)	0,104		3,0 (± 0,0)	3,0 (± 0,0)	NA
Weniger häufig auf Photos?**		2,2 (± 1,1)	1,8 (± 0,8)	0,527		1,5 (± 0,8)	1,57 (± 0,8)	0,877
Veränderungen Ihres Äußeren kaschieren?**		2,2 (± 1,1)	2,5 (± 0,5)	0,568		1,7 (± 0,8)	1,9 (± 0,9)	0,699

* Anzahl Patienten [N] (%) P-Wert mit Chi Quadrat Test

** Mittelwert (± Standardabweichung) P-Wert mit 2-seitigem unverbundenem T-Test

*** Median (25.;75 Perzentile); P-Wert mit Mann Whitney U-Test

****Anzahl Patienten [N] (%) P-Wert mit exaktem Fischer-Test

°Anzahl Patienten ohne Angabe bedeutet, dass das gesamte Kollektiv des Studienzentrums ausgewertet wurde

Prospectively recorded and MedDRA-coded safety data of intravenous methylprednisolone therapy in Graves' orbitopathy

M. Riedl · E. Kolbe · E. Kampmann · I. Krämer ·
G. J. Kahaly

Received: 1 December 2014 / Accepted: 9 December 2014 / Published online: 10 January 2015
© Italian Society of Endocrinology (SIE) 2015

Abstract

Context Safety of intravenous (IV) steroid pulses in patients with Graves' orbitopathy (GO) is still controversial while steroid dose and treatment application have not been finalized. Frequency, severity and characterization of adverse events (AE) were prospectively analyzed.

Setting Academic referral orbital center with a joint thyroid-eye clinic.

Patients Eighty consecutive and unselected patients with active and severe GO.

Methods During an established treatment with IV methylprednisolone (cumulative dose 4.5 g) occurring AE were prospectively coded according to the standardized and recognized medical dictionary for regulatory activities (MedDRA). Outcome and severity of AE were documented. AEs judged as at least possibly related to drug treatment were graded as side effect (SE). AEs matching a seriousness criteria as defined by the ICH guideline E6 (good clinical practice) were graded as serious.

Results A total of 38.75 % (31/80) of the treated GO patients reported at least one AE while 18 patients (22.5 %) reported at least one SE. All SE were within the safety profile of IV methylprednisolone; 31/32 SE (96.87 %) were mild-moderate and reversible and only 1/80 patient

(1.25 %) stopped steroid treatment due to exacerbation of her depression. Most AE were accessory symptoms of the underlying disease and a few only were directly related to IV steroids. Most AEs (90.6 %) were graded as mild. Only six patients (7.5 %) were hospitalized, three of them due to a dysthyroid optic neuropathy.

Conclusions Prospective and standardized evaluation with MedDRA and the ICH guideline demonstrated the good pharmacological tolerance and low morbidity of this moderate steroid regimen.

Keywords Medical dictionary for regulatory activities (MedDRA) · ICH guideline · Intravenous steroids · Graves' orbitopathy · Safety

Introduction

The organ specific autoimmune thyroid-associated orbitopathy or Graves' orbitopathy (GO) is the main extrathyroidal expression of Graves' disease [1]. Management of GO should be early starting and patients should be treated in joint-thyroid-eye clinics [2–4]. Intravenous glucocorticoids are the first-line treatment for GO. However, route of administration and single as well as cumulative dose of intravenous methylprednisolone are still a matter of debate [1, 3, 4]. Adverse events (AE) of (foremost orally administered) glucocorticoids include weight gain, gastrointestinal side effects (SE), glucose intolerance, thin skin and/or osteoporosis. Within the summary of the product characteristics a list of SEs is stated but frequencies of SEs are still unknown [5]. Several cases with steroid induced hepatotoxicity [6–10] and cardiovascular complications [11, 12] have been reported. However, when searching for evaluated safety data, not a single paper has focused on careful

M. Riedl · E. Kolbe · E. Kampmann · G. J. Kahaly (✉)
Department of Medicine I, Johannes Gutenberg University
Medical Center, Mainz, Germany
e-mail: kahaly@uk-mainz.de

M. Riedl
Interdisciplinary Center for Clinical Trials, Johannes Gutenberg
University Medical Center, Mainz, Germany

I. Krämer
Central Pharmacy, Johannes Gutenberg University Medical
Center, Mainz, Germany

analysis of data according to an internationally widely recognized and standardized medical dictionary abbreviated “MedDRA”. In the reported clinical trials, e.g., [13–16] the primary endpoints were efficacy parameters and SEs were poorly mentioned and not systematically evaluated. Also, when the safety parameters from clinical trials were analyzed [17] they were related to a limited study population and to a study defined drug regime. Further, in several review papers on GO, safety evaluation of the reviewed trials was only a minor part of the paper [18, 19]. Even within a systematic review on morbidity and mortality of intravenous (IV) steroid pulses in GO, the retrospectively collected data have to be seen under limitation of the trials reviewed [20]. A recent questionnaire survey among members of the European Thyroid Association (ETA) evaluated possible AE of oral and intravenous steroid therapy; however, this questionnaire was retrospective and most of the responding ETA members did not mention any AE of the steroid treatment [21]. Therefore, we aimed to prospectively record and systematically evaluate safety data using standardized tools and internationally accepted guidelines in a large number of consecutive patients with severe and active GO followed at an academic tertiary referral orbital center with a joint–thyroid–eye clinic.

Materials and methods

Patients

The prospective study was approved by the local Ethics Committee and the trial was performed according to the Helsinki declaration. Prospectively recorded safety data of 80 patients with active and severe GO were evaluated during a standardized and established IV methylprednisolone treatment (0.5 g, then 0.25 g, 6 weeks each; cumulative dose 4.5 g) [17, 20]. 6 and 12 weeks after starting IV steroid administration, AE were registered and blood sampling for thyroid-related hormones and autoantibodies, white blood cells, liver and kidney chemistry was done.

Methods

All documented AEs were coded with the medical dictionary for regulatory affairs (MedDRA). It is a medical terminology developed by the International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). The application of MedDRA is highly recommended to accurately and transparently describe the safety profile and quantify the putative AEs and SE during the administration of drug therapy like the evaluated high-dose steroid regimen [22]. The English Version 16.1 was used and the appropriated points

to consider [23] were attended. Severity of all AEs was graded with the categories mild, moderate and severe classified as follows: the AE does not interfere with daily activities (mild), the AE interferes with daily activities (moderate) and the AE prevents patient daily activities (severe). A follow-up of all AEs was done and the final outcome was documented. Every AE was judged if it was related to drug intake and if it was serious according to the seriousness criteria defined in the ICH E6 guideline of the good clinical practice (GCP) [24].

Results

Demographic and clinical data

All evaluated patients were of Caucasian ethnicity. 57 of 80 (71.3 %) patients were female. The median age of the patients was 53 years (range 23–75 years), the median weight was 70 kg (48–118 kg). Further to GO, the patients had up to seven other autoimmune and non-autoimmune diseases (median 2 diseases per patient) and they were on up to eight different concomitant medications (median 2 per patient). Median clinical activity score [3, 4] at baseline was 4 (range 1–6 points) for the right eye and 4 (0–6 points) for the left eye.

Adverse events and side effects

A total of 31 patients (38.75 %) reported at least one AE while 18 (22.5 %) patients reported at least one AE graded as at least possibly IV steroid-related (SE). A total of 64 AE was documented and coded with MedDRA. Number of registered AEs according to the MedRA System organ classes (SOC) and occurred preferred terms are given in Table 1.

SOCs with a higher percentage rate than 10 % of all AEs mentioned were “psychiatric disorders”, “gastrointestinal disorders”, “infections and infestations” and “general disorders and administration site conditions”. Most often mentioned AEs were hot flush, optic neuropathy and sleep disorder (Table 1). All other AE occurred only once or twice in the study population. Several AE (e.g., cardiac arrhythmias, optic neuropathy and thyroid dysfunction) were clearly related to the underlying autoimmune thyroid disease. A total of 47 (73.4 %) of AE were recovered, 13 (20.3 %) were recovering and only one (1.6 %) AE (worsening of psoriasis) did not recover.

A total of 58 (90.6 %) AE were graded as mild (48 events) or moderate (8 events) (see Fig. 1). A few events, i.e., dysthyroid optic neuropathy, major depression and atrial tachyarrhythmia were graded as severe. Moderate events were hyperthyroidism, nausea, peripheral edema

Table 1 Number of occurred events including coded preferred terms of each MedDRA SOC

System organ class	Abbreviation	No. of events	Preferred terms MedDRA version 16.1 (occurred number)
Blood and lymphatic system disorders	BLO	0	
Cardiac disorders	CAR	3	Palpitations (1), tachyarrhythmia (1), cardiovascular disorder (1)
Congenital, familial and genetic disorders	CON	0	
Ear and labyrinth disorders	EAR	2	Vertigo (2)
Endocrine disorders	END	1	Hyperthyroidism (1)
Eye disorders	EYE	5	Angle closure glaucoma (1), optic neuropathy (3), episcleritis (1)
Gastrointestinal disorders	GAS	8	Dyspepsia (2), toothache (1), nausea (2), abdominal pain (1), abdominal discomfort (1), diarrhea (1)
General disorders and administration site conditions	GEN	7	Influenza-like illness (1), feeling hot (1), edema (1), fatigue (2), edema peripheral (1), face edema (1)
Hepatobiliary disorders	HEP	0	
Immune system disorders	IMM	0	
Infections and infestations	INF	7	Infection (1), bacterial infection (1), nasopharyngitis (2), herpes zoster (1), sinusitis (1), upper respiratory tract infection (1)
Injury, poisoning and procedural complications	INJ	0	
Investigations	INV	4	Intraocular pressure increased (1), gamma-GT increased (1), blood glucose increased (1), alanine aminotransferase increased (1)
Metabolism and nutrition disorders	MET	0	
Musculoskeletal and connective tissue disorders	MUS	2	Myalgia (1), pain in extremity (1)
Neoplasm benign, malignant and unspecified (incl. cysts and polyps)	NEO	0	
Nervous system disorders	NER	2	Headache (2)
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	PRE	0	
Psychiatric disorders	PSY	9	Depression (1), sleep disorder (3), depressed mood (1), insomnia (1), agitation (2), apathy (1)
Renal and urinary disorders	REN	0	
Reproductive system and breast disorders	REP	1	Metrorrhagia (1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	RES	3	Rhinorrhea (2), cough (1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	SKI	5	Swelling face (1), hyperhidrosis (1), psoriasis (1), pruritus (1), rash (1)
Social circumstances	SOC	0	
Surgical and medical procedures	SUR	0	
Vascular disorders	VAS	5	Hot flush (4), hypertension (1)

and/or pain in extremity and occurred in eight (10 %) patients.

A total of 32 (50 %) of the AEs were judged as SE (see Fig. 2). All SE were distributed among the already known safety profile of IV methylprednisolone. SE occurred most in the SOC “gastrointestinal disorders”, “vascular disorders”, “psychiatric disorders” and “skin and subcutaneous disorders”.

Abnormal laboratory values were noted in three patients (3.75 %), only. One patient (1.25 %) experienced a reversible fivefold increase of gamma-glut amyl-transferase, one

patient had a reversible twofold increased blood glucose level and the third patient experienced a reversible fourfold increased alanine aminotransferase. All three events were coded into SOC “Investigations” and had a recovered or recovering outcome.

Only six (7.5 %) patients experienced an AE requiring a hospitalization and, therefore, graded as serious AE (SAE). All SAE occurred during the first six weeks of the IV steroid treatment and showed a recovered or recovering outcome. Documented SAE were: dysthyroid optic neuropathy in three patients (3.75 %), cardiac tachyarrhythmia,

Fig. 1 Number of adverse events in specific system organ class graded by severity. *AE* adverse event, *CAR* cardiac disorders, *EAR* ear and labyrinth disorders, *END* endocrine disorders, *EYE* eye disorders, *GAS* gastrointestinal disorders, *GEN* general disorders and administration site conditions, *INF* infections and infestations, *INV* investigations, *MUS* musculoskeletal and connective tissue disorders, *NER* nervous system disorders, *PSY* psychiatric disorders, *REP* reproductive system and breast disorders, *RES* respiratory, thoracic and mediastinal disorders, *SKI* skin and subcutaneous tissue disorders, *VAS* vascular disorders

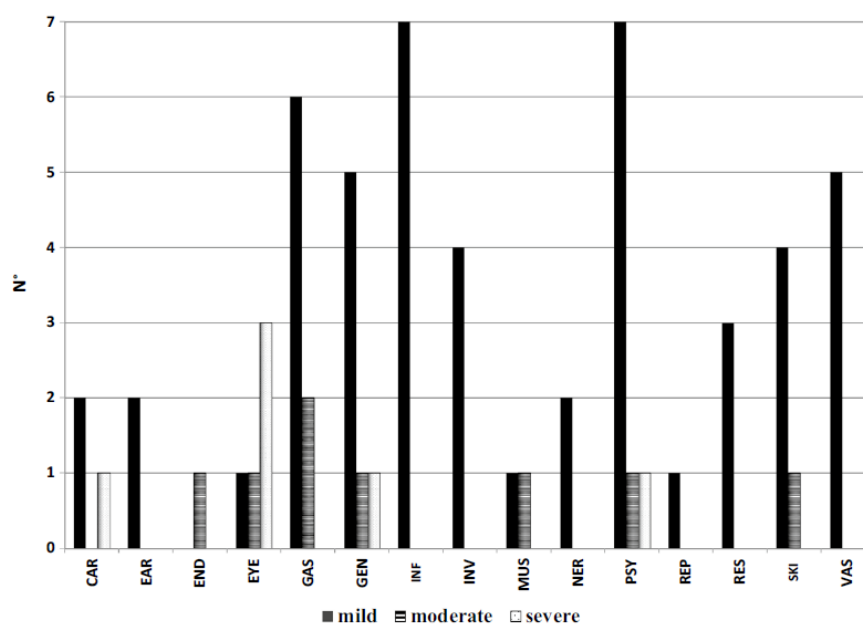
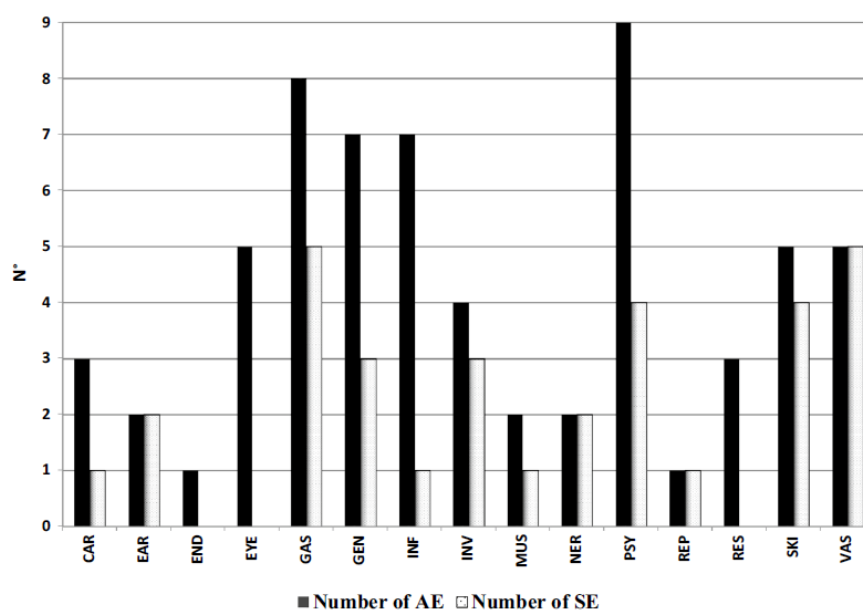


Fig. 2 Number of side effects and the cumulative number of adverse events in specific system organ class. *AE* adverse event, *SE* side effect, *CAR* cardiac disorders, *EAR* ear and labyrinth disorders, *END* endocrine disorders, *EYE* eye disorders, *GAS* gastrointestinal disorders, *GEN* general disorders and administration site conditions, *INF* infections and infestations, *INV* investigations, *MUS* musculoskeletal and connective tissue disorders, *NER* nervous system disorders, *PSY* psychiatric disorders, *REP* reproductive system and breast disorders, *RES* respiratory, thoracic and mediastinal disorders, *SKI* skin and subcutaneous tissue disorders, *VAS* vascular disorders



lower leg edema and major depression in one patient, respectively. The patient who experienced an exacerbation of its endogenous depression was the only one who interrupted the IV steroid treatment. She recovered after steroid withdrawal.

Discussion

This is the first systemic analysis of the AEs and SEs of IV high-dose steroid pulse treatment according to an internationally standardized and validated medical dictionary

as well as based on internationally accepted guidelines. This prospectively performed study demonstrated the low IV steroid-related morbidity and practically an inexistent mortality directly related to the moderate cumulative dose used. The analysis was performed in a representative group of 80 consecutive patients; foremost females suffering from active and moderate-to-severe GO.

Thirty-one patients (38.7 %) experienced at least one AE. Most other published clinical trials state the number of events only and not the number of patients experiencing an AE. A recent systemic review [20] analyzing 14 studies encompassing 1,045 patients reported that 68 (6.5 %) of evaluated patients experienced at least one AE. Due to the fact that in most of the evaluated clinical trials [13, 16, 25], the number of AEs and not the number of affected patients were mentioned and that minor events were often not reported, the frequency of 6.5 % is most probably underestimated. In contrast, in this paper, all events, regardless if mild, moderate or severe were carefully recorded, judged with either possible causality to drug intake or not and, therefore, the registered number of AE was much higher.

In a recently published questionnaire prepared by the European Group of Graves' Orbitopathy (EUGOGO) and filled by clinically active members of the European Thyroid Association (ETA) [21], only 32 of 83 ETA members (39 %) using IV steroids reported events. Detailed data were reported for 39 patients, most of them receiving very high doses of IV glucocorticoids. Due to missing number of treated patients the percentage rates of AEs are unfortunately not evaluable in this joint ETA/EUGOGO survey. Thus, a direct comparison of the results from our prospective standardized registration and this survey is not feasible. As only severe AEs were reported in the questionnaires of the ETA survey, underreporting of mild and moderate AEs is highly probable.

In contrast, carefully documented and useful data are available from a large randomized trial of EUGOGO. When comparing three different doses of IV methylprednisolone, Bartalena et al. [15] observed in 18 of 54 (33.3 %) patients at least one AE with the lower cumulative dose of 4.98 g methylprednisolone which fits with the slightly higher rate of 38.7 %, registered in this study. Based on these data, at least 50 % of patients treated with a cumulative dose of 4.5 g methylprednisolone will not experience any AE.

In our prospective study no IV steroid-related mortality was registered and only six GO patients were admitted to the hospital because of AEs. Only one had an SAE with a probable relationship to IV methylprednisolone. This is in line with the published literature. The EUGOGO/ETA Survey [21] described seven of 39 AEs (18 %) with a fatal outcome. With one exception, all of them occurred in patients receiving high cumulative dose (>8 g) of steroids, a high single or daily dose above 0.75 g and most of them

were administered daily doses instead of intermittent drug administration. The recently published large systemic analysis reported a mortality rate of 0.6 % [20]. Fatal events occurred with one single exception in patients receiving daily doses higher than 0.5 g. The conclusions drawn from the systemic review are confirmed by the results of the presented standardized prospective analysis and clearly demonstrate that considering the already published exclusion criteria, i.e., active hepatitis, severe hypertension, severe coronary heart disease, very instable diabetes, no fatal AE or SE (iv steroid-related AE) are to be expected during a 12-week-treatment scheme with a cumulative dose of 4.5 g of IV methylprednisolone.

An often discussed topic concerning safety of IV steroids is hepatotoxicity. In the literature several case reports [6, 7] and a small study with 30 cases are reported [26]. The four cases of acute liver failure with fatal outcome described in the EUGOGO/ETA Survey [21] were treated with a much higher cumulative dose than 4.5 g methylprednisolone. In comparison, not a single patient monitored at our institution experienced severe liver injury. Only two patients experienced elevated liver parameters (increased gamma-glutamyl-transferase; increased alanine aminotransferase) six weeks after starting treatment. These SE were self-limiting and patients recovered during the following six weeks receiving a weekly dose of 250 mg. In a study comparing two regimens of IV steroids [27] the authors came to the conclusion that acute liver failure could be a dose-depending SE. According to these authors and as strongly recommended in the Consensus statement of EUGOGO [3, 4] it is advised to regularly monitor liver function parameters of patients prior as well as during IV steroid treatment.

IV steroid therapy may also affect the cardiovascular system [11, 12, 28]. In this study, eight events within the SOC "cardiac disorders" or "vascular disorders" occurred (frequency of 12.5 %). These AE (hot flush, palpitations, tachyarrhythmia, disorder circulatory system, hypertension) are well-known SE of methylprednisolone [5]. Tachyarrhythmia and disorder of the circulatory system were graded as not related due to possible alternative causes. None of the patients observed had to stop IV steroid treatment or reduce the single dose due to a cardiovascular event. According to the registered data IV steroid-related cardiovascular SE cannot be totally excluded. If any, these SE were mild to moderate and were well tolerated.

A limitation of the study is the relatively low number of patients included. Although using standardized and internationally accepted tools, rare cardiovascular and hepatic SE could have been missed despite the relatively high documentation rate (22 %) of mild to moderate SE. Therefore, the prospective study is further extended to additional patients. Further in this paper documented AE were not

graded in either minor or major since there is no internationally accepted written definition of “minor” and “major” AE.

In conclusion, the standardized, prospectively evaluated AE and IV steroid-related SE documents the safety and good tolerance of an IV steroid scheme with a moderate cumulative dose.

Conflict of interest The authors have nothing to declare.

References

- Bartalena L, Fatourehchi V (2014) Extrathyroidal manifestations of Graves' disease: a 2014 update. *J Endocrinol Invest* 37:691–700
- Piantanida E, Tanda ML, Lai A, Sassi L, Bartalena L (2013) Prevalence and natural history of Graves' orbitopathy in the XXI century. *J Endocrinol Invest* 36:444–449
- Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson AJ, Eckstein A, Kendall-Taylor P, Marcocci C, Mourits MP, Perros P, Boboridis K, Boschi A, Curro N, Daumerie C, Kahaly GJ, Krassas G, Lane CM, Lazarus JH, Marino M, Nardi M, Neoh C, Orgiazzi J, Pearce S, Pinchera A, Pitz S, Salvi M, Sivelli P, Stahl M, von Arx G, Wiersinga WM (2008) Consensus statement of the European group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves' orbitopathy. *Thyroid* 18:333–346
- Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, Eckstein A, Kendall-Taylor P, Marcocci C, Mourits M, Perros P, Boboridis K, Boschi A, Curro N, Daumerie C, Kahaly GJ, Krassas GE, Lane CM, Lazarus JH, Marino M, Nardi M, Neoh C, Orgiazzi J, Pearce S, Pinchera A, Pitz S, Salvi M, Sivelli P, Stahl M, von Arx G, Wiersinga WM, European Group on Graves O (2008) Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *Eur J Endocrinol* 158:273–285
- Methylprednisolone 1000 mg powder and solvent for solution for injection/infusion (2014) Summary of product characteristic
- Melamud B, Lurie Y, Goldin E, Levi I, Esayag Y (2014) Methylprednisolone-induced liver injury: a diagnostic challenge. *Isr Med Assoc J* 16:180–181
- Marino M, Morabito E, Brunetto MR, Bartalena L, Pinchera A, Marocci C (2004) Acute and severe liver damage associated with intravenous glucocorticoid pulse therapy in patients with Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 14:403–406
- Weissel M, Hauff W (2000) Fatal liver failure after high-dose glucocorticoid pulse therapy in a patient with severe thyroid eye disease. *Thyroid* 10:521
- Salvi M, Vannucchi G, Sbrozzi F, Del Castello AB, Carnevali A, Fargion S, Beck-Peccoz P (2004) Onset of autoimmune hepatitis during intravenous steroid therapy for thyroid-associated ophthalmopathy in a patient with Hashimoto's thyroiditis: case report. *Thyroid* 14:631–634
- Marino M, Morabito E, Altea MA, Ambrogini E, Oliveri F, Brunetto MR, Pollina LE, Campani D, Vitti P, Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C (2005) Autoimmune hepatitis during intravenous glucocorticoid pulse therapy for Graves' ophthalmopathy treated successfully with glucocorticoids themselves. *J Endocrinol Invest* 28:280–284
- Owecki M, Sowinski J (2006) Acute myocardial infarction during high-dose methylprednisolone therapy for Graves' ophthalmopathy. *Pharm World Sci* 28:73–75
- Gursoy A, Cesur M, Erdogan MF, Corapcioglu D, Kamel N (2006) New-onset acute heart failure after intravenous glucocorticoid pulse therapy in a patient with Graves' ophthalmopathy. *Endocrine* 29:513–516
- Macchia PE, Bagattini M, Lupoli G, Vitale M, Vitale G, Fenzi G (2001) High-dose intravenous corticosteroid therapy for Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest* 24:152–158
- Marcocci C, Bartalena L, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Rocchi R, Barbesino G, Mazzi B, Bartolomei MP, Lepri P, Cartei F, Nardi M, Pinchera A (2001) Comparison of the effectiveness and tolerability of intravenous or oral glucocorticoids associated with orbital radiotherapy in the management of severe Graves' ophthalmopathy: results of a prospective, single-blind, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 86:3562–3567
- 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, Curro N, Boschi A, Bernard M, von Arx G, European Group on Graves O (2012) Efficacy and safety of three different cumulative doses of intravenous methylprednisolone for moderate to severe and active Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 97:4454–4463
- van Geest RJ, Sasim IV, Koppeschaar HP, Kalmann R, Stravers SN, Bijlsma WR, Mourits MP (2008) Methylprednisolone pulse therapy for patients with moderately severe Graves' orbitopathy: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Eur J Endocrinol* 158:229–237
- Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, Dittmar M (2005) Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 90:5234–5240
- Stiebel-Kalish H, Robenshtok E, Hasanreisoglu M, Ezrachi D, Shimon I, Leibovici L (2009) Treatment modalities for Graves' ophthalmopathy: systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 94:2708–2716
- Zang S, Ponto KA, Pitz S, Kahaly GJ (2011) Dose of intravenous steroids and therapy outcome in Graves' orbitopathy. *J Endocrinol Invest* 34:876–880
- Zang S, Ponto KA, Kahaly GJ (2011) Clinical review: Intravenous glucocorticoids for Graves' orbitopathy: efficacy and morbidity. *J Clin Endocrinol Metab* 96:320–332
- Marcocci C, Watt T, Altea MA, Rasmussen AK, Feldt-Rasmussen U, Orgiazzi J, Bartalena L, European Group of Graves O (2012) Fatal and non-fatal adverse events of glucocorticoid therapy for Graves' orbitopathy: a questionnaire survey among members of the European Thyroid Association. *Eur J Endocrinol* 166:247–253
- ICH (2001) Data elements for transmission of individual case safety reports E2B. In: International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use
- MSSO (2013) MedDRA Term selection: points to consider Release 4.6 Based on MedDRA Version 16.1
- ICH (1996) Guideline for good clinical practice E6(R1). In: International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use
- Menconi F, Marino M, Pinchera A, Rocchi R, Mazzi B, Nardi M, Bartalena L, Marcocci C (2007) Effects of total thyroid ablation versus near-total thyroidectomy alone on mild to moderate Graves' orbitopathy treated with intravenous glucocorticoids. *J Clin Endocrinol Metab* 92:1653–1658
- Wichary H, Gasinska T (2012) Methylprednisolone and hepatotoxicity in Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 22:64–69
- Le Moli R, Baldeschi L, Saeed P, Regensburg N, Mourits MP, Wiersinga WM (2007) Determinants of liver damage associated with intravenous methylprednisolone pulse therapy in Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 17:357–362
- Lendorf ME, Rasmussen AK, Fledelius HC, Feldt-Rasmussen U (2009) Cardiovascular and cerebrovascular events in temporal relationship to intravenous glucocorticoid pulse therapy in patients with severe endocrine ophthalmopathy. *Thyroid* 19:1431–1432

Prospective, systematically recorded mycophenolate safety data in Graves' orbitopathy

M. Riedl^{1,2} · A. Kuhn² · I. Krämer³ · E. Kolbe¹ · G. J. Kahaly¹

Received: 25 January 2016 / Accepted: 2 February 2016 / Published online: 17 February 2016
© Italian Society of Endocrinology (SIE) 2016

Abstract

Context The antiproliferative mechanism of mycophenolate acid (MPA) suggests a beneficial effect in patients with Graves' orbitopathy (GO).

Objective To systematically analyze for the first time adverse events (AEs) during MPA treatment in GO.

Design Prospective longitudinal study.

Setting Academic tertiary referral center with a joint thyroid-eye clinic.

Patients Fifty-three consecutive, unselected patients with clinically active and moderate-to-severe GO.

Methods MPA 0.720 g was given once daily for 24-weeks in GO patients. AEs were documented and coded according to the standardized medical dictionary for regulatory activities (MedDRA). AE were followed up and seriousness as defined by ICH-guideline E6 was documented. All AEs were analyzed regarding a possible underlying cause and if not, graded as side effect (SE).

Results Fifty GO patients (93 %) had Graves' disease, 37 (70 %) and 29 (54.7 %) were female and smoker, respectively. Thirty-six patients (68 %) reported at least one AE. A total of 88 AEs were documented, most frequent AEs were insomnia ($N = 6$), fatigue ($N = 5$) and optic neuropathy ($N = 5$), while other AEs occurred in up to three patients (5.6 %), only. In 12 (23 %) patients, at least one SE

occurred. All 17 reported SE, i.e. mild infections and gastrointestinal intolerance were within the known safety profile of MPA. No patient dropped MPA medication because of drug-induced SE. Most AEs showed a recovered (76 %) or recovering (16 %) outcome. Seven (13 %) patients were hospitalized, five (62 %) due to optic neuropathy, none of these events was graded as SE.

Conclusions MedDRA-coded data documented the good tolerance of a moderate MPA dose in GO patients.

Keywords Medical dictionary for regulatory activities (MedDRA) · ICH guideline · Mycophenolate · Graves' orbitopathy · Safety

Introduction

Pharmacological treatment of clinically active and severe Graves' orbitopathy (GO) with oral and/or intravenous steroids may fail in as much as 20–60 % of patients mainly depending on dosage and administration form [1–6]. To overcome the response failure, total thyroid ablation [7] and numerous new strategies have been proposed to modulate the inflammatory disorder with novel immune modulatory drugs, such as rituximab [8, 9]. Previous treatments of GO with immunosuppressive drugs, i.e. azathioprine, methotrexate or TNF-alpha inhibitors was not successful [2, 10].

Mycophenolate mofetil (MMF) is a well-established immune modulatory drug, which is, for example, used in combination with cyclosporine and corticosteroids to prevent graft rejection subsequent to solid organ or stem cell transplantation. The prodrug MMF is hydrolyzed by esterases to form the active metabolite mycophenolic acid (MPA) [11, 12]. Film-coated, gastro-resistant tablets

✉ G. J. Kahaly
gkahaly@uni-mainz.de; kahaly@ukmainz.de

¹ Departments of Medicine I, Johannes Gutenberg University Medical Center, Mainz, Germany

² Interdisciplinary Center for Clinical Trials, Johannes Gutenberg University Medical Center, Mainz, Germany

³ Pharmacy Department, Johannes Gutenberg University Medical Center, Mainz, Germany

with the intention to get a more favorable gastrointestinal safety profile, containing the active substance as a sodium salt have been developed [13]. MPA inhibits the inosine monophosphate dehydrogenase (IMPD), leading to inhibition of the de novo pathway for guanosine monophosphate (GMP) synthesis. MPA is fivefold more potent inhibiting the type II isoform, which is only expressed in lymphocytes, rather than inhibiting the type I isoform, which is expressed in the majority of human cells. Functionality of the de novo pathway for GMP synthesis is essential in lymphocytes, since these cells cannot synthesize nucleotides through the salvage pathway. Inhibiting IMPD depletes the pool of guanosine-tri-phosphate (GTP) and thereby inhibits the proliferation of lymphocytes. Furthermore, MPA decreases by GTP depletion the expression of adhesion molecules and potentially modulating the chemotaxis of infiltrating activated lymphocytes in inflammatory tissue [11, 14–16].

Due to this immune modulatory effect, MPA is nowadays evaluated in various autoimmune diseases. In patients with systemic lupus erythematosus (SLE), MPA is recommended as second line treatment [17–19]. Furthermore, a systematic review shows beneficial effects in patients with IgA nephropathy [20]. A case series describes effectiveness in therapy resistant patients with asthma [21] and in prevention of atherosclerosis by MPA has been reported [22]. Due to the mechanism of action of MPA and the pathophysiology of GO [23, 24], we hypothesized that MPA might also be useful in patients with GO. In a prospective longitudinal study, the safety data of GO patients treated in our joint thyroid-eye clinic with MPA were recorded and analyzed in a systematic manner.

Materials and methods

Patients

In total, 53 consecutive and unselected patients with clinically active and moderate-to-severe GO attended the academic specialized tertiary referral orbital center with a joint thyroid-eye clinic at the Johannes Gutenberg University (JGU) Medical Center, Mainz, Germany, from 01/2010 till 12/2014. Clinical activity and clinical severity of GO were assessed according to the recommendations of the European Group on GO, EUGOGO [25, 26]. Immunomodulation treatment with MPA (0.720 g daily for 24 weeks) was administered to patients with clinically active and severe GO in at least one eye not prior to 6 months post-radioactive iodine treatment or 2 months post-thyroidectomy. During the first 12 weeks, intravenous steroids were administered according to a previously published protocol [27].

Methods

At each visit, patients were asked with open questions about their general health status. Additional to the events reported by the patients, blood test results were examined for clinical significant abnormalities. All adverse events (AEs), defined as any undesirable sign, symptom or medical condition, were documented, even if the event was not considered to be treatment-related. Each AE was coded according to the medical dictionary for regulatory affairs (MedDRA), attending the appropriate points to consider [28]. MedDRA is highly recommended to monitor safety data by the International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) [29]. Each AE was analyzed for any alternative cause while judging relatedness to intake of MPA. Moreover, each AE was followed up till a stable outcome could be documented or till the patient was lost to follow-up. Seriousness of the AE was determined according to the seriousness criteria defined in the ICH E6 guideline for Good Clinical Practice (GCP) [30].

The judgment of relatedness was made after careful and timely evaluation of each event bearing the following points in mind:

- The temporal sequence from drug administration: the authors considered if the event occurred before first intake of trial medication. Additionally the length of time from drug exposure to event was evaluated in the clinical context of the event as well as if the event was an acute event or evolving over long intake of medication.
- Recovery on discontinuation (de-challenge), recurrence on reintroduction (re-challenge): patient's response after drug discontinuation (de-challenge) or patients response after drug re-introduction (re-challenge) was considered in the view of the usual clinical course of the event in question, if applicable.
- Underlying, concomitant, undercurrent diseases: the authors evaluated each event in the context of the natural history and course of the disease being treated and any other disease the patient had.
- Concomitant medication or treatment: the authors evaluated all other drugs the patient was taking or the treatment the patient received and determined whether any of them may potentially be suspected to induce the adverse event and/or side-effect.

Results

Demographic, clinical and serological data

The demographic, clinical and serological data are shown in Table 1. All patients were of Caucasian ethnicity and had

Table 1 Demographic, clinical and serological data

<i>N</i> (%)	53 (100 %)
Age (years)	53 (23–80)
Female (%)	37 (70 %)
Smoker	29 (54.7 %)
Number of cigarettes/day	10 (1–30)
Graves' disease	50 (93 %)
Hashimoto's thyroiditis	3 (7 %)
Post thyroidectomy	13 (24.5 %)
Post radioactive iodine treatment	12 (22.6 %)
L-T4 substitution	23 (44.3 %)
Antithyroid drugs	20 (37.7 %)
No thyroid medication	10 (18.9 %)
Weight (kg)	73 (53–118)
Height (m)	1.69 (1.48–1.89)
Systolic blood pressure (mmHg)	130 (90–180)
Diastolic blood pressure (mmHg)	80 (60–120)
Heart rate (beats/min)	72 (44–104)
Clinical activity score	
Right eye	3 (2–6)
Left eye	3 (0–6)
Proptosis (mm)	
Right eye	21 (13–27)
Left eye	21 (12–25)
Diplopia	35 (66.0 %)
Serum baseline TSH (0.4–4.9 mU/L)	0.79 (0.01–1.08)
Serum free T4 (0.7–1.5 pg/ml)	1.1 (0.7–1.4)
Serum free T3 (1.7–3.7 pg/ml)	2.9 (1.7–3.6)
TSH-R-antibodies (<1.8 IU/L)	6.25 (0.30–174)

Values shown as total number, percentage, median and range

a moderate-to-severe GO according to the EUGOGO classification. All patients were biochemically euthyroid with free T3 and free T4 serum levels within the normal range prior to the start of the immunomodulation treatment with MPA. Total thyroidectomy and radioactive iodine treatment were older than 2 and 6 months, respectively. Most of the patients stayed on MPA medication for 24 weeks; only six patients (11.3 %) prematurely stopped MPA intake. Five (83 %) developed optic neuropathy during the observation period and one patient (17 %) was lost to follow-up. Neither a possible mode of action nor a timely relationship between MPA intake and optic neuropathy, i.e. a rapid worsening and occurrence of neuropathy after a short time intake were observed. The five cases of optic neuropathy worsened differently over time during the observation period as it may be expected in a cohort of patients with moderate-to-severe GO. The patient cohort comprised patients of daily routine, for example most patients had comorbidities (two diseases in median; range 0–7) and were additionally taken three (median, range 1–9) other medications.

Adverse events and side effects

Seventeen (32 %) of the 53 patients with GO taking MPA reported no AE at all. In 36 (68 %) patients, 88 AE were documented and categorized according to the MedDRA classification. The type and number of AEs are depicted in preferred terms (PT) and categorized according to the System Organ Class (SOC) in Table 2.

A total of 67 (76 %) documented AEs had a recovered outcome, 14 (16 %) events were recovering and only seven (8 %) AEs were not recovered. In Fig. 1, the AEs reported in the various SOC are displayed according to the recovery status. Preferred terms of AEs which did not have a recovered or recovering outcome during observation period include fatigue (twice), constipation, flatulence, decreased performance status, insomnia and dysgeusia. These AEs were reported by only three (5.6 %) patients after 24 weeks of MPA intake. For only one of these mild events (disguise), no alternative cause could be identified. Therefore, the event was graded with at least possible relatedness to the intake of MPA (Side Effect; SE). Events with a recovering outcome were for example optic neuropathy, depressed mood, sleep disorder, eczema or increased blood glucose. Three of those events (eczema, scratch, abdominal discomfort) were categorized as SEs since no alternative causes were present.

Seven (13 %) of the 53 patients with GO experienced a serious AE (SAE). The applicable criterion of seriousness was “hospitalization” in all documented SAEs. Five (62.5 %) required orbital decompression surgery due to an optic neuropathy. Other SAEs were edema of the lower legs and depression in one patient each. Edema of the lower legs was reported by a female patient after 2 weeks of intake of MPA. The event spontaneously recovered without discontinuing MPA and the patient reported no further edema during the ongoing MPA intake. Depression was reported by a 58-year old female patient who complained about psychiatric problems at the start of treatment and was admitted 4 months after starting MPA therapy to a specialized psychological center, where antidepressants were started. The patient didn't stop the intake of MPA. Three weeks after the last dose of MPA the patient had still minor depression thus the event had a recovering outcome. None of the SAEs was judged as possible related to MPA and, therefore, no serious SE was investigated.

For several AEs reasonable explanations were obvious. Observed infections and infestations concerning airway diseases (sinusitis, infection, nasopharyngitis) occurred all in the months between mid of October and end of April, a time where airway diseases can be expected in healthy individuals. A few AEs can also be explained by underlying diseases, e.g. episcleritis, hyperthyroidism or the co-medication of the patients. For 17 (19 %) AEs reported by 12

Table 2 Number of occurred adverse events including coded preferred terms of each meddra system organ class (SOC)

System organ class (abbreviation)	No. of events	Preferred terms
Cardiac disorders (CAR)	3	Supraventricular beats, palpitations, cardiovascular disorder
Ear and labyrinth disorders (EAR)	1	Dizziness
Endocrine disorders (END)	1	Hyperthyroidism
Eye disorders (EYE)	6	Dysthyroid optic neuropathy (5×), episcleritis
Gastrointestinal disorders (GAS)	10	Dyspepsia (3×), abdominal discomfort (2×), nausea (2×), constipation, flatulence, upper abdominal pain
General disorders and administration site conditions (GEN)	14	Fatigue (5×), feeling cold (2×), feeling hot (2×), peripheral edema (2×), influenza-like illness, edema, decreased performance status
Infections and infestations (INF)	12	Sinusitis (3×), infection (2×), cystitis, nasopharyngitis, bacterial infection, herpes zoster, upper respiratory tract infection, gastroenteritis, abscess
Injury, poisoning and procedural complications (INJ)	2	Scratch, joint injury
Investigations (INV)	4	Blood glucose increased, alanine aminotransferase increased, weight increase, liver function test abnormal
Musculoskeletal and connective tissue disorders (MUS)	6	Myalgia (3×), pain in the peripheral extremities, muscle spasms, arthralgia
Nervous system disorders (NER)	6	Headache (2×), dizziness, dysgeusia, tremor, syncope
Psychiatric disorders (PSY)	14	Insomnia (6×), sleep disorder (3×), agitation (2×), apathy, depression, depressed mood
Renal and urinary disorders (REN)	1	Polyuria
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (RES)	1	Rhinorrhea
Skin and subcutaneous tissue disorders (SKI)	7	Hyperhidrosis (2×), swelling face, eczema, pruritus, rash, erythema

(23 %) patients no alternative explanation could be found and those AEs were graded as SE. Figure 2 shows the number of related and not related events categorized according to the SOC. The documented SEs match with the known side effects of MPA, i.e. gastrointestinal intolerance, such as dyspepsia (2×), abdominal pain/discomfort (1× each), general disorders such as fatigue (2×), feeling cold (1×), investigations such as liver function test abnormal (1×), alanine aminotransferase increased (1×) or infections such as sinusitis (2×), gastroenteritis (1×) or reactivation of herpes zoster (1×).

Finally, only five (9.4 %) patients stopped intake of MPA due to the development of optic neuropathy and patients were assigned to orbital decompression surgery.

Discussion

This is the first report of the treatment of thyroid eye disease with MPA and the first prospective longitudinal study evaluating the tolerability and toxicity of MPA with an internationally standardized and widely recognized medical dictionary. The aim of the study was to investigate the impact of a moderate dose of MPA in a complex autoimmune ophthalmic disorder such as GO. In Germany, MPA is not approved for the treatment of patients with active and severe thyroid orbitopathy. Since a number of patients do

not respond to steroid treatment, the antiproliferative acting MPA may be useful to inhibit the proliferation of the orbital connective tissue in patients with active disease. MPA was licensed long time ago, is often used in other indications with a well-known mechanism of action and a specific target in the human body [11, 14, 15]. Although safety of MPA therapy in other indications is acknowledged [31, 32], for safety reasons, the evaluated patients received a moderate daily dose of 0.720 g during 24 weeks. This moderate daily dose is equivalent to 1 g MMF per day. In other indications, the recommended dose range varies between 1.5 and 3 g MMF per day [12, 17]. According to the literature, a daily dose of 2–3 g MMF is well tolerated in most patients. Thus, we did expect the drug to be well tolerated in the patients with GO, as well.

A total of 68 % of the patients reported at least one AE. In general, the number of AEs reported is highly dependent on the time span of observation and the underlying morbidities in the study population. In the literature, reported AE rates are therefore very widespread. They range between 18.2 % in patients with IgA nephropathy [20] and 100 % in recently transplanted patients [33, 34]. Rates of patients experiencing SEs are more meaningful. A total of 23 % of the patients with GO reported at least one AE which was evaluated as SE. In a long-term follow-up over 2 years in transplanted patients, the rate of SEs was 27 % [35]. In another study, which investigated conversion

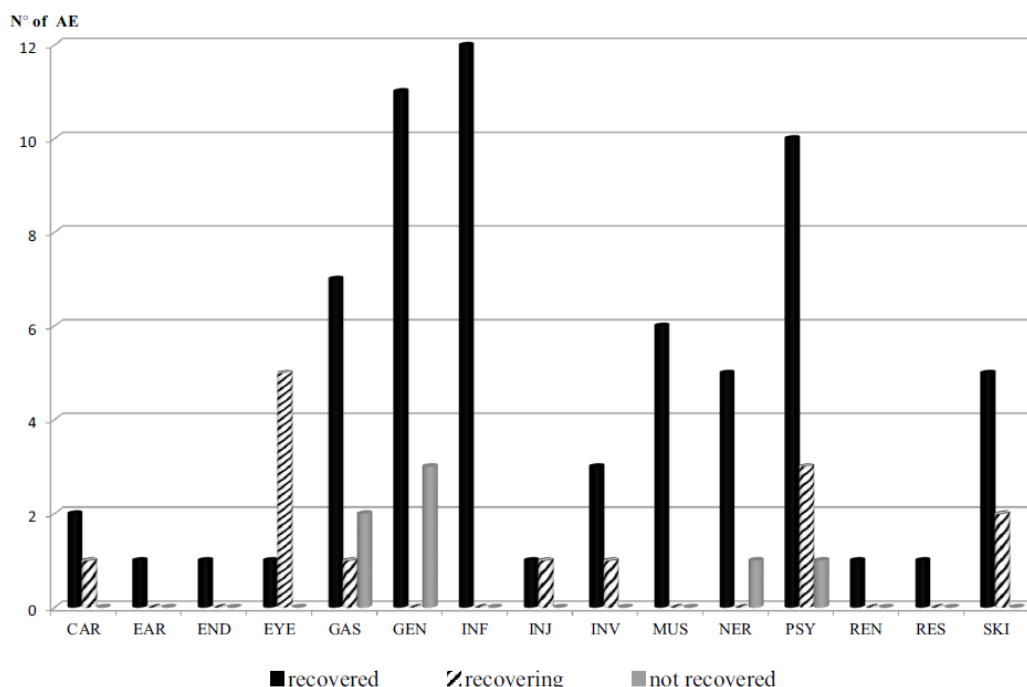


Fig. 1 Number of adverse events in specific System Organ Class graded by outcome. *CAR* cardiac disorders, *EAR* ear and labyrinth disorders, *END* endocrine disorders, *EYE* eye disorders, *GAS* gastrointestinal disorders, *GEN* general disorders and administration site conditions, *INF* infections and infestations, *INJ* injury, poisoning and

procedural complications, *INV* investigations, *MUS* musculoskeletal and connective tissue disorders, *NER* nervous system disorders, *PSY* psychiatric disorders, *REN* renal and urinary disorders, *RES* respiratory, thoracic and mediastinal disorders, *SKI* skin and subcutaneous tissue disorders

from brand-name MMF to generic MMF in stable transplanted patients, 5.2 % of patients reported SEs [36]. The AEs reported from our patients were evaluated in a very conservative manner and events were only declared as SE if no alternative explanations could be found and if a possible causality to intake could at least not be excluded. Therefore, the resulting SE rate is, despite the moderately low dose and even if none of this SE was serious, relatively high.

SEs associated with MPA treatment and categorized as ‘very common’ (≥ 10 %) belong to the SOC: infections (INF), blood and lymphatic system disorder (BLO), vascular disorders (VAS), gastrointestinal disorders (GAS) and musculoskeletal and connective tissue disorders (MUS) [13]. None of the patients in the evaluated cohort reported an AE to be assigned to the categories BLO or VAS. This could possibly be explained by the fact that lab values (BLO) and blood pressure (VAS) in the evaluated cohort were followed very closely and dosages of antihypertensive or concomitantly used medication were adapted very fast, if necessary. Most of the registered side effects belonged to the SOC groups: infections (5 events), gastrointestinal disorders (4 events), general disorders and administration

site conditions (3 events), and investigations (2 events). These findings correspond to the known side effect profile of MPA [13].

Only 7.5 % of the GO patients reported SEs falling in the SOC gastrointestinal disorders. Rates of gastrointestinal disorders described in the literature are notably higher; for example, in transplanted patients SE rates vary between 21 and 52 % [36–39]. In patients with SLE or IgA nephropathy, the SE rate resulted in 29 % [40], while a review in patients with IgA nephropathy described 2.5–9.7 % [20]. The variation is most probably related to the different doses used in the specific treatment regimens. In general, lower doses of MMF cause fewer side effects than higher doses. The MPA dose of 0.720 g prescribed in GO patients was less than 50 % of the dose used in transplant patients (2–3 g MMF). However, despite the moderately low dose, gastrointestinal events for which an at least possible relatedness to drug can’t be ruled out occurred in four of evaluated patients. Moreover, infections play an important role in patients under immunosuppressive treatment. 17 % of evaluated patients reported SEs falling in this SOC. This rate of infections corresponds with the rates varying between 23 and 38 % reported in the literature [36, 39–41] and bearing

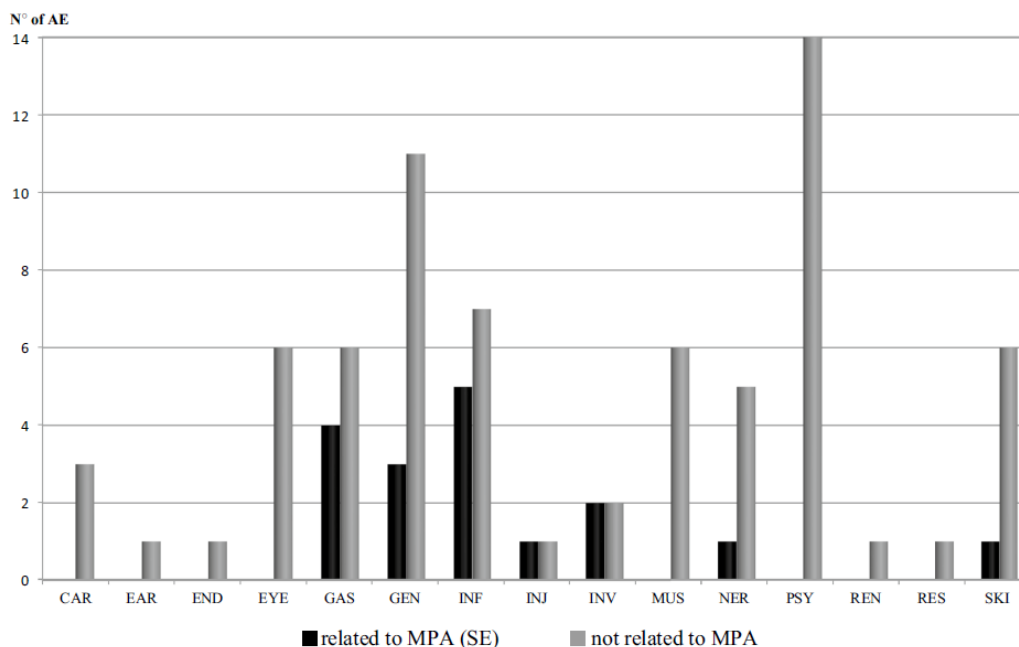


Fig. 2 Number of adverse events in specific System Organ Classes according to relatedness to Mycophenolate acid (MPA). *CAR* cardiac disorders, *EAR* ear and labyrinth disorders, *END* endocrine disorders, *EYE* eye disorders, *GAS* gastrointestinal disorders, *GEN* general disorders and administration site conditions, *INF* infections and infestations, *INJ* injury, poisoning and procedural complications, *INV* inves-

tigations, *MUS* musculoskeletal and connective tissue disorders, *NER* nervous system disorders, *PSY* psychiatric disorders, *REN* renal and urinary disorders, *RES* respiratory, thoracic and mediastinal disorders, *SKI* skin and subcutaneous tissue disorders, *MPA* mycophenolic acid, *SE* side effect

in mind that lower doses were used. Even if none of the reported infections in our patients was serious, the low rate of mild events must be expected under MPA treatment.

None of the reported SEs required any dose reduction or termination of MPA intake in the evaluated patients. In transplanted patients, the rates of drop outs due to SEs vary between 6 and 25.6 % [33, 35, 37, 39]. In a small study of patients with SLE, three out of 21 [42] and in a case series in patients with asthma six out of 22 [21] patients had to stop MMF treatment due to SE.

As already mentioned, the administered MPA dose in our study population was moderately low. Thus the results of the study confirm the previously published conclusion of the European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group [39] regarding a dose-dependent frequency and severity of SEs. In the administered moderately low dose, no serious SE occurred and no patient had to stop intake of medication due to a SE. Therefore, we conclude that intake of MPA in the evaluated GO patients was overall safe and well tolerated.

Acknowledgements This paper includes parts of the doctorate thesis of M. Riedl. The authors are grateful to E. Kampmann, M. Pirkel and M. Lehman (JGU Thyroid Lab) for data collection.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors have nothing to declare.

Ethical approval The authors confirm that the performance of this prospective study and the research involving human participants was compliant with ethical standards. The study protocol was consistent with the principles of the Declaration of Helsinki.

Informed consent Written informed consent to be included in the database and to draw blood was obtained from all participants and approval by the local Ethics Committee was obtained.

References

1. Bartalena L, Macchia PE, Marcocci C, Salvi M, Vermiglio F (2015) Effects of treatment modalities for Graves' hyperthyroidism on Graves' orbitopathy: a 2015 Italian Society of Endocrinology Consensus Statement. *J Endocrinol Invest* 38(4):481–487. doi:10.1007/s40618-015-0257-z
2. Bartalena L, Fatourechi V (2014) Extrathyroidal manifestations of Graves' disease: a 2014 update. *J Endocrinol Invest* 37(8):691–700. doi:10.1007/s40618-014-0097-2
3. Bartalena L (2013) Graves' orbitopathy: imperfect treatments for a rare disease. *Eur Thyroid J* 2(4):259–269. doi:10.1159/000356042
4. Stan MN, Garrity JA, Bahn RS (2012) The evaluation and treatment of graves ophthalmopathy. *Med Clin North Am* 96(2):311–328. doi:10.1016/j.mcna.2012.01.014

5. Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, Dittmar M (2005) Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 90(9):5234–5240. doi:[10.1210/jc.2005-0148](https://doi.org/10.1210/jc.2005-0148)
6. Zang S, Ponto KA, Pitz S, Kahaly GJ (2011) Dose of intravenous steroids and therapy outcome in Graves' orbitopathy. *J Endocrinol Invest* 34(11):876–880
7. Menconi F, Leo M, Vitti P, Marcocci C, Marino M (2015) Total thyroid ablation in Graves' orbitopathy. *J Endocrinol Invest* 38(8):809–815. doi:[10.1007/s40618-015-0255-1](https://doi.org/10.1007/s40618-015-0255-1)
8. Salvi M, Vannucchi G, Curro N, Campi I, Covelli D, Dazzi D, Simonetta S, Guastella C, Pignataro L, Avignone S, Beck-Pecoz P (2015) 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* 100(2):422–431. doi:[10.1210/jc.2014-3014](https://doi.org/10.1210/jc.2014-3014)
9. Stan MN, Garrity JA, Carranza Leon BG, Prabin T, Bradley EA, Bahn RS (2015) Randomized controlled trial of rituximab in patients with Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 100(2):432–441. doi:[10.1210/jc.2014-2572](https://doi.org/10.1210/jc.2014-2572)
10. Bartalena L (2010) What to do for moderate-to-severe and active Graves' orbitopathy if glucocorticoids fail? *Clin Endocrinol* 73(2):149–152. doi:[10.1111/j.1365-2265.2010.03783.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2010.03783.x)
11. Allison AC, Eugui EM (2000) Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology* 47(2–3):85–118
12. Roche pharmaceuticals AG (2015) German summary of product characteristics. Cellcept
13. Novartis pharmaceuticals GmbH (2015) German summary of product characteristics. Myfortic
14. Allison AC (2002) Mechanisms of action of mycophenolate mofetil in preventing chronic rejection. *Transpl Proc* 34(7):2863–2866
15. Allison AC, Eugui EM (2005) Mechanisms of action of mycophenolate mofetil in preventing acute and chronic allograft rejection. *Transplantation* 80(2 Suppl):S181–S190
16. Eugui EM, Allison AC (1993) Immunosuppressive activity of mycophenolate mofetil. *Ann N Y Acad Sci* 685:309–329
17. Kuhn A, Bonsmann G, Anders HJ, Herzer P, Tenbrock K, Schneider M (2015) The diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus. *Deutsches Arzteblatt international* 112(25):423–432. doi:[10.3238/arztebl.2015.0423](https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0423)
18. Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G (2011) Cutaneous lupus erythematosus: update of therapeutic options part II. *J Am Acad Dermatol* 65(6):e195–e213. doi:[10.1016/j.jaad.2010.06.017](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.06.017)
19. Lee YH, Song GG (2015) Relative efficacy and safety of tacrolimus, mycophenolate mofetil, and cyclophosphamide as induction therapy for lupus nephritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Lupus*. doi:[10.1177/0961203315595131](https://doi.org/10.1177/0961203315595131)
20. Chen Y, Li Y, Yang S, Li Y, Liang M (2014) Efficacy and safety of mycophenolate mofetil treatment in IgA nephropathy: a systematic review. *BMC Nephrol* 15:193. doi:[10.1186/1471-2369-15-193](https://doi.org/10.1186/1471-2369-15-193)
21. Grainge C, Jayasekera N, Dennison P, Rupani H, Kurukulaarachy R, Howarth P (2013) Case series reporting the effectiveness of mycophenolate mofetil in treatment-resistant asthma. *Eur Respir J* 42(4):1134–1137. doi:[10.1183/09031936.00026413](https://doi.org/10.1183/09031936.00026413)
22. Olejarsz W, Bryk D, Zapolska-Downar D (2014) Mycophenolate mofetil—a new atheropreventive drug? *Acta Pol Pharm* 71(3):353–361
23. Prabhakar BS, Bahn RS, Smith TJ (2003) Current perspective on the pathogenesis of Graves' disease and ophthalmopathy. *Endocr Rev* 24(6):802–835. doi:[10.1210/er.2002-0020](https://doi.org/10.1210/er.2002-0020)
24. Shan SJ, Douglas RS (2014) The pathophysiology of thyroid eye disease. *J Neuro Ophthalmol* 34(2):177–185. doi:[10.1097/WNO.0000000000000132](https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000000132)
25. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, Eckstein A, Kendall-Taylor P, Marcocci C, Mourits M, Perros P, Boboridis K, Boschi A, Curro N, Daumerie C, Kahaly GJ, Krassas GE, Lane CM, Lazarus JH, Marino M, Nardi M, Neoh C, Orgiazzi J, Pearce S, Pinchera A, Pitz S, Salvi M, Sivelli P, Stahl M, von Arx G, Wiersinga WM, European Group on Graves O (2008) Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc* 158(3):273–285. doi:[10.1530/EJE-07-0666](https://doi.org/10.1530/EJE-07-0666)
26. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson AJ, Eckstein A, Kendall-Taylor P, Marcocci C, Mourits MP, Perros P, Boboridis K, Boschi A, Curro N, Daumerie C, Kahaly GJ, Krassas G, Lane CM, Lazarus JH, Marino M, Nardi M, Neoh C, Orgiazzi J, Pearce S, Pinchera A, Pitz S, Salvi M, Sivelli P, Stahl M, von Arx G, Wiersinga WM (2008) Consensus statement of the European group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves' orbitopathy. *Thyroid* 18(3):333–346. doi:[10.1089/thy.2007.0315](https://doi.org/10.1089/thy.2007.0315)
27. Riedl M, Kolbe E, Kampmann E, Kramer I, Kahaly GJ (2015) Prospectively recorded and MedDRA-coded safety data of intravenous methylprednisolone therapy in Graves' orbitopathy. *J Endocrinol Invest* 38(2):177–182. doi:[10.1007/s40618-014-0227-x](https://doi.org/10.1007/s40618-014-0227-x)
28. MSSO (2013) MedDRA Term selection: points to consider Release 4.6 Based on MedDRA Version 16.1
29. ICH (2001) Data elements for transmission of individual case safety reports E2B. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
30. ICH (1996) Guideline for good clinical practice E6(R1). International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
31. Dalal P, Grafals M, Chhabra D, Gallon L (2009) Mycophenolate mofetil: safety and efficacy in the prophylaxis of acute kidney transplantation rejection. *Ther Clin Risk Manag* 5(1):139–149
32. Sigges J, Biazar C, Landmann A, Ruland V, Patsinakidis N, Amler S, Bonsmann G, Kuhn A, Co-Authors E (2013) Therapeutic strategies evaluated by the European Society of Cutaneous Lupus Erythematosus (EUSCLE) Core Set Questionnaire in more than 1000 patients with cutaneous lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 12(7):694–702. doi:[10.1016/j.autrev.2012.10.005](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.10.005)
33. The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group (1996) A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 61(7):1029–1037
34. Sollinger HW (1995) Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. U.S. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. *Transplantation* 60(3):225–232
35. Salvadori M, Group ERLS (2005) Long-term administration of enteric-coated mycophenolate sodium in kidney transplant patients. *Transpl Proc* 37(2):909–911. doi:[10.1016/j.transproceed.2005.01.063](https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2005.01.063)
36. Kim JM, Kwon CH, Yun JJ, Lee KW, Yu HC, Suh KS, Joh JW, Cho BH (2014) A multicenter experience with generic mycophenolate mofetil conversion in stable liver transplant recipients. *Ann Surg Treat Res* 86(4):192–198. doi:[10.4174/ast.2014.86.4.192](https://doi.org/10.4174/ast.2014.86.4.192)
37. Hardinger KL, Brennan DC, Lowell J, Schnitzler MA (2004) Long-term outcome of gastrointestinal complications in renal transplant patients treated with mycophenolate mofetil. *Transpl Int* 17(10):609–616. doi:[10.1007/s00147-004-0768-6](https://doi.org/10.1007/s00147-004-0768-6)

38. Tierce JC, Porterfield-Baxa J, Petrilla AA, Kilburg A, Ferguson RM (2005) Impact of mycophenolate mofetil (MMF)-related gastrointestinal complications and MMF dose alterations on transplant outcomes and healthcare costs in renal transplant recipients. *Clin Transpl* 19(6):779–784. doi:[10.1111/j.1399-0012.2005.00421.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2005.00421.x)
39. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group (1995) Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet* 345(8961):1321–1325
40. Pisoni CN, Sanchez FJ, Karim Y, Cuadrado MJ, D'Cruz DP, Abbs IC, Khamasta MA, Hughes GR (2005) Mycophenolate mofetil in systemic lupus erythematosus: efficacy and tolerability in 86 patients. *J Rheumatol* 32(6):1047–1052
41. Pisoni CN, Karim Y, Cuadrado MJ (2005) Mycophenolate mofetil and systemic lupus erythematosus: an overview. *Lupus* 14(Suppl 1):s9–11
42. Karim MY, Alba P, Cuadrado MJ, Abbs IC, D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR (2002) Mycophenolate mofetil for systemic lupus erythematosus refractory to other immunosuppressive agents. *Rheumatology* 41(8):876–882

Danksagung:

Lebenslauf: