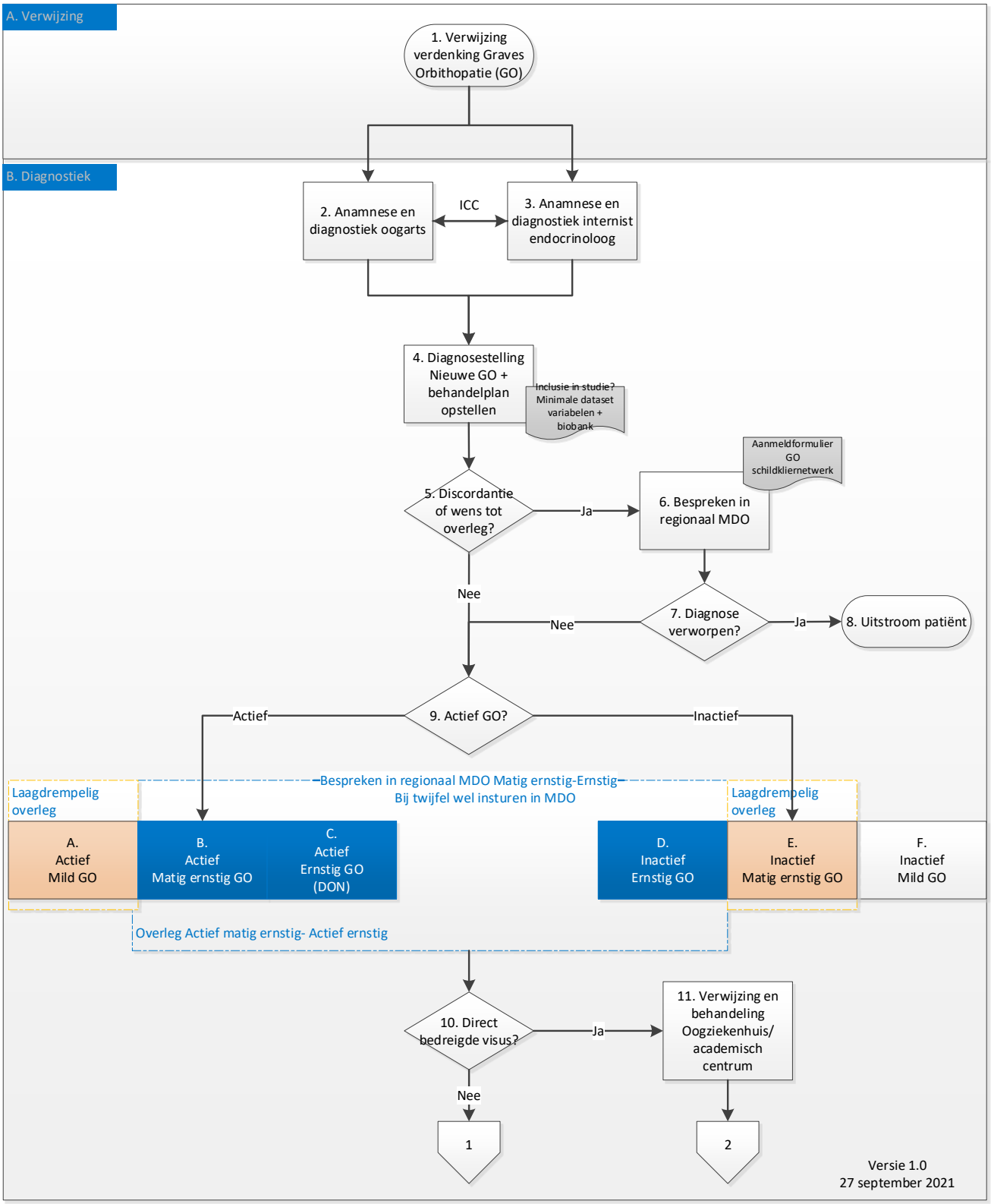
Regionaal zorgpad Graves Orbitopathie SchildklierNetwerk

Versie 1.0 27 september 2021

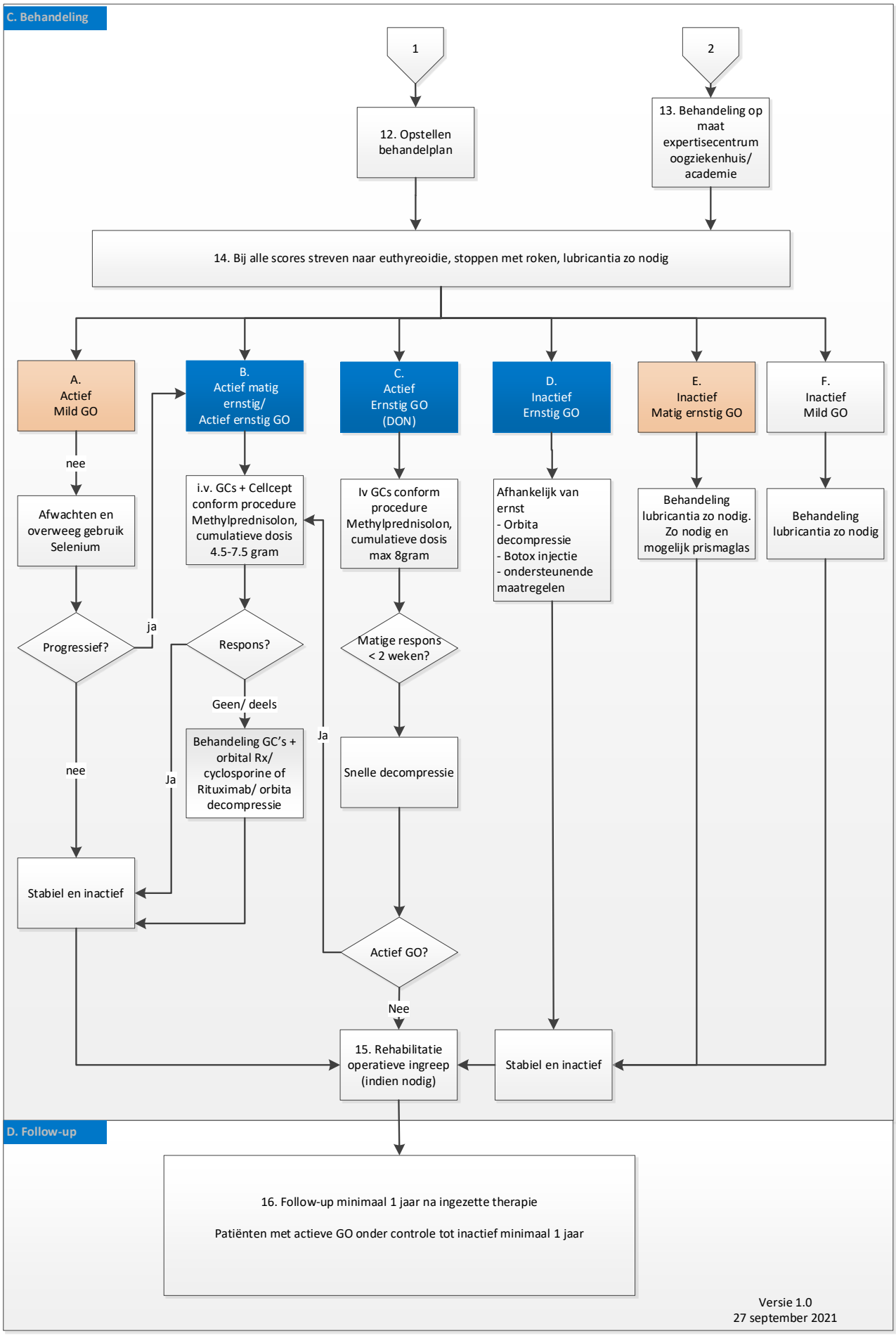
SchildklierNetwerk
expertise door samenwerking

Zorgpad Graves Orbitopathie (GO)



Regionaal zorgpad Graves Orbitopathie SchildklierNetwerk

Versie 1.0 27 september 2021



Onderdeel	Activiteit	Omschrijving	Betrokkenen
A. Verwijzing	1. Verwijzing verdenking Graves Orbitopathie	Patiënt bezoekt de huisarts i.v.m. oogklachten of klachten passend bij een hyperthyreoïdie Opties: - Huisarts verwijst de patiënt met oogklachten door naar poli oogheelkunde. - Huisarts verwijst de patiënt met hyperthyreoïdie en/of oogklachten door naar poli interne geneeskunde.	Huisarts / patiënt
B. Diagnostiek	2. Anamnese en diagnostiek oogarts 3. Anamnese en diagnostiek internist-endocrinoloog	Patiënt verwezen naar internist-endocrinoloog of oogarts met verdenking op GO. Voor diagnosestelling vindt anamnese en diagnostiek plaats volgens richtlijnen. [1, 2] Intercollegiale consultatie tussen oogarts en internist-endocrinoloog betreffende patiënt met verdenking GO vindt plaats.	Internist-endocrinoloog / oogarts
	4. Diagnosestelling nieuwe GO + (studie biobank*) behandelplan opstellen	Naar aanleiding van klachten, bevindingen lichamelijk onderzoek en aanvullend bloedonderzoek wordt de diagnose Graves orbitopathie worden gesteld. In overleg met de patiënt en zn na MDO GO wordt obv klinisch beeld een behandelplan opgesteld. *Patiënt komt in aanmerking voor inclusie wetenschappelijk onderzoek en biobank (minimale dataset + inclusiecriteria)	Internist-endocrinoloog / oogarts
	5. Discordantie?	Wanneer er sprake is van discordantie tussen internist-endocrinoloog en oogarts patiënt inbrengen bij regionaal MDO GO (ook bij twijfel, laagdrempelig in te brengen).	Internist endocrinoloog / oogarts
	6. Bespreken in regionaal MDO	Bespreek conform procedure patiënt in regionaal MDO GO, zie 9A-F en 10 van de flow-chart. - overwegingen bij tweedelijns behandelingen: deze behandelingen zijn zeer sterk gebaseerd op expert opinion en afgestemd op individuele patiënt afhankelijk van evt comorbiditeit. De beslissing hier wordt altijd genomen in het MDO, waarbij oogarts, internist-endocrinoloog en immunoloog gezamenlijk een patiënt specifiek behandelplan opstellen. (opties: radiotherapie, ciclosporine, rituximab, en nieuwe therapieën die momenteel in ontwikkeling zijn).[2, 3]	MDO aanwezigen: Internist-endocrinologen / oogartsen
	7. Diagnose verworpen?	Klachten van patiënt zijn niet verdacht voor GO.	Internist-endocrinoloog / oogarts

	8 Uitstroom patiënt	Klachten van patiënt zijn niet verdacht voor GO. Patiënt wordt verwezen naar een ander traject of stroomt uit zorgproces. Patiënt retour naar: - internist-endocrinoloog voor behandeling hyperthyreoïdie - oogarts voor behandeling andere oogheelkundige pathologie - retour huisarts bij geen behandelbare problemen ogen en schildklier	Internist-endocrinoloog / oogarts
	9. Actief GO?	GO activiteit wordt vastgesteld volgens CAS-score[2] 1 Spontaneous retrobulbar pain 2 Pain on attempted upward or downward gaze 3 Redness of eyelids 4 Redness of conjunctiva 5 Swelling of caruncle or plica 6 Swelling of eyelids 7 Swelling of conjunctiva (chemosis) * Niet actief GO = CAS <3 * Actief GO = CAS ≥3 Let op CAS score kan moeilijk interpreteerbaar zijn bij gepigmenteerde huid en personen met Aziatische afkomst.	Internist-endocrinoloog / oogarts
	A. Actief mild GO	Overweeg bespreking actief mild GO in regionaal MDO GO voor optimaal behandeladvies	Internist-endocrinoloog / oogarts
	B. Actief matig-ernstig GO	Bespreek actief matig-ernstig GO in regionaal MDO GO voor optimaal behandeladvies	Internist-endocrinoloog / oogarts
	C. Actief ernstig GO	Bespreek actief ernstig GO in regionaal MDO GO voor optimaal behandeladvies	Internist-endocrinoloog / oogarts
	D. Inactief ernstig GO	Bespreek inactief ernstig GO in regionaal MDO voor optimaal behandeladvies	Internist-endocrinoloog / oogarts
	E. Inactief matig ernstig GO	Overweeg bespreking inactief matig ernstig GO in regionaal MDO GO voor optimaal behandeladvies	Internist-endocrinoloog / oogarts
	F. Inactief mild GO	MDO niet noodzakelijk	Oogarts
	10. Direct bedreigde visus	Indien sprake is van een direct bedreigde visus patiënt met spoed verwijzen naar expertise centrum Oogziekenhuis/academisch centrum	Internist-endocrinoloog / oogarts
	11. Verwijzing en behandeling Oogziekenhuis/ academisch centrum	Acute behandeling in expertise centrum ter voorkoming visus verlies.	Internist-endocrinoloog / oogarts

C. Behandeling	12. Opstellen behandelplan	In overleg met de patiënt en zn na MDO GO wordt obv klinisch beeld een behandelplan opgesteld obv geldende richtlijnen[1, 2]	Internist-endocrinoloog / oogarts
	13. Behandeling op maat expertise centrum oogziekenhuis/ academisch centrum	Afhankelijk van de ernst wordt een specifiek behandelplan opgesteld in expertisecentrum Oogziekenhuis of Erasmus MC. Behandelopties - DON, zie “C. Actief ernstig GO” - exposure keratopathie, zie “D. inactief ernstig GO”	Internist-endocrinoloog / oogarts
	14. Streven naar euthyroïdie, stoppen met roken, lubricantia zo nodig	- Behandelplan tav hyperthyreoïdie. In overleg met de patiënt wordt een behandelplan volgens de geldende richtlijn behandeling M Graves opgesteld. [1] Bij behandeling met thiamazol en subtotale thyroïdectomie zijn geen additionele effecten op GO te verwachten.[1, 2, 4] Bij behandeling met RAI kunnen oogklachten ontstaan/verergeren. In geval van afwezigheid van GO of inactieve GO is behandeling met RAI mogelijk, wel wordt aangeraden laagdrempelig (in ieder geval bij pre-existente actieve GO, ernstige hyperthyreoïdie (T3 >5 nmol/l), hoge TSH receptor antistoffen-concentraties en/of roken) steroidprofylaxe te geven, dit verlaagd het risico op ontwikkelen/verslechteren GO.[1, 2, 4, 5] In geval van actieve GO wordt RAI ip afgeraden. Wanneer het toch wordt overwogen is het advies dit te bespreken in MDO en altijd steroidprofylaxe te geven rondom RAI.[1, 2, 4] - Overweeg verwijzing huisarts/longpoli voor ondersteuning tav stoppen met roken - Lubricantia als ondersteunende therapie worden laagdrempelig gestart door de oogarts	Internist-endocrinoloog / oogarts
	A. Actief mild GO	<u>Actief mild GO</u> - Overweeg selenium (2 dd 100 mcg of 1 dd 200 mcg) gedurende 6 maanden indien GO relatief recent (<18 maanden geleden) is ontstaan.[6] - Bij ernstig verstoorde QOL overweeg bij uitzondering i.v. GC’s conform procedure “actief matig – ernstig GO” met inachtneming van risico’s behandeling methylprednisolon.[2] - Bij progressie bepalen ernst en activiteit voor verdere behandeling. [2]	Internist-endocrinoloog / oogarts

	B. Actief matig-ernstig GO	<u>Actief matig-ernstig GO</u> - iv methylprednisolon + mycofenolaat mofetil.[2, 3, 7] * Methylprednisolon, cumulatieve dosis 4.5 gram, verdeeld in 12 wekelijkse doses: 6 weken lang 1x per week 500 mg iv, daarna 6 weken lang 1x per week 250 mg iv. (cumulatieve dosis 4.5 gram) In zeer ernstige gevallen kan nog een hogere dosis methylprednisolonworden overwogen: 6 weken 1x per week 750 mg, gevolgd door 6 weken 1x per week 500 mg (cumulatieve dosis 7.5 gram) worden overwogen.[2] NB1 let op profylaxe voor PJP, ulcera en osteroporose -> co-trimoxazol, PPI, bisfosfonaat, en Ca/D3 NB2 Cumulatieve dosis maximaal 8.0 gram methylprednisolon. NB3 Voor behandeling recente virale hepatitis, leverfalen, tuberculose, ernstig hartfalen, ongecontroleerde hypertensie of diabetes en ernstige psychiatrische aandoeningen uitsluiten (voor start therapie controleren leverenzymen, hepatitis serologie, TB screen, nuchter glucose en zn echo lever). Hiervoor protocol EUGOGO gebruiken.[2] * mycofenolaat mofetil (cellcept) 2 dd 500 mg gedurende 24 weken.[7-9] Starten in de week van de eerste IV GC infusie NB1 teratogeen. Voor start uitsluiten zwangerschap en noodzaak anticonceptie gedurende gebruik tot 3mnd na staken. NB2 controle nierfunctie, leverchemie, volledig bloedbeeld voor en tijdens gebruik <u>Verdere overwegingen</u> - Aanvullende behandeling/afbouwschema met orale steroiden wordt afgeraden, mocht dit toch worden overwogen dan is het advies patiënt in te brengen in het regionaal MDO - Bij onvoldoende respons overweeg alternatieve immunotherapie, bespreek in MDO GO.[2]	Internist endocrinoloog
	C. Actief ernstig GO (DON)	<u>Actief ernstig GO (DON; dysthyroid optic neuropathy)</u> - indicatie directe verwijzing en behandeling OZR/EMC - methylprednisolon 3 dagen opeenvolgend 1dd 1g iv, schema na 1 week herhalen. Bij goed resultaat daarna methylprednisolon vervolgen volgens verkort schema actief matig-ernstig GO tot max cumulatieve dosis 8 gram.[2] - bij verslechtering/onvoldoende verbetering <2wkn is er indicatie voor urgente decompressie. [2]	Internist-endocrinoloog

	D. Inactief ernstig GO	Inactief ernstig GO (exposure keratopathie) - protectie cornea (horlogeglasverband, lubricantia, ulcus corneaprotocol). Eventueel injectie met botulinumtoxine bij ernstige bovenooglidretractie. Prismaglas indien nodig en mogelijk.[2] - bij bedreigde visus indicatie urgente orbitadecompressie.[2]	Oogarts
	E. Inactief matig ernstig GO	Inactief matig ernstig GO - Lubricantia. - Prismaglas.	Oogarts
	F. Inactief mild GO	Inactief mild GO - Lubricantia zo nodig.	Oogarts
	15. Rehabilitatie operatieve ingreep (indien noodzakelijk)	Operatieve ingreep indien noodzakelijk (decompressie, strabismuschirurgie, ooglidchirurgie), hiermee moet worden gewacht tot 6 maanden na bereiken van rustig stadium (obv CAS score en anti-TSHR antistoffen) m.u.v. patiënten met ernstig visusbedreigende GO.[2] Laagdrempelig medebeoordeling oogarts OZR ter beoordeling mogelijkheden.	Oogarts
D. Follow-up	16. Follow-up	FU minimaal 1 jaar na ingezette therapie. Patiënten met actieve GO onder controle tot inactief minimaal 1 jaar. Bij maligne GO is FU hoogfrequent en afhankelijk van beeld. Vaak is opname nodig. Bij matig ernstige, actieve GO kan het FU interval worden uitgebreid tot 6 weken Bij geringe, actieve GO kan het FU interval 6-8 weken zijn. Bij inactieve GO kan het interval 2 maanden of langer zijn, afhankelijk van beeld.[1, 2]	Internist-endocrinoloog / oogarts

*Biobanking nog niet actief

Definities conform GO guideline ETA-2016

GO severity assessment according to EUGOGO

* Mild GO

Patients whose features of GO have only a minor impact on daily life insufficient to justify immunosuppressive or surgical treatment. They usually have one or more of the following: minor lid retraction (<2 mm), mild soft-tissue involvement, exophthalmos <3 mm above normal for race and gender, no or intermittent diplopia and corneal exposure responsive to lubricants

* Moderate-to-severe GO

Patients without sight-threatening GO whose eye disease has sufficient impact on daily life to justify the risks of immunosuppression (if active) or surgical intervention (if inactive). They usually have two or more of the following: lid retraction ≥2 mm, moderate or severe soft-tissue involvement, or exophthalmos ≥3 mm above normal for race and gender, inconstant or constant diplopia

* Sight-threatening GO (very severe GO)

Patients with DON and/or corneal breakdown

GO guideline ETA-2016

Table 1. Summary of recommendations

	Recommendations		Strength of recommendation and level of evidence
1	General	We recommend a patient-focused approach to the treatment of patients with GO, which encompasses the effects of the disease and its treatment on QoL and psychosocial well-being. Use of GOQoL, a disease-specific and validated tool, is recommended in routine clinical practice and is available in several languages (www.eugogo.eu).	1, ØØOO
2	Assessment	We recommend that activity and severity of GO be assessed according to standardized criteria and GO be categorized as active or inactive and as mild, moderate to severe or sight threatening, as listed in table 2.	1, ØØØO
3	Specialized centers	We recommend that primary-care physicians, general practitioners, general internists and specialists should refer patients with GO to combined thyroid-eye clinics or specialized centers providing endocrinological and ophthalmological expertise – except for the mildest cases improving with normalizing thyroid status and local lubricants.	1, ØØOO
4	Quit smoking	We recommend that physicians urge all patients with Graves' hyperthyroidism, irrespective of the presence/absence of GO, to refrain from smoking, if necessary with the help of specialized smoking cessation programs or clinics.	1, ØØØO
5	Thyroid dysfunction	We recommend that euthyroidism be promptly restored and stably maintained in all patients with GO.	1, ØØØØ
6	Steroid prophylaxis	We recommend that oral prednisone prophylaxis, starting with a daily dose of 0.3–0.5 mg prednisone/kg body weight, be given in radioiodine-treated patients at high risk of progression or de novo development of GO. Lower-dose prednisone can be used in low-risk patients. Patients with inactive GO can safely receive radioiodine without steroid cover, as long as hypothyroidism is avoided, if other risk factors for GO progression, particularly smoking, are absent.	1, ØØØØ
7	Topical treatments	We recommend that all patients with GO be evaluated for ocular surface disease and treated extensively with nonpreserved artificial tears with osmoprotective properties at all times in the course of their disease unless corneal exposure requires the higher protection that gels or ointment can offer especially at nighttime.	1, ØØOO
8	Mild GO	We recommend that mild GO be treated with local treatments and general measures to control risk factors; if the impact of the disease on QoL outweighs risks, then immunosuppressive therapy (for active GO) or rehabilitative surgery (for inactive GO) may be justified.	1, ØØØO
9	Selenium supplementation for mild GO	We recommend that a 6-month selenium supplementation be given to patients with mild GO of relatively short duration, because it improves eye manifestations and QoL and prevents GO progression to more severe forms.	1, ØØØO
10	First-line treatment for moderate-to-severe and active GO	We recommend that high-dose intravenous GCs be considered as first-line treatment for moderate-to-severe and active GO. Intravenous GC therapy should be performed in experienced centers that can safely manage potentially serious adverse events.	1, ØØØØ

Table 1 (continued)

	Recommendations		Strength of recommendation and level of evidence
11	Cumulative dose of intravenous GCs 1	We recommend that the cumulative dose of intravenous GCs should not exceed 8.0 g and that GO patients with evidence of recent viral hepatitis, significant hepatic dysfunction, severe cardiovascular morbidity or psychiatric disorders should not be administered intravenous GCs; diabetes and hypertension should be well controlled before starting treatment.	1, ØØOO
12	Cumulative dose of intravenous GCs 2	We recommend that an intermediate-dose schedule of methylprednisolone, i.e. a starting dose of 0.5 g once weekly for 6 weeks, followed by 0.25 g once weekly for 6 weeks (4.5 g cumulative dose) in most cases of moderate-to-severe and active GO. High-dose regimens, i.e. a starting dose of 0.75 g once weekly for 6 weeks, followed by 0.5 g once weekly for 6 weeks (7.5 g cumulative dose) should be reserved for the worst cases within the moderate-to-severe spectrum.	1, ØØØØ
13	GC withdrawal	We suggest that clinicians should monitor each individual patient receiving GC therapy for response to treatment and adverse effects. When side effects outweigh benefits, clinicians should consider withdrawal of GC treatment in favor of another modality or watchful monitoring.	2, ØØOO
14	Second-line treatments for moderate-to-severe and active GO	We recommend shared decision-making as an appropriate approach to select a second-line therapy in patients with moderate-to-severe and active GO.	1, ØØOO
15	Rehabilitative surgery	We recommend that elective rehabilitative surgery be offered to patients with GO when the disease is associated with a significant impact on visual function or QoL after the disease has been inactive for at least 6 months. If more than one surgical procedure is required, orbital decompression should precede squint surgery and be followed by lid surgery. Patients should be referred to specialized centers and specialized surgeons able to tailor different possible surgeries to the specific need of the individual patient.	1, ØØOO
16	Treatment of sight-threatening GO 1	We recommend that severe corneal exposure be treated medically or by means of progressively more invasive surgeries as soon as possible in order to avoid progression to corneal breakdown. The latter should be immediately addressed surgically.	1, ØØØO
17	Treatment of sight-threatening GO 2	We recommend that DON be treated immediately with very high doses of intravenous GCs (500–1,000 mg of methylprednisolone for 3 consecutive days or on alternate days during the 1st week), and urgent orbital decompression be performed if response is absent or poor within 2 weeks. Recent-onset choroidal folds and eyeball subluxation should undergo orbital decompression as soon as possible. If DON has resolved or improved after 2 weeks, pulses of weekly intravenous methylprednisolone should be continued as described for the management of moderate-to-severe and active GO.	1, ØØØO

Aanmeldformulier regionaal MDO SchildklierNetwerk patienten met (verdenking) GO.

MDO Schildklier Netwerk GO

Datum overleg	
Naam patiënt	
Geslacht patiënt	
Geboortedatum patiënt	
Naam ziekenhuis	
Patiëntnummer	
BSN nummer	
Naam specialist	
Bespreking: nieuw of herbespreking	
Relevante voorgeschiedenis	
Diabetes Mellitus	
Anamnese	
Lich.onderzoek	
Visus	
CAS score	
Proptosis	
Keratopathie	
Diplopie	
Medicatie schildklier	
Medicatie oog	
TSH	
fT4	
T3	
antiTPO	
antiTSHR	
Beeldvorming orbita	
Beeldvorming schildklier	
Aanvullende diagnostiek	
Conclusie	
Therapie voorstel en vraagstellingen	
Advies MDO	
Aanwezigen tijdens MDO	
Indicator: resultaat MDO	
Indicator: inclusie studie	

Geadviseerde beslissingen worden gegeven op basis van aangeleverde gegevens door betreffende ziekenhuis.

Andere ziekenhuizen zijn niet verantwoordelijk voor beslissingen voortvloeiend uit onvolledige of onjuiste gegevens.

Criteria aanlevering Beeldvorming bij GO in niet expertise centra

CT

- Axiale opname < 1mm

Hieruit de volgende reconstructies

- Axiaal < 1 mm botfilter
- Coronaal 2mm botfilter
- Axiaal 2 mm weke delen filter
- Coronaal 2 mm weke delen filter

MRI

Minimum

- Axiale T1w 3 mm
- Coronale T2w 3 mm met vetsuppressie
- Coronale T1w 3 mm na Gd met vetsuppressie

Eventueel ook:

- Axiale T2w 3mm
- Axiale T1w 3mm na Gd

Minimale dataset variabelen + biobank * nog niet in gebruik

Concept Minimale Dataset G.O.

Datum oogheelkundig onderzoek
Naam behandelend oogarts
Naam behandelend internist/endocrinoloog
Naam patient
Geboortedatum
Sekse
Familieanamnese

- Graves
- G.O.
- RA
- DM
- Andere AIZ, zo ja welke

Schildklierstatus

- Onbekend
- Hypothyreood
- Euthyreood zonder medicatie
- Euthyreood met medicatie
  - Block-replace
  - Suppletie
  - Titratie
- Hyperthyreood
- Status na I-131
- Status na hemithyreoidectomie
- Recidief hyperthyreoidie

Datum aanvang M Graves
Datum aanvang G.O.
Medicatie algemeen
Medicatie oogheelkundig
Verslavingen

- Nicotine
- Aantal sigaretten/dag
- Alcohol

Type oogklachten

- Retrobulbair drukgevoel
- Pijn bij oogbewegen
- Dubbelzien
- Zwelling oogleden
- Vocht
- Vetophopingen
- Traanklachten
- Branden/jeuk
- Roodheid oogleden
- Roodheid conjunctiva
- Roodheid plica/carunkel

- Zwelling oogslijmvlies

Oogklachten
Stabiel
Progressief
Regressief

Oogheelkundig onderzoek
Visus OD sc;cc;st
Visus OS sc;cc;st
Hertel exophthalmometrie
Type exophthalmometer:
Bovenooglidretractie OD … mm OS mm
Onderooglidretractie OD …..mm OS…..mm
Lidlag on downgaze J/N

- R
- L

Lagophthalmos

- OD
- OS
- Aantal mm OD
- Aantal mm OS

Chemosis oogleden
Hyperemie oogleden
Chemosis conjunctiva
Hyperemie conjunctiva
Plica/carunkel hyperemie

Papillen

- Scherp
- Onscherp

Overige retina

- g.b.
- DRP
- Ov. pathologie, namelijk:

Othoptische metingen van ducties (abductie/adductie/elevatie/depressie) in graden

HESS schema
CAS R (uit 7):
CAS L (uit 7):

Aktiviteit:

- Niet (0/7)
- Gering (1 of 2/7)
- Matig (3 of 4/7)

- Zeer (5 tot 7/7)

Ernst GO:

- Mild
- Matig - tot - ernstig
- Ernstig
  - Compressieve GO
  - Ernstige exposure keratopathie

Werkgroep Zorgpad Graves Schildkliernetwerk

Rotterdam, September 2018

Referenties

1. *richtlijn schildklierfunctiestoornissen.* www.richtlijnendatabase.nl, 2012.
2. Bartalena, L., et al., *The 2021 European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) Clinical Practice Guidelines for the Medical Management of Graves' Orbitopathy.* Eur J Endocrinol, 2021. doi: 10.1530/EJE-21-0479. Online ahead of print.
3. Taylor, P.N., et al., *New insights into the pathogenesis and nonsurgical management of Graves orbitopathy.* Nat Rev Endocrinol, 2020. **16**(2): p. 104-116.
4. Kahaly, G.J., et al., *2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism.* Eur Thyroid J, 2018. **7**(4): p. 167-186.
5. Shiber, S., et al., *Glucocorticoid regimens for prevention of Graves' ophthalmopathy progression following radioiodine treatment: systematic review and meta-analysis.* Thyroid, 2014. **24**(10): p. 1515-23.
6. Marcocci, C., et al., *Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy.* N Engl J Med, 2011. **364**(20): p. 1920-31.
7. Lee, A.C.H., et al., *Systemic safety analysis of mycophenolate in Graves' orbitopathy.* J Endocrinol Invest, 2020. **43**(6): p. 767-777.
8. Kahaly, G.J., et al., *Mycophenolate plus methylprednisolone versus methylprednisolone alone in active, moderate-to-severe Graves' orbitopathy (MINGO): a randomised, observer-masked, multicentre trial.* Lancet Diabetes Endocrinol, 2018. **6**(4): p. 287-298.
9. Ye, X., et al., *Efficacy and safety of mycophenolate mofetil in patients with active moderate-to-severe Graves' orbitopathy.* Clin Endocrinol (Oxf), 2017. **86**(2): p. 247-255.