



Wirksamkeit von Teprotumumab bei der chronischen endokrinen Orbitopathie

Eckart Bertelmann

Augenklinik, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Berlin, Deutschland

Abstract aus Douglas RS, Couch S, Wester ST, et al.: Efficacy and safety of teprotumumab in thyroid eye disease patients with long duration and low disease activity. *J Clin Endocrinol Metab* 2023;dgad637.

Keywords

Chronic · Graves' disease · Inactive · Thyroid eye disease · teprotumumab

Abstract

Context: Early inflammatory thyroid eye disease (TED) can lead to symptomatic chronic disease including disabling proptosis. Teprotumumab, an IGF-1 receptor inhibitor, previously demonstrated efficacy in acute, high-inflammation TED trials.

Objective: We present data from the first placebo-controlled trial with teprotumumab in chronic/low disease activity TED.

Design: This was a randomized double-masked, placebo-controlled trial.

Setting: The study was conducted in 11 US centers.

Participants: Adults with TED duration 2–10 years, Clinical Activity Score (CAS) ≤ 1 or no additional inflammation or progression in proptosis/diplopia for ≥ 1 year, proptosis ≥ 3 mm from before TED/from normal, euthyroid/mildly hypo/hyperthyroid, no prior

teprotumumab, and no steroids within 3 weeks of baseline participated.

Intervention: Patients received (2:1) intravenous teprotumumab or placebo once every 3 weeks (total 8 infusions).

Main outcome measures: The primary endpoint was proptosis (millimeter) improvement at Week-24. Adverse events (AEs) were assessed.

Results: 42 teprotumumab and 20 placebo patients were randomized. At Week-24, mean (SD) proptosis improvement was greater with teprotumumab (-2.41 [0.228]) than placebo (-0.92 [0.323]), difference -1.48, 95%CI -2.28, -0.69, $P = .0004$. Proportions of patients with AEs were similar between groups. Hyperglycemia was reported in 6(15%) vs 2(10%) and hearing impairment in 9(22%) vs 2(10%) with teprotumumab and placebo respectively. AEs led to discontinuation in one teprotumumab (left ear conductive hearing loss with congenital anomaly) and one placebo patient (infusion-related). There were no deaths.

© 2023 The Author(s)

Transfer in die Praxis

Hintergrund

Die endokrine Orbitopathie (EO) ist eine Autoimmunerkrankung der Orbita, die durch Volumenvermehrung des Orbitainhalts (Muskeln, Fett und Bindegewebe) zu einem Exophthalmus und weiteren anatomischen und funktionellen Veränderungen führt. Die Erkrankung verläuft in aktiven und inaktiven Phasen. Die Aktivität wird klinisch meist über den Clinical Activity Score (CAS) eingeschätzt, in den Befunde wie Chemosis, Oberlidretraktion, Visusminderung, Exophthalmuszunahme und Diplopie eingehen. Bei einem CAS von über 3 geht man von einer aktiven Erkrankung aus, bei einem CAS unter 3 von geringer oder fehlender Aktivität. Eine aktive Erkrankung erfordert meist eine systemische immunmodulatorische Therapie (z.B. Prednisoloninfusionen 6 Wochen 500 mg/Woche i.v. und 6 Wochen 250 mg/Woche i.v.; «Kahaly-Schema»). Bei unzureichender oder fehlender Wirksamkeit der Steroidtherapie, bei Wiederanstieg der Aktivität nach Beendigung der Steroidtherapie oder bei Unverträglichkeit von oder anderen Kontraindikationen gegen Steroide ist eine alternative immunmodulatorische Therapie erforderlich.

In den letzten 10 Jahren ist hier ein großes Spektrum potenziell wirksamer und infrage kommender Immunmodulatoren entwickelt und untersucht worden. In der klinischen Praxis in Deutschland besteht das Problem, dass keines dieser Medikamente für die Indikation EO zugelassen ist und in jedem Fall ein Off-Label-Einzelantrag gestellt werden muss. Grundsätzlich stehen Immunsuppressiva, die z.B. auch in der Organtransplantation eingesetzt werden (z.B. Mycophenolat mofetil; CellCept®), sowie Antikörper gegen am Entzündungsprozess beteiligte Rezeptoren zur Verfügung (z.B. Rituximab (Anti-CD20), Tocilizumab (Anti-IL-6R) sowie Teprotumumab (Anti-IGF-1R) (IL-6R = Interleukin-6-Rezeptor; IGF-1R = insulin-like growth factor 1 receptor). Zur Therapie der aktiven Erkrankung ist Teprotumumab seit mehreren Jahren in den USA zugelassen, in Europa allerdings nicht.

In der hier vorgestellten Studie wurde nun erstmalig untersucht, ob der IGF-1R-Antagonist Teprotumumab auch in der inaktiven Phase der EO wirksam ist

Studiendesign

Es handelt sich um eine randomisierte verblindete Placebo-kontrollierte Multicenterstudie, die an 11 US-amerikanischen Zentren durchgeführt wurde.

Studienkohorte

Eingeschlossen wurden 62 Patienten im Alter über 18 Jahre mit EO, deren Krankheitsdauer zwischen 2 und 10 Jahren lag. Der CAS musste vor Studieneinschluss über mindestens 1 Jahr gleich oder unter 1 liegen. Die Patienten wurden 2:1 in die Therapie- und Placebogruppe randomisiert. Die Studie wurde in den Jahren 2021 und 2022 durchgeführt.

Ergebnisse der Studie

Nach 24 Wochen zeigte sich ein deutlicherer Rückgang des Exophthalmus in der Teprotumumab-Gruppe gegenüber der Placebo-

gruppe (Rückgang im Mittel um 2,41 vs. 0,92). Nebenwirkungen wie Hyperglykämie (bei 15% vs. 10%) und Hörminderung (bei 22% vs. 10%) traten in der Behandlungsgruppe häufiger als in der Placebogruppe auf. Ein Einfluss auf vorbestehende Diplopie war nicht signifikant unterschiedlich zwischen Therapie- und Placebogruppe. Immerhin verschwanden bei 4 von 14 Patienten mit Diplopie bei Studieneinschluss die Doppelbilder vollständig in der Teprotumumab-Gruppe.

Fazit für die Praxis

Die weitere Erforschung von Immunmodulatoren zur Therapie der EO ist außerordentlich wünschenswert. Die Weiterentwicklung von Therapieoptionen bei der EO profitiert dabei von wissenschaftlichen Fortschritten in Verständnis und Therapie von rheumatologischen Erkrankungen (z.B. im Fall der Entdeckung der IL-6R-Antagonisten (Tocilizumab, Satralizumab)) und in der Transplantationsmedizin (z.B. im Falle von Mycophenolat mofetil).

Die aktuellen Therapieoptionen bei der EO in Deutschland sind unbefriedigend, da für keines der neueren Medikamente eine Zulassung für die Indikation EO besteht. Insbesondere wäre eine Zulassung von Teprotumumab auch in Europa für die akute Phase der EO wünschenswert.

Ob sich Teprotumumab auch für die Therapie der inaktiven Phase der EO durchsetzen wird, kann aufgrund der hier präsentierten Studie noch nicht vorausgesagt werden. Der nachgewiesene begrenzte Rückgang des Exophthalmus muss abgewogen werden gegen chirurgische Therapieoptionen wie milde Dekompression (z.B. 1 Wand) zur Exophthalmusreduktion oder Blepharotomie zur Verkleinerung der Lidspalte bei geringem Exophthalmus bzw. Oberlidretraktion.

Für eine Verbesserung der Diplopie wird in den meisten Fällen eine Augenmuskeloperation die bessere Wahl bleiben, zumal die Wirkung auf die Diplopie zwischen Therapie- und Placebogruppe in der Studie nicht signifikant different war. Dem Nutzen gegenüberstellen muss man die Nebenwirkungen. Eine Hyperglykämie ist sicherlich meist gut therapierbar und tritt im Fall einer Steroidtherapie ja auch regelmäßig auf. Die Gefahr einer Hörminderung, deren Dauer nicht in jedem Fall sicher abschätzbar ist, ist aber äußerst relevant und begrenzt den großen klinischen Nutzen, den Teprotumumab zweifellos auf den Verlauf der EO hat, in relevantem Umfang.

Grundsätzlich ist es für die Zukunft wünschenswert, wenn Patienten mit inaktiver, aber noch symptomatischer EO alternative Therapien zu einer Operation angeboten werden können. Diese Studie stellt einen Schritt in diese Richtung dar.

Disclosure Statement

Die vorgestellte Studie wurde von Horizon Therapeutics gesponsert. Der Autor dieses Textes hat keine Interessenkonflikte mit dem Sponsor.

Korrespondenz an:

Prof. Dr. Eckart Bertelmann, eckart.bertelmann@charite.de