

Doporučený postup pro diagnostiku a léčbu endokrinní orbitopatie

Endokrinní orbitopatie se vyskytuje u 25-50 % pacientů s Gravesovou-Basedowovou chorobou. Asi 5-10 % případů může probíhat bez tyreoidální dysfunkce nebo ve spojení s hypothyreózou. Předpokladem efektivní léčby je správná diagnostika včetně klasifikace aktivity a závažnosti choroby. Základní podmínky léčby jsou udržení normální tyreoidální funkce, intervence směřující k zanechání kouření a u pacientů se střední až těžkou a zrak ohrožující orbitopatií odeslání do specializovaného centra. V následujících tabulkách a schématech je stručně zpracován doporučený diagnostický a léčebný postup, který vzešel z aktuálních vědeckých poznatků a konsenzu národních center, která se závažnými formami této nemoci zabývají.

AUTOŘI:

doc. MUDr. Jan Jiskra, Ph.D.,
doc. MUDr. Filip Gabalec, Ph.D.,
MUDr. Pavel Diblík, MBA,
MUDr. Jan Schovánek, Ph.D.,
MUDr. Marta Karhanová, Ph.D.,
MUDr. Markéta Macháčková, Ph.D.,
MUDr. Zdeněk Novák, CSc.,
prof. MUDr. David Karásek, Ph.D.,
prof. MUDr. Michal Kršek, CSc., MBA

Tabulka 1. Diagnostická kritéria endokrinní orbitopatie

	Klinické příznaky	Autoimunitní tyreopatie přítomná nebo v minulosti ¹	TRAK ²
Endokrinní orbitopatie přítomná	Ano	Ano	Ano
Endokrinní orbitopatie pravděpodobná	Ano	Ne	Ano
	Ano	Ano	Ne
Endokrinní orbitopatie nepravděpodobná – pátrat po jiné příčině (anamnéza, zobrazovací metody)	Ano	Ne	Ne

¹Gravesova-Basedowova nemoc nebo výjimečně chronická lymfocytární (Hashimotova) tyreoiditida

²protilátky proti TSH receptoru

TRAK: protilátky proti TSH receptoru

Tabulka 2. Skóre klinické aktivity endokrinní orbitopatie (upraveno podle EUGOGO)

• Spontánní retrobulbární bolest
• Bolest při pohybu očí různými směry
• Zarudnutí víček
• Zarudnutí spojivky
• Preseptální otok víčka
• Zánětlivý otok karunkuly
• Otok spojivky (chemóza)

Za přítomnost každého příznaku 1 bod, aktivní endokrinní orbitopatie ≥ 3 body.

EUGOGO: Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy on management of GO.

Tabulka 3. Klasifikace závažnosti endokrinní orbitopatie (upraveno podle EUGOGO)

Závažnost	Charakteristika
Lehká	Malý vliv na kvalitu života ¹ , neospravedlňující systémovou imunosupresi a/nebo chirurgickou léčbu.
	Pacienti obvykle mají alespoň jeden z následujících příznaků: <ul style="list-style-type: none"> • retrakci víčka < 2 mm • mírné postižení měkkých tkání (zarudnutí a otok) • exoftalmus < 3 mm nad horní limit² nebo stranovou asymetrii < 3 mm • žádnou či intermitentní³ binokulární diplopii • postižení rohovky dobře kontrolované lubrikanty
Střední až těžká	Významný vliv na kvalitu života ¹ , který odůvodňuje imunosupresivní léčbu u aktivní a korekční chirurgickou léčbu u neaktivní orbitopatie.
	Pacienti obvykle mají alespoň dva z následujících příznaků: <ul style="list-style-type: none"> • retrakci víčka ≥ 2 mm • střední až těžké postižení měkkých tkání (zarudnutí a otok) • exoftalmus ≥ 3 mm nad horní limit² nebo stranovou asymetrii ≥ 3 mm • nekonstantní či konstantní³ binokulární diplopii
Zrak ohrožující	Komprese optického nervu (dystyreózní neuropatie optického nervu), nebo poškození rohovky nedostatečně kontrolované lubrikanty, nebo těžké kongestivní formy provázené sekundárním glaukomem, nebo (sub)luxace bulbu

¹viz dotazník kvality života

²horní limit je závislý na pohlaví a rase; běloši: ženy 19 mm a muži 21 mm, afroameričané: ženy 23 mm a muži 24 mm, asiati: ženy 16 mm a muži 17 mm (Thajci) nebo 18,6 mm (Číňani); pro střední až závažnou formu také svědčí stranová asymetrie a změna v čase o ≥3 mm

³intermitentní diplopie: přítomná jen po zátěži očí; nekonstantní diplopie: přítomná jen v některém pohledovém směru; konstantní diplopie: přítomná i v primárním postavení očí

EUGOGO: Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy on management of GO.

Tabulka 4. Oční vyšetření pacienta s endokrinní orbitopatií

Terénní oftalmologická ambulance
• Zhodnocení symptomů (příznaky syndromu suchého oka, dvojitě vidění, bolest za očima, bolest při pohybu očí)
• Korigovaná zraková ostrost do dálky i blízka
• Zornicové reakce (vyloučení přítomnosti RAPD - relativní aferentní pupilární deficit)
• Vyšetření předního a zadního očního segmentu včetně zhodnocení přítomnosti zánětlivých příznaků a kongesce
• Nitrooční tlak (aplanační tonometrie)
• Kvantifikace exoftalmu (Hertelův exoftalmometr)
• Postavení očí, motilita očí
• Vyšetření zorného pole pomocí statické perimetrie
• Zhodnocení barvocitu (při podezření na útlak zrakového nervu)
• Fotodokumentace

Tabulka 4 - pokračování

Oftalmologická ambulance ve specializovaném centru
Kromě předchozího navíc:
• Vyšetření syndromu suchého oka (Schirmerův test, break-up time test)
• Postavení víček (změření retrakce víček/velikosti oční štěrbin - lagoftalmus)
• Postavení očí (zhodnocení pomocí prizmat v primárním postavení případně v dalších pohledových směrech)
• Motilita bulbů (Hessovo plátno, fotodokumentace kompenzačního postavení hlavy)
• Optická koherenční tomografie (OCT) (ke sledování zrakového nervu a makuly)

Tabulka 5. Doporučení pro odeslání pacienta s endokrinní orbitopatií do specializovaného centra (viz tabulka 6)

Klasifikace	Kompetence	Charakteristika
Lehká endokrinní orbitopatie aktivní i neaktivní	Pacient zůstává v péči terénního endokrinologa	Postižení rohovky žádné nebo dobře kontrolované očními lubrikanty Nejsou známky komprese zrakového nervu (zhoršení zrakové ostrosti či barvocitu) Mírné příznaky: • lagoftalmus <2 mm • mírné postižení měkkých tkání • protruze <3 mm • diplopie žádná nebo intermitentní ² • žádný nebo malý vliv na kvalitu života
Středně těžká až těžká endokrinní orbitopatie	Vyšetření/konzultace ve specializovaném centru: • do 6 týdnů u aktivní endokrinní orbitopatie • do 12 týdnů u neaktivní endokrinní orbitopatie	Postižení rohovky žádné nebo dobře kontrolované očními lubrikanty Nejsou známky komprese zrakového nervu (zhoršení zrakové ostrosti či barvocitu) Alespoň 1 z příznaků: • lagoftalmus ≥2 mm • střední až těžké postižení měkkých tkání • protruze ≥3 mm • nekonstantní nebo konstantní diplopie ² • významný vliv na kvalitu života
Zrak ohrožující endokrinní orbitopatie	Vyšetření/konzultace ve specializovaném centru: • do 24 hodin u ohrožení/postižení rohovky • do 1 týdne při kompresi zrakového nervu nebo (sub)luxaci bulbu	Alespoň jeden z příznaků: • známky komprese zrakového nervu: - zhoršení zrakové ostrosti - porucha zorného pole - event. porucha barevného vidění - edém papily při očním vyšetření • ohrožení/postižení rohovky: - viditelné poškození, vředy - lagoftalmus, při kterém je stále viditelná rohovka - nepřítomnost Bellova fenoménu • (sub)luxace bulbu

Tabulka 6. Seznam specializovaných center pro management endokrinní orbitopatie

<p>Všeobecná fakultní nemocnice, Praha <i>III. interní klinika (doc. MUDr. Jan Jiskra, Ph.D.)</i> <i>Oční klinika (MUDr. Pavel Diblík, MBA)</i></p>
<p>Endokrinologický ústav, Praha <i>MUDr. Zdeněk Novák, CSc.</i></p>
<p>FN Motol, Praha <i>Klinika nukleární medicíny a endokrinologie (MUDr. Pavel Racek)</i></p>
<p>FN Hradec Králové <i>IV. interní hematologická klinika (doc. MUDr. Filip Gabalec, Ph.D.)</i> <i>Oční klinika (MUDr. Markéta Macháčková, Ph.D.)</i></p>
<p>FN Olomouc <i>III. interní klinika - nefrologická, revmatologická a endokrinologická (prof. MUDr. David Karásek, Ph.D., MUDr. Jan Schovánek, Ph.D.)</i> <i>Oční klinika (MUDr. Marta Karhanová, Ph.D.)</i></p>
<p>FN Plzeň <i>I. interní klinika (MUDr. Michal Krčma, Ph.D.)</i> <i>Oční klinika (MUDr. Zdeněk Kasl, Ph.D.)</i></p>
<p>FN Ostrava <i>Oční klinika (MUDr. Jan Němčanský, Ph.D., MBA, MUDr. Adam Kopecký, Ph.D.)</i></p>
<p>FN Brno <i>Interní gastroenterologická klinika, endokrinologická ambulance (MUDr. Karel Starý)</i></p>
<p>Liberec <i>MUDr. Věra Kavánová - EndoKa s.r.o.</i> <i>Oční oddělení Krajské nemocnice Liberec (MUDr. Kateřina Kuchařová)</i></p>

Tabulka 7. Strategie léčby Gravesovy-Basedowovy tyreotoxikózy u pacienta s endokrinní orbitopatií

Terapie	Výhody	Nevýhody	Kontraindikace
Snaha o dosažení remise tyreostatiky (methimazole) ¹	40-60 % pravděpodobnost remise s vyhasnutím autoimunitního procesu a poklesem TRAK V případě remise většinou není nutná substituce Žádná operační rizika	Riziko relapsu 40-60 % U žen nutnost používat účinnou antikoncepci během léčby tyreostatiky	Jde o relaps Gravesovy-Basedowovy choroby Nemožnost udržet stabilní normální tyreoidální funkci (opakované kolísání tyreoidální funkce z hyperdo hypothyreózy a naopak)
Radiojod ¹³¹ I	Žádná operační rizika Minimální zátěž pro pacienta Lze podat ambulantně Nízké náklady	Riziko zhoršení endokrinní orbitopatie (10-15%) Někdy nutné opakovat (10-15%) Zvýšení TRAK po terapii Většinou doživotní substituce	Střední až těžká a zrak ohrožující endokrinní orbitopatie ² Gravidita a kojení
Totální tyreoidektomie	Žádné riziko relapsu Vyhasnutí autoimunitního procesu s poklesem TRAK	Doživotní substituce Operační komplikace 2-5%, závažné a trvalé 0,5 % Delší rekonvalescence Nejvyšší náklady Jízva	Komorbidity nedovolují bezpečný chirurgický výkon

¹Pokud je snaha o dosažení dlouhodobé remise tyreostatiky, doporučuje se před ukončením farmakoterapie vyšetřit protilátky TRAK a pokud nedošlo k jejich negativizaci, pokračovat v terapii malými dávkami dalších 12-18 měsíců.

²Léčba ¹³¹I není doporučena u pacientů se středně těžkou až těžkou, nebo zrak ohrožující endokrinní orbitopatie. U lehké aktivní endokrinní orbitopatie lze v individuálních případech radiojód ¹³¹I použít a zajistit terapii preventivně glukokortikoidy, především u kuřáků (0,3-0,5 mg/kg prednisonu 1-3 dny po aplikaci radiojodu ¹³¹I na 4 týdny, pak postupné vysazení během 1-2 měsíců). Zajištění tyreoidektomie glukokortikoidy se rutinně nedoporučuje.

TRAK: protilátky proti TSH receptoru

Tabulka 8. Indikace k vyšetření orbit zobrazovací metodou

- Podezření na jinou etiologii exoftalmu (či dalších příznaků), než endokrinní orbitopatie
- Pochybnosti o závažnosti/aktivitě a tudíž o účelnosti systémové imunosupresivní léčby
- Monitorace efektu systémové imunosupresivní léčby
- Podezření na relaps (reaktivaci) endokrinní orbitopatie

Pokud je klinický obraz jasný a o event. systémové imunosupresivní léčbě lze rozhodnout z klinického obrazu, není před tím vyšetření zobrazovací metodou nezbytné a dá se event. doplnit později

Tabulka 9. Zobrazovací metody u endokrinní orbitopatie

	Výhody	Nevýhody	Obvyklé indikace
UZ orbit (okohybných svalů) ¹ Viz obrázky 1-5	Rychlé, levné, dobře zobrazí zánětlivou aktivitu na okohybných svalech Není radiační zátěž	Vyžaduje značnou zkušenost vyšetřujícího, proto není mimo centra běžně dostupné Špatná standardizace vyšetření Velká inter-perzonální variabilita hodnocení. Zobrazí pouze přední 2/3 orbity Obtížné zobrazení vertikálních okohybných svalů (hlavně dolního přímého) Neumí vyloučit jinou etiologii orbitopatie/exoftalmu ²	Zhodnocení zánětlivé aktivity okohybných svalů, pokud z klinického obrazu nelze jednoznačně rozhodnout o indikaci k systémové imunosupresi Zhodnocení vyhasnutí zánětlivé aktivity na okohybných svalech před oftalmochirurgickým výkonem Monitorace efektu léčby
Nativní CT orbit a hlavy	Levné, dostupné a rychlé Dobře zobrazí okolní kostní struktury	Radiační zátěž (není vhodné u dětí a pro sledování ani u dospělých pacientů) Jiná etiologie orbitopatie/exoftalmu ² než tyreoidální nemusí být na nativním CT vždy objasněna	U klinického podezření na kompresi optického nervu, kdy může pomoci v rozhodování o chirurgické dekompresi (současně zhodnocení kostní struktury před chirurgickou dekompresí) Zhodnocení šíře okohybných svalů, není-li dostupný UZ Podezření na jinou etiologii orbitopatie/exoftalmu ² , není-li dostupná MR
MR orbit a hlavy	Lépe zobrazí měkké struktury Oproti CT lépe zobrazí aktivitu ve svalech Není radiační zátěž	Variabilní dostupnost, nákladnější, delší objednací lhůty, delší čas vyšetření	K vyloučení jiné etiologie orbitopatie/exoftalmu ² než tyreoidální Sledování, když nestačí klinické kontroly a UZ, nebo není UZ dostupný

UZ: ultrazvuk, CT: počítačová tomografie, MR: magnetická rezonance

¹Provádí většinou endokrinolog nebo oftalmolog

²U atypického klinického obrazu, nepřítomnosti protilátek TRAK a při výrazně asymetrickém postižení je potřeba vyloučit jiné onemocnění nebo expanzi retrobulbárně či v CNS (např. meningiom či lymfom očníce, zánětlivý pseudotumor očníce nebo myositida, karotidokavernózní píštěl, cévní malformace/aneurysma, tumor CNS).

TRAK: protilátky proti TSH receptoru; CNS: centrální nervový systém

Tabulka 10. Normativní hodnoty šíře okohybných svalů dle Byrne et al. (1991)¹

Komplex musculus rectus superior/levator palpebrae	3,9-6,8 mm
Musculus rectus lateralis	2,2-3,8 mm
Musculus rectus inferior	1,6-3,6 mm
Musculus rectus medialis	2,3-4,7 mm

¹normy se v publikované literatuře značně liší

Tabulka 11: Terapie lehké aktivní a neaktivní endokrinní orbitopatie v terénní ambulanci

Základní opatření	Lokální léčba	Specifická systémová léčba	
		Aktivní endokrinní orbitopatie	Neaktivní endokrinní orbitopatie
Kontrola stabilní tyreoidální funkce a snaha dosáhnout trvalé remise Graves-Basedowovy choroby (viz tabulka 7) Intervence směřující k zanechání kouření Při zhoršení odeslání do specializovaného centra	Oční lubrikanty bez konzervačních látek (kapky přes den - pravidelně, mast nebo gel na noc)	Zvážit selen 2x denně 100 ug p.o. po dobu 6 měsíců, dále dle efektu	Zvážit pentoxyphyllin 1200 mg denně p.o. po dobu 3-6 měsíců (nejsou k dispozici randomizované studie, v této indikaci nemá v ČR lék úhradu)

p.o.: perorální podání

Tabulka 12. Doporučení pro terapii intravenózními glukokortikoidy

<ul style="list-style-type: none"> • K aplikaci jednotlivých pulzů doporučujeme navázat spolupráci s jednotlivými interními stacionáři/ambulancemi v regionu (rozpis pulzů s jednoznačnými instrukcemi provede indikující endokrinolog/oftalmolog). Pokud je terapie delegována, je kontrola u ošetřujícího endokrinologa/oftalmologa vhodná nejpozději za 6 týdnů, kdy je zhodnocen efektu léčby a rozhodnuto o jejím pokračování • Vyšetření před zahájením a v průběhu léčby: <ul style="list-style-type: none"> - krevní tlak, puls, jaterní testy a lačná glykémie před a 1x za 2 týdny průběhu terapie - zhodnocení přítomnosti kardiovaskulárních chorob, cukrovky, jaterních poruch, tromboembolické nemoci, vředů žaludku a duodena, osteoporózy, psychiatrických onemocnění a glaukomu (zvážit „risk/benefit“) • Nepřekračovat kumulativní dávku 8 g methylprednisolonu, nepodávat dávky vyšší než 0,5 g po sobě následující dny s výjimkou zrak ohrožující endokrinní orbitopatie • Použití perorálních kortikoidů mezi infúzemi není evidence based, je ale vhodné, pokud je doba mezi infúzemi delší než 2 týdny • V průběhu léčby podávat suplementaci draslíku a vitamin D (800-1200 IU denně). Inhibitory protonové pumpy nepodávat paušálně, ale zvážit u rizikových pacientů. Podávají-li se mezi pulzy p.o. kortikoidy v dávce \geq 20 mg prednisonu denně déle než měsíc, pak v přítomnosti jiného imunosupresivního faktoru zvážit prevenci infekce (trimethoprim/sulfamethoxazol 80/400 mg 1x denně nebo 160/800 mg 3x týdně). U perorálních kortikoidů při dávce prednisonu \geq 5mg denně déle než 3 měsíce vyšetřit kostní denzitu, event. kostní markery a léčit případnou osteoporózu/osteopénii.
<p>Schématu středně těžkou až těžkou endokrinní orbitopatii:</p> <p>Standardní protokol pro ambulantní podání:</p> <p>0,5 g methylprednisolonu 1x týdně 6 týdnů (není-li efekt, pak zvážit ukončení léčby), je-li efekt, pak 0,25 g 1x týdně 6 týdnů (kumulativní dávka 4,5 g). Rychlost infúze: 2 hodiny, maximální jednotlivá dávka: 0,75 g, maximální kumulativní dávka: 8 g.</p> <p>Modifikace s ohledem na závažnost endokrinní orbitopatie a komorbidity:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nižší dávky: 6x 0,25 g + 6x 0,125 g (kumulativní dávka 2,25 g) - vyšší dávky: 6x 0,75 g + 6x 0,5 g (kumulativní dávka 7,5 g)

p.o.: perorální podání

Příklady protokolů pro podání za krátké hospitalizace:

0,5g methylprednisolonu denně 2 dny po sobě, 3 cykly s odstupem 2 týdnů (není-li efekt, zvážít ukončení léčby), je-li efekt, tak dále 0,25g denně 2 dny po sobě, 3 cykly s odstupem 2 týdnů (kumulativní dávka 4,5g)
 0,5g methylprednisolonu denně 3 dny po sobě nebo ob den, 2-5 cyklů s odstupem 3-4 týdnů dle efektu (kumulativní dávka 3,0-7,5g)

Schéma pro zrak ohrožující endokrinní orbitopatii:

0,5-1,0g methylprednisolonu 3 dny po sobě nebo ob den, lze opakovat následující týden a pokud během 2 týdnů není odpověď je na místě chirurgická dekomprese

Tabulka 13. Terapie neaktivní, minimálně středně těžké endokrinní orbitopatie ve specializovaném centru (nechirurgické postupy)

Suché oko	Oční lubrikanty bez konzervačních látek (kapky přes den - pravidelně, mast nebo gel na noc)
Lagoftalmus	vlhká komůrka nebo zalepování víček na noc, event. tarzorrhafie
Diplopie	Okluse jednoho oka nebo brýlové sklo (vhodná semitransparentní fólie), prizmatická fólie nebo prizmatická skla

Tabulka 14. Oftalmochirurgické výkony ve specializovaném centru

Časování	Typ	Indikace	Kompetence
<i>A) Urgentní</i>	Transnazální endoskopická dekomprese očníce	Porucha centrálního a/nebo periferního vidění v důsledku přetlaku v očnici, která nereagovala na terapii i.v. glukokortikoidy	ORL pracoviště dle místních podmínek
	Výkony k ochranně (léčbě) exponované rohovky		
	Tarzorafie (při velkém přetlaku nemusí být proveditelná)	Lagoftalmus a poškození rohovky při maximální konzervativní terapii	Oftalmochirurgie
	Transplantace amniové membrány	Na konzervativní léčbu nereagující defekty rohovky	Specializované oftalmochirurgické centrum
<i>B) Neurgentní (nejdříve půl roku po úplné stabilizaci choroby a autoimunitního procesu, často déle)</i>	Operace strabismu	Stabilizovaná diplopie při pohledu přímo a při pohledu dolů a obtěžující kompenzační držení hlavy. Diplopie v ostatních pohledových směrech je indikací relativní (řeší se individuálně)	Specializované oftalmochirurgické centrum
	Tenotomie levátoru horního víčka a/nebo analogický výkon na dolním víčku	Retrakce horního nebo dolního víčka, která je příčinou lagoftalmu a vysychání oka s ohrožením rohovky	Specializované oftalmochirurgické centrum
	Zevní tarzorafie	Absolutní indikace: - spontánní subluxace či luxace bulbu Relativní indikace: - široká štěrbina, lagoftalmus, suché oko (Cave: omezuje zorné pole)	Oftalmochirurgie Plastická chirurgie
	Blefaroplastika	Přetrvávající chronické otoky víček po úplné stabilizaci choroby	Oftalmochirurgie Plastická chirurgie
	Kosmetická dekomprese	Protruze (zcela výjimečně při selhání ostatních možností léčby, riziko navození diplopie)	V ČR se provádí zcela výjimečně

Tabulka 15. Možnosti terapie druhé a třetí linie u aktivní střední až těžké endokrinní orbitopatie ve specializovaném centru

Léčba 2. linie

- **Zevní radioterapie (viz tabulka 17)**
- **Rituximab (anti-CD20)**
 - dvě randomizované kontrolované nezaslepené studie:
 - » větší pokles CAS, zlepšení motility očí a zlepšení kvality života po rituximabu (N=31) oproti GK (Salvi et al. 2015)
 - » rituximab nebyl efektivnější oproti placebo a dokonce se u dvou pacientů vyvinula po rituximabu DON (Stan et al. 2015)
 - » kazuistiky a menší studie ukázaly zlepšení i zhoršení a rozvoj DON i po malé dávce rituximabu
- **Mycofenolát mofetil**
 - větší pokles CAS a méně nežádoucích účinků oproti GK v jedné randomizované kontrolované studii na 174 pacientech (Ye et al. 2017)
- **Mycofenolát sodium**
 - lepší terapeutická odpověď po 24 týdnech při kombinaci s GK než GK samotné v 1 randomizované kontrolované studii na 164 pacientech (Kahaly et al. 2018)
- **Ciclosporin**
 - lepší efektivita v kombinaci s GK oproti samotným GK ve dvou randomizovaných nezaslepených studiích (Kahaly et al. 1986, Prummel et al. 1989)
 - na dávce závislé nežádoucí účinky: jaterní a renální toxicita, hyperplazie gingivy

Léčba 3. linie (experimentální léčba)

- **Teprotumumab (antagonista IGF-1 receptoru)**
 - lepší efektivita oproti placebo v redukci proptózy a CAS v jedné randomizované dvojitě zaslepené studii (Smith et al. 2017)
- **Azathioprin, analoga somatostatinu, ciamexone, etanercept, PPAR-gamma ligandy**
 - nejsou klinické studie, nebo klinické studie vědecky neprokázaly efekt, marginální význam (Dickinson et al. 2004, Paridaens et al. 2005, Bahn et al. 2010)
- **Intravenózní imunoglobuliny**
 - nevýhodou oproti GK je vysoká cena a potenciální alergické reakce při srovnatelném efektu (Antonelli et al. 1992)
- **Periokulární injekce triamcinolon acetátu**
 - zlepšila diplopii a prosáknutí okohybných svalů ve dvou randomizovaných studiích (Alkawas et al. 2010, Ebner et al. 2004), v ČR se nepoužívá
- **Subkonjunktivální injekce triamcinolon acetátu**
 - snížila otok a retrakci víčka, provázeno nežádoucím přechodným vzestup intraokulárního tlaku (Lee et al. 2013), v ČR se nepoužívá
- **Cyclophosphamid**
 - riziko nežádoucích účinků, použití u endokrinní orbitopatie není podloženo vědeckými důkazy a není součástí standardního postupu

GK: glukokortikoidy, CAS: skóre klinické aktivity, DON: dystyreózní neuropatie optického nervu

Tabulka 16. Léčba rituximabem, mycophenolatem a ciclosporinem

	Rituximab	Mycophenolat	Ciclosporin
Výhody, použití	Ovlivňuje zejména aktivitu onemocnění Nejúčinnější je u nemocných s krátkou dobou trvání endokrinní orbitopatie, u mladších jedinců a u jedinců s nižším titrem protilátek TRAK Použití při selhání GK	Perorální podání v tabletách Méně NÚ oproti GK (4,6 % vs. 25-55 %) Zvažovat při selhání a/nebo intoleranci nebo relativní kontraindikaci GK i jako monoterapii	Použití při intoleranci vyšších dávek GK anebo jejich malém efektu. Není preskripční/indikační omezení
Nevýhody	Off label terapie (nutno hlásit na SÚKL, mít podepsaný informovaný souhlas) Preskripční omezení: onkolog, hematolog, revmatolog Úhrada po schválení revizním lékařem na paragraf 16 Sporný efekt na závažnost endokrinní orbitopatie (proptózu očních bulbů, šířku oční štěrbin, nebo mobilitu očí)	Off label terapie (nutno hlásit na SÚKL, mít podepsaný informovaný souhlas) Indikační omezení: profylaxe rejekce štěpu Úhrada po schválení revizním lékařem na paragraf 16 Pomalejší nástup účinku Data pouze ze 2 randomizovaných studií	Možný výskyt závažných NÚ závislých na dávce. Nutnost dlouhodobého podávání. Nutnost monitorace hladin a úprava dávek.
Nejčastější nežádoucí účinky	Transitorní „infúzní“ reakce (horečka, zimnice, ztuhlost) u 10 %-30 % jedinců většinou po první aplikaci (její intenzita při opakované léčbě klesá) Infekce (při krátkodobém podání menších dávek je riziko infekce nižší než u hematologických a revmatologických indikací)	Hepatopatie, útlum kostní dřeně, infekce (v dávkách podávaných v indikaci endokrinní orbitopatie byly vzácné a méně časté oproti GK)	Jaterní a renální toxicita, hyperplazie gingivy, zvýšení krevního tlaku, infekce
Kontraindikace	Hrozící DON, přecitlivělost na složky přípravku, aktivní infekce, závažný útlum imunitního systému, srdeční selhání (NYHA IV) nebo jiná závažná léčbou nekompensovaná srdeční onemocnění	Těhotenství	Alergie na složky přípravku. Kombinace s přípravky s třezalkou tečkovanou, kombinace s látkami, jež jsou substráty efluxního transportního systému P-glykoproteinu nebo transportních proteinů organických aniontů (OATP), jako je bosentan, dabigatran-etexilát a aliskiren.
Způsob podávání	Jednorázové podání: 500 mg i.v. 100 mg i.v. ¹ Krátkodobé opakované podání: 100 mg i.v. 2-4x á 1-2 týdny 1000 mg i.v. 2x á 2 týdny ² Premedikace: paracetamol 1000 mg p.o. bisulepin 1 mg i.v. hydrocortison 100 mg i.v. (event. methylprednisolon 20 mg i.v.)	Mycophenolat mofetil 500 mg 2x denně p.o. 6 měsíců Mycophenolat sodium 360 mg 2x denně p.o. 6 měsíců	3 mg/kg/den za monitorace hladin (doporučené terapeutické rozmezí 100-200 ug/l)

¹v jedné studii byl menší efekt než u vyšších dávek

²efekt byl srovnatelný s jednorázovým podáním 500 mg i.v. či opakovaným podáním 100 mg i.v.

Pozn. podání menší dávky rituximabu je ekonomicky výhodnější a dá se předpokládat i nižší výskyt nežádoucích účinků léčby. Nicméně riziko DON je popisováno i po aplikaci malé dávky rituximabu (100 mg i.v.); TRAK: protilátky proti TSH receptoru; DON: dystyreózní neuropatie optického nervu; GK: glukokortikoidy; SÚKL: Státní ústav pro kontrolu léčiv, p.o.: perorální podání; i.v.: intravenózní podání; TRAK: protilátky proti TSH receptoru

Tabulka 17. Zevní radioterapie u endokrinní orbitopatie

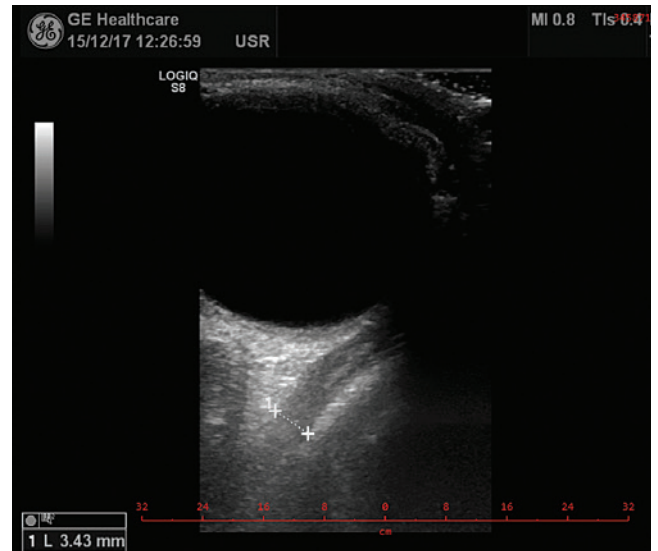
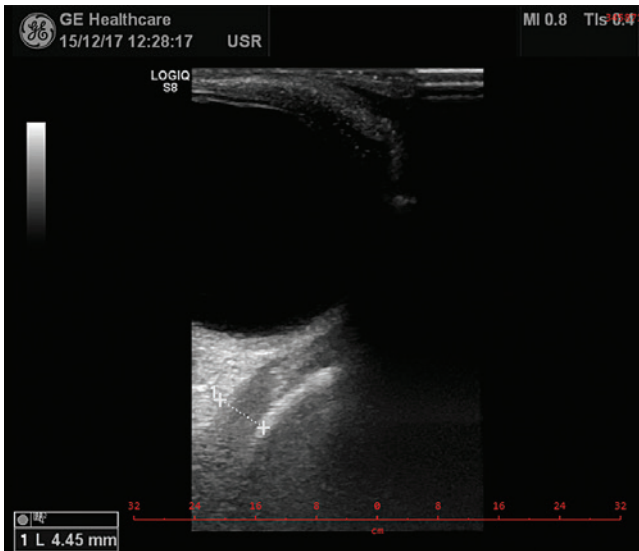
- Kontraindikace u zrak ohrožující endokrinní orbitopatie z důvodu delšího nástupu účinku
- Výjimečně jako doplňková léčba k intravenózním GK či chirurgické dekompresi
- Může mít dobrý efekt u střední/těžké aktivní endokrinní orbitopatie s diplopií a sníženou motilitou bulbů (Mourits et al. 2000, Prummel et al. 2004)
- Kombinovaná léčba GK s radioterapií může být efektivnější než každá z terapií samotná (Marcocci et al. 1991), randomizované studie ale nejsou k dispozici
- Možnosti:
 - Frakcionovaná zevní radioterapie
 - » kumulativní dávka 10 Gy v 1-2 týdenních intervalech (Kahaly et al. 2000)
 - » kontraindikace: gravidita a kojení, diabetická retinopatie, těžká nekontrolovaná arteriální hypertenze, relativní kontraindikace je věk <35 let
 - Ozáření Leksellovým gama nožem
 - » 1 studie s 5 pacienty ukázala dobrý efekt postižení měkkých tkání (Antico et al. 2005)
 - » výhody: menší rizika nežádoucího ozáření rohovky a optického nervu, terapie většinou jednorázová
 - » kontraindikace: věk <18 let, gravidita a kojení, diabetická retinopatie, těžká nekontrolovaná arteriální hypertenze

GK: glukokortikoidy

Obrázek 1B a 1B.

Normální UZ obraz okohybných svalů

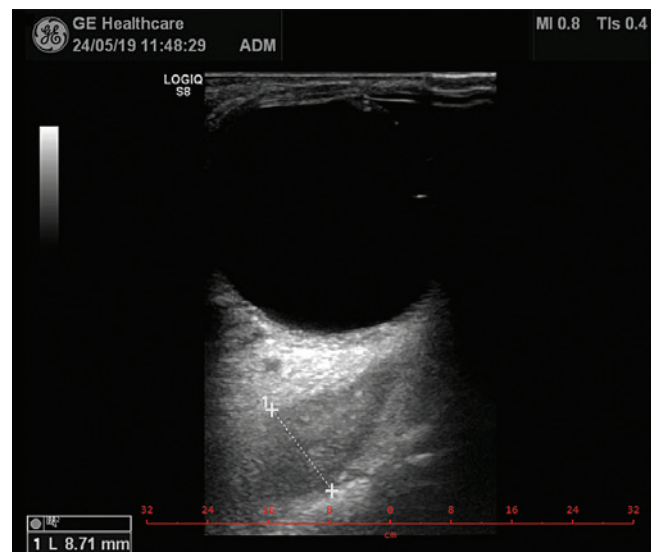
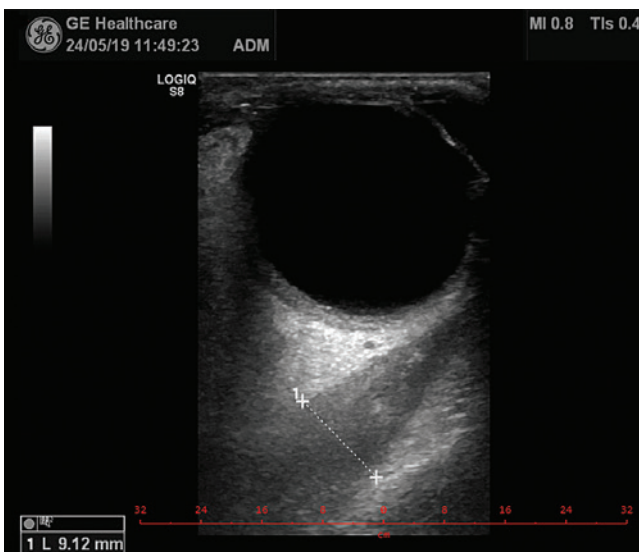
Svaly jsou hypoechogenní, štíhlé, dobře ohraničené, symetrické na obou stranách



Obrázek 2A a 2B.

Ultrazvukový obraz aktivní myopatie okohybných svalů

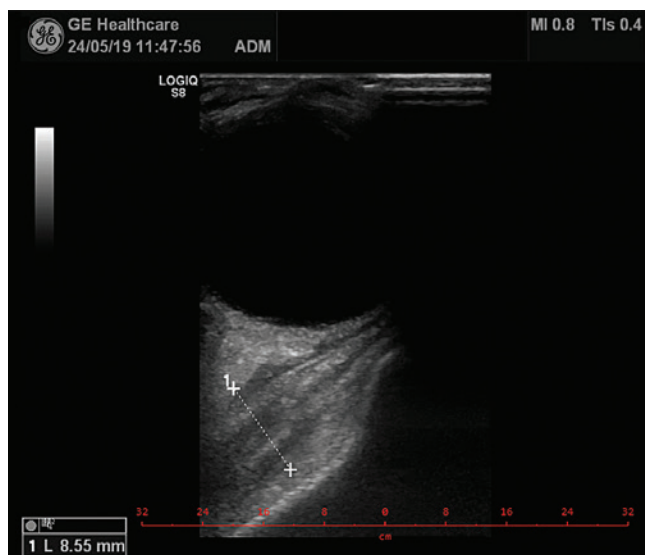
Svaly jsou hypoechogenní, rozšířené s maximem v jejich střední a zadní třetině, zatímco úpony svalů na bulbus zůstávají nepostiženy, dobře odlišitelné od okolních struktur, mohou mít neostré ohraničení, stranová asymetrie šířky svalů (rozdíl $>0,5$ mm v maximální šířce svalu mezi stejnými svaly obou orbit)



Obrázek 3.

Ultrazukový obraz přechodu aktivní myopatie do fibrotizace svalu

Svaly jsou rozšířené, místy iso- až hyperechogenní a místy ještě hypoechogenní



Obrázek 4A a 4B.

Ultrazukový obraz neaktivní myopatie s fibrotizací svalu

Svaly iso- až hyperechogenní, často obtížně odlišitelné od okolních struktur, rozšířené či nerozšířené

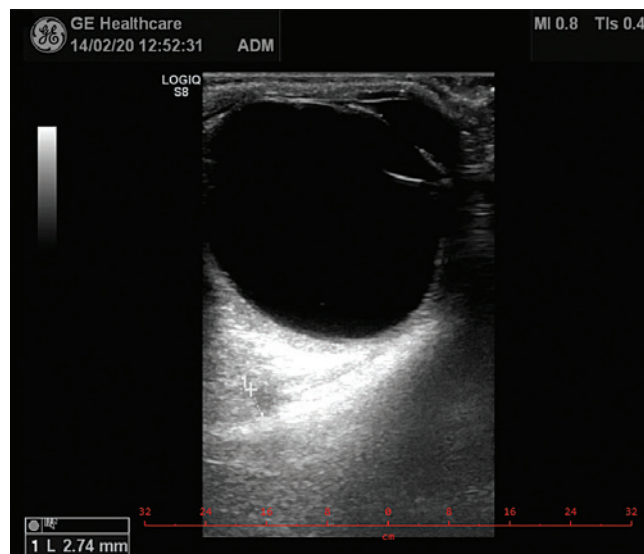
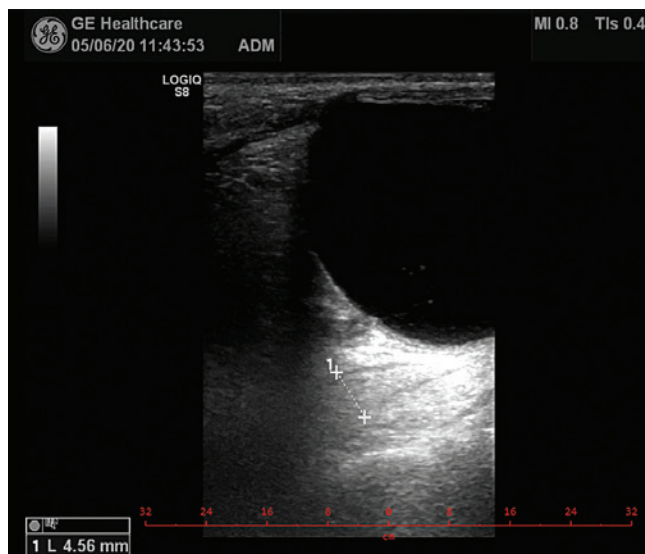
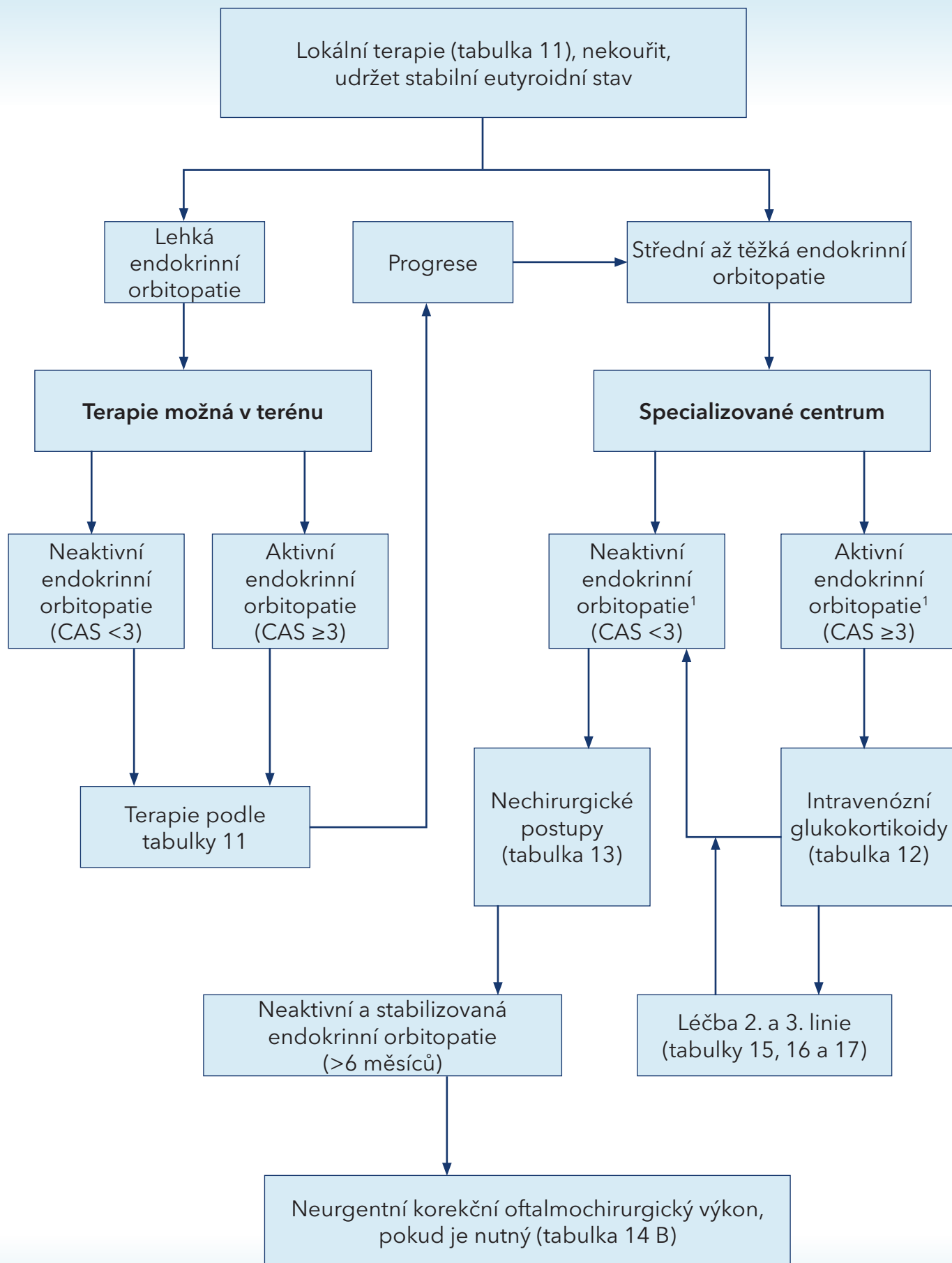
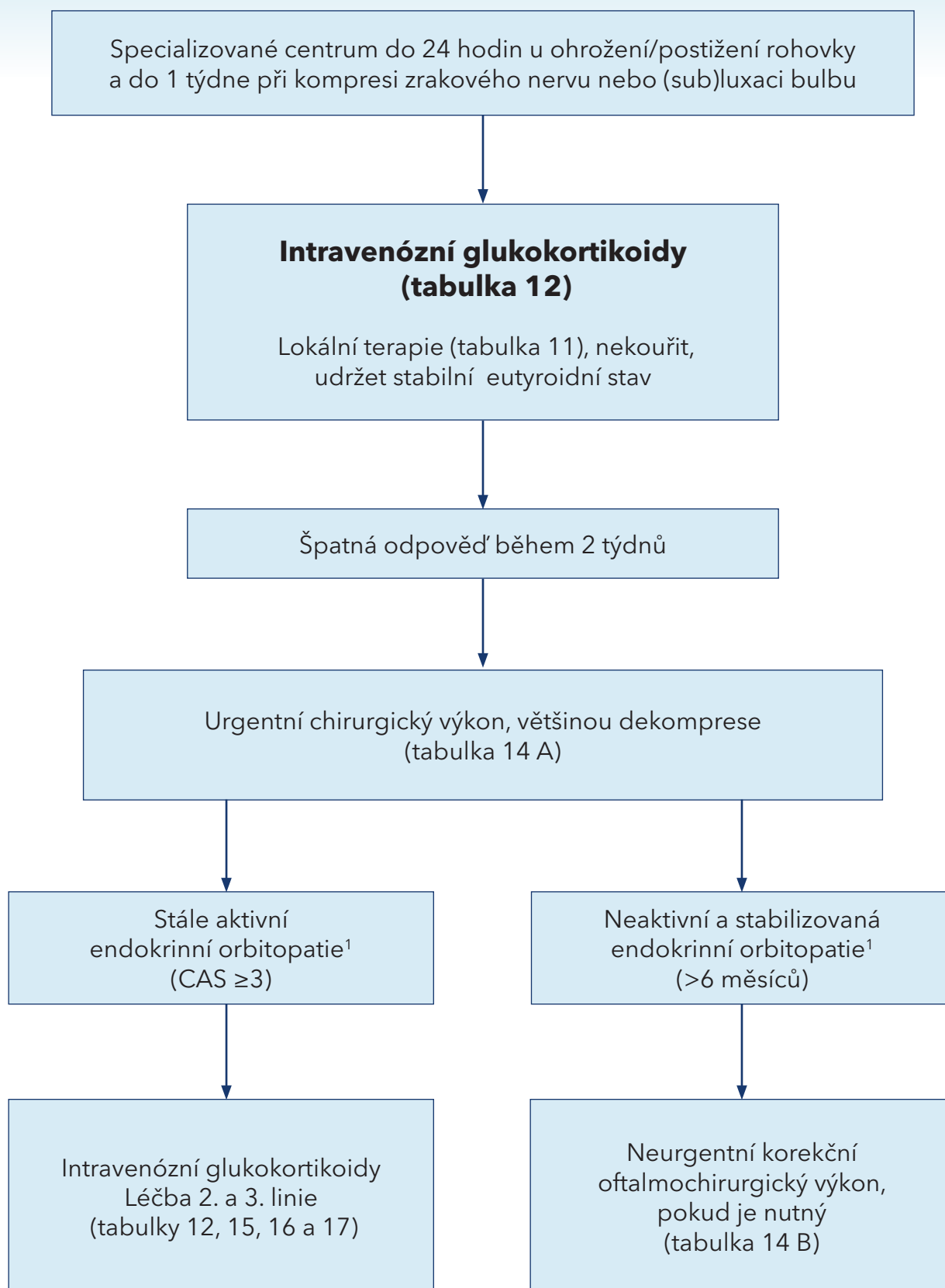


Schéma 1. Léčebný postup u lehké a střední až těžké endokrinní orbitopatie



¹k posouzení zánětlivé aktivity na okohybných svalech lze využít ultrazvuk nebo magnetickou rezonanci
CAS: skóre klinické aktivity

Schéma 2. Léčebný postup u zrak ohrožující aktivní endokrinní orbitopatie



¹k posouzení zánětlivé aktivity na okohybných svalech lze využít ultrazvuk nebo magnetickou rezonanci
CAS: skóre klinické aktivity

Doporučená literatura:

1. Antico JC, Crovetto L, Tenca E, Artes C. Initial experience with gamma knife surgery for endocrine ophthalmopathy. *J Neurosurg.* 2005;102 Suppl:272-275.
2. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marcocci C, Perros P, Salvi M, Wiersinga WM; European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *Eur Thyroid J.* 2016; 5(1):9-26.
3. Du Pasquier-Fediaevsky L, Andrei S, Berche M, Leenhardt L, Héron E, Rivière S. Low-Dose Rituximab for Active Moderate to Severe Graves' Orbitopathy Resistant to Conventional Treatment. *Ocul Immunol Inflamm.* 2019; 27(5):844-850.
4. Finamor FE, Martins JR, Nakanami D, Paiva ER, Manso PG, Furlanetto RP. Pentoxifylline (PTX): an alternative treatment in Graves ophthalmopathy (inactive phase): assessment by a disease specific quality of life questionnaire and by exophthalmometry in a prospective randomized trial. *Eur J Ophthalmol.* 2004 Jul - Aug 2004; 14(4):277-283.
5. Insull EA, Sipkova Z, David J, Turner HE, Norris JH. Early low-dose rituximab for active thyroid eye disease: An effective and well-tolerated treatment. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019; 91(1):179-186.
6. Jiskra J. Endokrinní orbitopatie: aktuální pohled klinického endokrinologa. *Vnitř Lék* 2017; 63(10):690-696.
7. Kahaly GJ, Riedl M, König J, Pitz S, Ponto K, Diana T, Kampmann E, Kolbe E, Eckstein A, Moeller LC, Führer D, Salvi M, Curro N, Campi I, Covelli D, Leo M, Marinò M, Menconi F, Marcocci C, Bartalena L, Perros P, Wiersinga WM; European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). Mycophenolate plus methylprednisolone versus methylprednisolone alone in active, moderate-to-severe Graves' orbitopathy (MINGO): a randomised, observer-masked, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Apr; 6(4):287-298.
8. Karasek D, Cibickova L, Karhanova M, Kalitova J, Schovaneck J, Frysak Z. Clinical and immunological changes in patients with active moderate-to-severe Graves' orbitopathy treated with very low-dose rituximab. *Endokrynol Pol.* 2017; 68(5):498-504.
9. Karhanová M, Kalitová J. Endokrinní orbitopatie z pohledu oftalmologa. *Med. praxi* 2013; 10(2):68-71.
10. Lazzaroni E, Covelli D, Campi I, Vannucchi G, Currò N, Pirola G, Guastella C, Dolci A, Arosio M, Salvi M. Retrospective analysis of the efficacy of three different dose regimens of rituximab in patients with active moderate-severe graves' orbitopathy. *Endocrine Abstracts.* 2019; DOI: 10.1530/endoabs.63.GP81.
11. Ostrowski RA, Bussey MR, Shayesteh Y, Jay WM. Rituximab in the Treatment of Thyroid Eye Disease: A Review. *Neuroophthalmology.* 2015; 39(3):109-115.
12. Salvi M, Vannucchi G, Currò N, Campi I, Covelli D, Dazzi D, Simonetta S, Guastella C, Pignataro L, Avignone S, Beck-Peccoz P. Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with active moderate to severe Graves' orbitopathy: a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(2):422-431.
13. Salvi M. Immunotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2014; 21(5):409-414.
14. Shen WC, Lee CH, Loh EW, Hsieh AT, Chen L, Tam KW. Efficacy and Safety of Rituximab for the Treatment of Graves' Orbitopathy: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Pharmacotherapy.* 2018; 38(5):503-510.
15. Schovánek J, Cibičková L, Karhanová M, Kalitová J, Fryšák Z, Karásek D. Endokrinní orbitopatie a nová doporučení. *Interní Med.* 2017; 19(5):246-250.
16. Stan MN, Garrity JA, Carranza Leon BG, Prabin T, Bradley EA, Bahn RS. Randomized controlled trial of rituximab in patients with Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(2):432-441.
17. Stan MN, Salvi M. Management of endocrine disease: Rituximab therapy for Graves' orbitopathy - lessons from randomized control trials. *Eur J Endocrinol.* 2017; 176(2):R101-R109.
18. Wang C, Ning Q, Jin K, Xie J, Ye J. Does rituximab improve clinical outcomes of patients with thyroid-associated ophthalmopathy? A systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol.* 2018; 18(1):46.
19. Ye X, Bo X, Hu X, Cui H, Lu B, Shao J, Wang J. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil in patients with active moderate-to-severe Graves' orbitopathy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017 Feb;86(2):247-255.

Podpořeno grantem MZ ČR - RVO (FNOI, 00098892), grantem MZ ČR - RVO (FNHK, 00179906), projektem UK Progres Q25 a projektem Progres Q40/08.



Vydání podpořila společnost **MERCK**