



LECZENIE ORBITOPATII TARCZYCOWEJ (GRAVESA) NA PODSTAWIE WYTYCZNYCH EUGOGO 2021 Z UWZGLĘDNIENIEM WARUNKÓW POLSKICH

Treatment of thyroid orbitopathy (Graves Orbitopathy)
based on EUGOGO 2021 guidelines,
with focus on Polish reality



Adam Daniel Durma¹, Anna Celina Durma², Marek Saracyn¹, Grzegorz Wiktor Kamiński¹

1. Klinika Endokrynologii i Terapii Izotopowej CSK MON WIM, Polska
2. Klinika Diabetologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Centralny Szpital Kliniczny, Polska

Streszczenie: Europejskie wytyczne leczenia orbitopatii tarczycowej zostały zaktualizowane w 2021 r., wprowadzając modyfikacje dotychczas stosowanego leczenia. Otworzyły również drogę nowym terapeutom mogącym służyć jako alternatywa standardowego postępowania. Mimo ograniczonej dostępności niektórych preparatów na terytorium Polski w artykule przedstawiono wszystkie zalecane opcje terapeutyczne, skupiając się na praktycznym aspekcie diagnostyki i leczenia. W przypadku orbitopatii tarczycowej, umiarkowanej do ciężkiej, najkorzystniejszą opcją terapeutyczną, zgodnie z obecnym stanem wiedzy, jest zastosowanie cotygodniowych pulsów z glikokortykosteroidów (4,5 g metylprednizolonu na cykl 12-tygodniowy) wraz z codziennym, doustnym przyjmowaniem mykofenolanu. Równorzędną opcją jest stosowanie wyższych dawek GKS (7,5 g metylprednizolonu na 12-tygodniowy cykl leczenia w porównaniu do dotychczas zalecanych 4,5 g). Zaktualizowano również propozycje leczenia drugiego rzutu. Schemat leczenia orbitopatii, która zagraża utratą wzroku, nie uległ istotnym zmianom.

Abstract: The European guidelines for medical management of Graves' orbitopathy (GO) were updated in 2021, introducing modifications to previous treatment methods. It also opened the way for new pharmacotherapeutics, which can be an alternative to standard treatment. Although some products are hardly available in Poland, the paper presents all recommended therapeutic options, focusing on the practical aspect of diagnosis and treatment. According to the current state of knowledge, the most beneficial therapeutic option in case of moderate-to-severe GO is weekly glucocorticoids (GCs) pulse therapy (4.5 g methylprednisolone per 12-week cycle) together with daily oral intake of mycophenolate. An equal option is the use of high-dose GCs (7.5 g of methylprednisolone per 12-week treatment cycle, compared to the 4.5 g previously recommended). Second-line treatment has also been updated. Treatment regimen of sight-threatening GO has not changed significantly.

Słowa kluczowe: orbitopatia Gravesa, orbitopatia, nadczynność tarczycy, orbitopatia tarczycowa, mykofenolan.

Key words: Graves orbitopathy, orbitopathy, hyperthyroidism, thyroid orbitopathy, mycophenolane.

DOI 10.53301/lw/150271

Praca wpłynęła do Redakcji: 18.05.2022

Zaakceptowano do druku: 20.05.2022

Autor do korespondencji:

Adam Daniel Durma

Klinika Endokrynologii i Terapii Izotopowej CSK MON
WIM, Warszawa

e-mail: adurma@wim.mil.pl

Wstęp

Europejskie wytyczne leczenia orbitopatii tarczycowej (GO) zostały zaktualizowane w 2021 r., wprowadzając modyfikacje dotychczas stosowanego leczenia. Otworzyły również drogę nowym terapeutom mogącym służyć jako alternatywa standardowego postępowania.

Mimo ograniczonej dostępności niektórych preparatów na terytorium Polski w artykule przedstawiono wszystkie zalecane opcje terapeutyczne, skupiając się na praktycznym aspekcie diagnostyki i leczenia. W przypadku orbitopatii tarczycowej, umiarkowanej do ciężkiej, najkorzystniejszą opcją terapeutyczną, zgodnie z obecnym stanem wiedzy, jest zastosowanie cotygodniowych pulsów z glikokortykosteroidów (4,5 g metylprednizolonu na cykl 12-tygodniowy) wraz z codziennym, doustnym

przyjmowaniem mykofenolanu. Równorzędną opcją jest stosowanie wyższych dawek GKS (7,5 g metylprednizolonu na 12-tygodniowy cykl leczenia w porównaniu do dotychczas zalecanych 4,5 g). Zaktualizowano również propozycje leczenia II rzutu. Schemat leczenia orbitopatii zagrażającej utratą wzroku nie uległ istotnym zmianom.

Etiologia

Orbitopatia Gravesa (*graves orbitopathy*, GO) jest autoimmunizacyjnym zapaleniem tkanek oczodołu (łącznej, tłuszczowej i mięśniowej). Jest rzadką (0,54-0,9/100.000 mężczyzn i 2,67-3,3/100.000 kobiet), aczkolwiek groźną, pozataarczycową manifestacją choroby Gravesa Basedowa. Orbitopatia, poza chorobą Gravesa Basedowa (90% wszystkich przypadków), wystąpić może również w cho-

robie Hashimoto (5%), jak również w przypadku braku objawów klinicznych zaburzeń tarczycy (5%). Przyczyną GO jest działanie kompleksów immunologicznych (głównie TRAb i IGF-1) na tkanki oczodołu, powodujących naciek limfocytów, komórek plazmatycznych, makrofagów i mastocytów z następczym uwolnieniem cytokin i czynników prozapalnych, a w konsekwencji proliferacją komórek wyżej wymienionych tkanek oczodołu i ostatecznym uszkodzeniem aparatu wzroku [1, 2].

Rozpoznanie choroby

Podstawą dobrego leczenia GO jest prawidłowe rozpoznanie choroby i skierowanie do ośrodka referencyjnego. Wspecjalizowane placówki mogą zaproponować szeroki zakres terapeutyczny, przystosowany indywidualnie do potrzeb i stanu klinicznego pacjenta. Do zadań lekarza, który jako pierwszy ma kontakt z chorym, należy przekazanie informacji o zagrożeniach, jakie wiążą się z nieleczoną chorobą (utrata wzroku), poinformowanie o kategoriycznym zakazie palenia papierosów (w tym palenia biernego!), a w przypadku stwierdzenia zaburzeń czynności tarczycy włączenie leczenia farmakologicznego (tyreostatyki). Do czynników ryzyka choroby, poza wcześniej wymienionym paleniem papierosów, należą: wcześniejsze leczenie radiojodem, wysokie miano przeciwciał przeciwtarczycowych (anty TSH-R, tj. TRAb) i hipercholesterolemia [1, 3].

Podział

Podział opiera się na aktywności klinicznej (aktywna/nieaktywna) i ciężkości przebiegu (łagodna, umiarkowana do ciężkiej, zagrażająca utratą wzroku).

- Aktywność oceniana jest za pomocą skali CAS (Tabela 1). Za aktywną chorobę uznaje się CAS \geq 3.

Tabela 1. Skala CAS.

Cecha kliniczna	Punktacja
Ból zagałkowy (spoczynkowy, spontaniczny)	1
Ból przy ruchu gałek ocznych	1
Zaczerwienienie powiek	1
Zaczerwienienie spojówek	1
Obrzęk powiek	1
Obrzęk spojówek	1
Obrzęk mięska łzowego	1

- Ciężkość przebiegu ocenia się na podstawie badania klinicznego (Tabela 2).

Tabela 2. Skala ciężkości orbitopatii.

Orbitopatia	Objawy
Łagodna	Zwykle występuje \geq 1 z następujących objawów: – niewielka retrakcja powiek (< 2 mm) – niewielkie zajęcie tkanek miękkich oczodołu – wytrzeszcz < 3 mm ponad normę odpowiednią dla rasy i płci – przemijające podwójne widzenie lub brak widzenia – zmiany rogówkowe ustępujące pod wpływem środków nawilżających
Umiarkowana do ciężkiej	Zwykle występuje \geq 1 z następujących: – retrakcja powiek \geq 2 mm pacjentów – umiarkowane lub zaawansowane zajęcie tkanek miękkich oczodołu – wytrzeszcz \geq 3 mm ponad normę odpowiednią dla rasy i płci – niestaje lub stałe podwójne widzenie
Zagrażająca utratą wzroku	Neuropatia nerwu wzrokowego i/lub uszkodzenie rogówki

Leczenie

Ogólne rekomendacje

Podstawowym sposobem leczenia, stosowanym u każdego pacjenta, jest wykluczenie czynników indukujących i zaostrzających chorobę, a także leczenie kontrolujące stężenie hormonów tarczycy. W większości przypadków farmakoterapeutykem pierwszego rzutu jest tiamazol (Metizol®/Thyrozol®) w dawce pozwalającej na utrzymanie fT4 w górnej połowie zakresu referencyjnego. Konieczne jest unikanie jatrogennej niedoczynności, która jest czynnikiem niekorzystnym rokowniczo.

Środki miejscowe (sztuczne łzy) są leczeniem objawowym i wskazanym u większości pacjentów. Nie jest zalecane stosowanie GKS dospojówkowo. Nowe wytyczne wspominają również o możliwości spania w gogłach pływakich [4], jak również iniekcjach toksyny botulinowej w okolicę dźwigacza powieki górnej [5] w przypadkach znacznego nasilenia wysuszenia się spojówek.

Łagodna GO

Oprócz wymienionych wcześniej zasad ogólnych, w fazie łagodnej stosuje się przez 6 miesięcy selen w dawce 200 ug/dz lub selenometioninę 100 ug/dz przyjmowane na czczo [6, 7].

W przypadku pogorszenia jakości życia możliwe jest zastosowanie niskiej dawki leków immunosupresyjnych przy aktywnej GO (Encorton 20-40 mg/dz w dwóch dawkach podzielonych) lub w przypadkach nieaktywnej GO (CAS < 3) – chirurgii odbarczającej oczodoł.

Umiarkowana do ciężkiej GO

Poza zasadami ogólnymi nowe zalecenia mówią o dwóch możliwych liniach leczenia [1]:

Tabela 3. Leczenie pierwszego rzutu umiarkowanej do ciężkiej orbitopatii – opcje terapeutyczne.

OPCJA 1		OPCJA 2	
0,5g metylprednizolonu co tydzień, i.v. , przez 6 tygodni + mykofenolan sodu 0,72g* dziennie p.o.		0,75g metylprednizolonu co tydzień, i.v. , przez 6 tygodni	
Odpowiedź lub częściowa odpowiedź	Brak odpowiedzi	Odpowiedź lub częściowa odpowiedź	Brak odpowiedzi
0,25g metylprednizolonu co tydzień, i.v. , przez kolejne 6 tygodni + mykofenolan sodu 0,72g dziennie p.o. przez 18 tygodni	Przejsie do leczenia II rzutu	0,5g metylprednizolonu co tydzień, i.v. , przez 6 tygodni	Przejsie do leczenia II rzutu
W przypadku odpowiedzi odstąpienie od dalszego leczenia i monitoring ambulatoryjny		W przypadku odpowiedzi odstąpienie od dalszego leczenia i monitoring ambulatoryjny	

*(0,72g mykofenolanu sodu odpowiada 1g mykofenolanu mofetylu)

- leczenie pierwszego rzutu (aktywnej orbitopatii) – do dyspozycji są dwie równoważne opcje terapeutyczne (Tabela 3):

W przypadku nieaktywnej orbitopatii – do rozważenia leczenie chirurgiczne.

Należy zwrócić uwagę na opcję 1, która jest nowością w standardach leczenia. W badaniu jednośrodkowym (Chiny) u 174 pacjentów wykazano przewagę leczenia skojarzonego metylprednizolonem i mykofenolanem, uzyskując procent remisji 79% vs. 51% (przy zastosowaniu samego metylprednizolonu) w 12. tygodniu leczenia i 91% vs. 68% w 24. tygodniu terapii [8].

W badaniach wielośrodkowych (Niemcy, Francja) potwierdzono znaczącą przewagę leczenia skojarzonego w zakresie remisji choroby (71% vs. 53% w 24. tygodniu i 67% vs. 45,5% w 36. tygodniu obserwacji) [9, 10].

Ze względu na znaczne korzyści związane ze skutecznością terapii dwulekowej, mimo braku rejestracji mykofe-

nolanu do leczenia orbitopatii Gravesa w Polsce, należy rozważyć i proponować chorym takie leczenie w ośrodkach referencyjnych. Argumentem stojącym za tym postępowaniem są, oprócz korzyści zdrowotnych, również aspekty ekonomiczne, takie jak: względnie niska cena terapii, ograniczenie potencjalnych kosztów leczenia związanych z terapią drugiego rzutu, nawrotami choroby lub obciążeniem leczeniem operacyjnym chorego i systemu.

Koszt terapii mykofenolanem na dzień 01.05.2022 r. (przy założeniu 100-proc. odpłatności leku i wyborze najtańszego leku generycznego) wynosi dla mykofenolanu sodu ok. 3,88 zł/d (ok. 116 zł/mc), a dla mykofenolanu mofetylu ok. 3,22 zł/d (ok. 97 zł/mc).

- leczenie drugiego rzutu (aktywnej orbitopatii) – wytyczne rekomendują 6 równoważnych opcji terapeutycznych, w tym: 3/6 są dostępne w Polsce, 2/6 – dostępne w Polsce w ośrodkach referencyjnych, ale niezarejestrowane do leczenia GO, a 1/6 niedostępna w Polsce.

Tabela 4. Leczenie drugiego rzutu orbitopatii tarczycowej – opcje terapeutyczne.

Dostępne w PL			Dostępne w Polsce w innych wskazaniach medycznych		Dostępne tylko w USA
0,75g metylprednizolonu co tydzień, i.v. przez 6 tygodni	Doustny prednizon/ prednizolon z cyklosporyną (7,5mg/kg/d) p.o. lub azatiopryną (1-3mg/kg/d) p.o. [11]	Radioterapia oczodołów z doustną lub dożywną ostoną glikokortykosteroidów	rituximab	tocilizumab	teprotumumab

Nowością, w porównaniu do wytycznych EUGOGO z 2016 r. jest teprotumumab, czyli przeciwciało blokujące IGF1-R w fibrocytach oczodołu [3]. W badaniach wykazywał on największy wpływ na redukcję wytrzeszczu [1].

W przypadku nieaktywnej GO stosuje się leczenie chirurgiczne (dekompresja oczodołu, zszycie powieki). Leczenie farmakologiczne w tej postaci jest nieskuteczne i niewskazane.

GO zagrażająca utratą wzroku

Podobnie jak w poprzednich przypadkach i tu stosowane są zalecenia ogólne, jednak wymagana jest pilna hospitalizacja w ośrodku referencyjnym wraz z postępowaniem przedstawionym w Tabeli 5.

Tabela 5. Leczenie zagrażającej utratą wzroku orbitopatii tarczycowej.

1. Dożylnie podanie metylprednizolonu (0,5-1,0g) w pojedynczej dawce, przez kolejne 3 dni (lub co drugi dzień).		
2. Codzienne monitorowanie stanu klinicznego pacjenta. Po tygodniu ocena wskazań do kontynuacji leczenia.		
3. A) Stopniowa poprawa		3. B) Pogorszenie stanu lub brak odpowiedzi
4. Powtórzenie czynności z pkt. 1 (Metylprednizolon 0,5-1,0g w pojedynczej dawce, przez kolejne 3 dni (lub co drugi dzień).		Pilna dekompresja chirurgiczna oczodołu (kwalifikacja po badaniach obrazowych).
5a. Odpowiedź:	5b. Odpowiedź częściowa	
Wlew dożylny 0,5g metylprednizolonu 1x w tygodniu (łączna dawka <8g/cykl).	Pilna dekompresja chirurgiczna oczodołu (kwalifikacja po badaniach obrazowych).	

Powikłania systemowej glikokortykoterapii

Konieczność stosowania dużych dawek glikokortykosteroidów w leczeniu orbitopatii może spowodować zaostnienie lub ujawnienie się chorób kardiometabolicznych. Najczęściej obserwuje się ujawnienie/pogorszenie kontroli nadciśnienia tętniczego i cukrzycy [12]. Zaburzenia takie nie są wskazaniem do zaprzestania leczenia, a jedynie wymagają – najczęściej przejściowego – leczenia lub korekty leczenia hipotensyjnego i insulinoterapii. Preferowana jest insulina podawana w modelu intensywnej insulinoterapii, a ponieważ nie udowodniono wyższości jakiegokolwiek preparatu insuliny lub jej analogu nad innymi, preparat oraz dawkę należy dobrać indywidualnie. U chorych z cukrzycą typu 2 leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi zalecane jest również okresowe leczenie insuliną w modelu intensywnej insulinoterapii [13].

Podsumowanie

Aktualizacja wytycznych przyniosła zmiany w schematach leczenia, które mogą poprawić kontrolę orbitopatii i zmniejszyć konieczność stosowania leczenia drugiego rzutu. Mimo braku dostępności niektórych leków lub braku ich rejestracji w leczeniu GO w Polsce, terapia „off label”, szczególnie mykofenolanem, powinna być zaproponowana każdemu pacjentowi. Wielośrodkowo potwierdzone bezpieczeństwo i znaczna przewaga terapeutyczna tej terapii mogą poprawić rokowanie u wielu chorych i zredukować konieczność leczenia operacyjnego lub radioterapii. Jest to korzystne nie tylko dla chorego, ale również dla całego systemu opieki zdrowotnej. Wystąpienie łagodnych powikłań (nadciśnienie, cukrzyca) jest najczęściej przejściowe i wymaga jedynie standardowego postępowania hipotensyjnego i czasowej insulinoterapii.

Piśmiennictwo

- Bartelena L, Kahaly G. J, Baldeschi 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 Aug 27; 185 (4): G43-G67, doi: 10.1530/EJE-21-0479, PMID: 34297684
- Bednarczuk T, Bar-Andziak E, Hubalewska-Dydejczyk A i wsp. Management of Graves' orbitopathy, Comments on the EUGOGO consensus statement, *Endokrynol Pol*, 2009; 60 (4): 312-330
- Wierzbowska J, Current and novel strategies for the treatment for active thyroid orbitopathy, *OphthaTherapy* in *Ophthalmology*, June 2020; 7 (2): 108-115, doi: 10.24292/01.OT.300620.4
- Vogel R, Crockett R. S, Oden N, et al. Demonstration of efficacy in the treatment of dry eye disease with 0.18% sodium hyaluronate ophthalmic solution (vismed, rejena), *American Journal of Ophthalmology*, 2010; 149 594-601, doi: 10.1016/j.ajo.2009.09.023
- Uddin J. M & Davies P. D. Treatment of upper eyelid retraction associated with thyroid eye disease with subconjunctival botulinum toxin injection, *Ophthalmology*, 2002; 109, 1183-1187, doi: 10.1016/s0161-6420(02)01041-2
- Marcocci C, Kahaly G. J, Krassas G. E, et al. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy, *New England Journal of Medicine*, 2011, 364, 1920-1931, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1012985>
- Negro R, Hegedus L, Attanasio R, et al. 2018 European Thyroid Association survey on the use of selenium supplementation in Graves' hyperthyroidism and Graves' orbitopathy, *European Thyroid Journal*, 2019; 8, 7-15, <https://doi.org/10.1159/000494837>
- Ye X, Bo X, Hu X, et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil in patients with active moderate-to-severe Graves' orbitopathy, *Clinical Endocrinology*, 2017; 86, 247-255, <https://doi.org/10.1111/cen.13170>
- Kahaly G. J, Riedl M, König 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 and Endocrinology*, 2018; 6, 287-298. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30020-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30020-2)
- Orgiazzi J, Adding the immunosuppressant mycophenolate mofetil to medium-dose infusions of methylprednisolone improves the treatment of Graves' orbitopathy, *Clinical Thyroidology*, 2018; 30, 10-14, <https://doi.org/10.1089/ct.2018;30.10-14>
- Prummel M. F, Mourits M. P, Berghout A, et al. Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy, *N Engl J Med*, 1989 Nov 16; 321 (20): 1353-9, doi: 10.1056/NEJM198911163212002. PMID: 2519530
- Feldman-Billard S, Lissak B, Kassaei R, et al. Short-term tolerance of pulse methylprednisolone therapy in patients with diabetes mellitus, *Ophthalmology*, Volume 112, Issue 3, 2005; 511-515, <https://doi.org/10.1016/j.opthta.2004.10.032>
- Araszkiewicz A, Bandurska-Stankiewicz E, Borys S, et al. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych z cukrzycą 2021. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, *Diabetologia Praktyczna*, 2021; 7 (1): 1-121