

# Dlouhodobé sledování pacientů s endokrinní orbitopatií

Autor: Klára Pekařová  
Školitel: MUDr. Jan Schovánek, Ph.D.



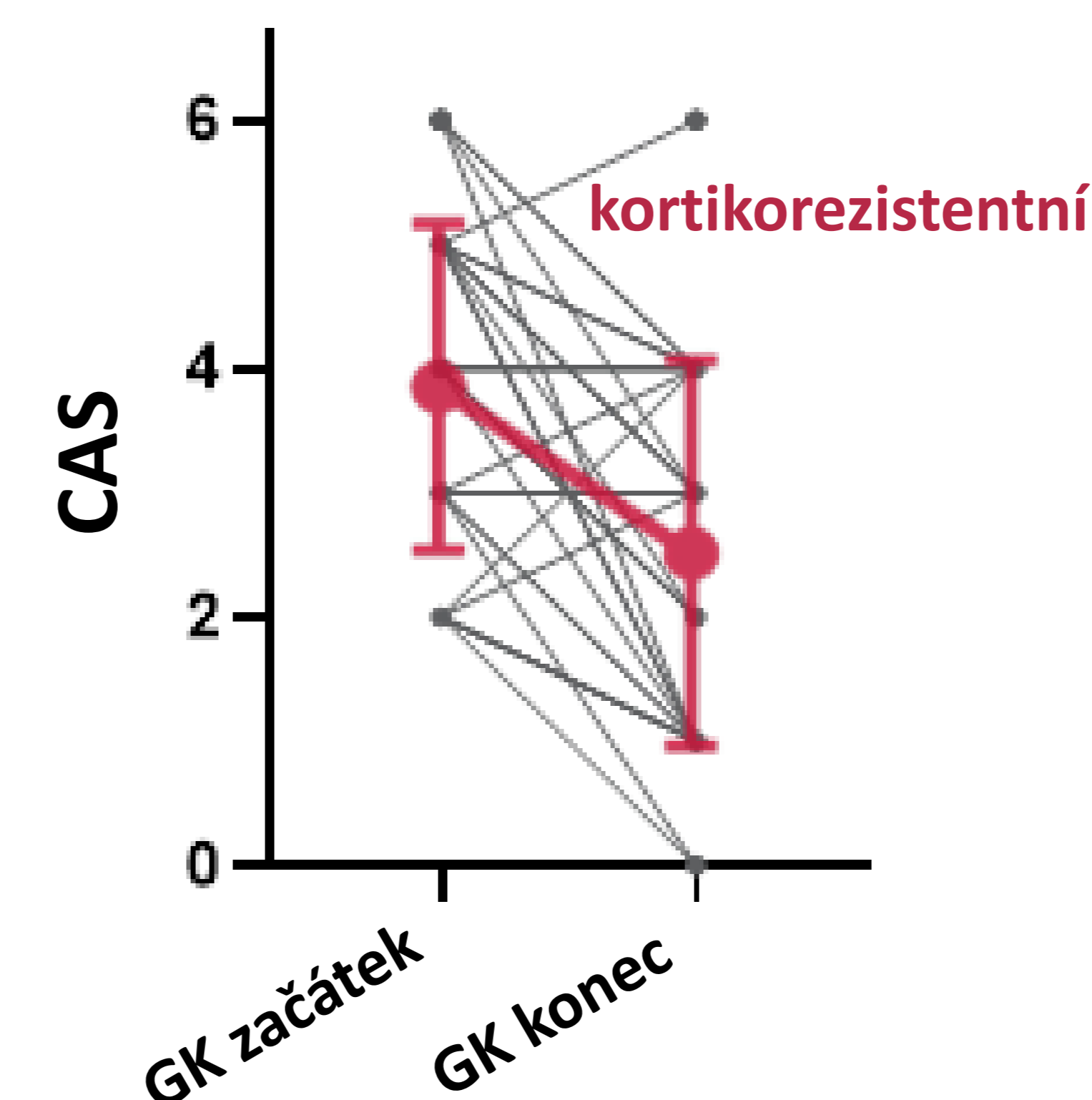
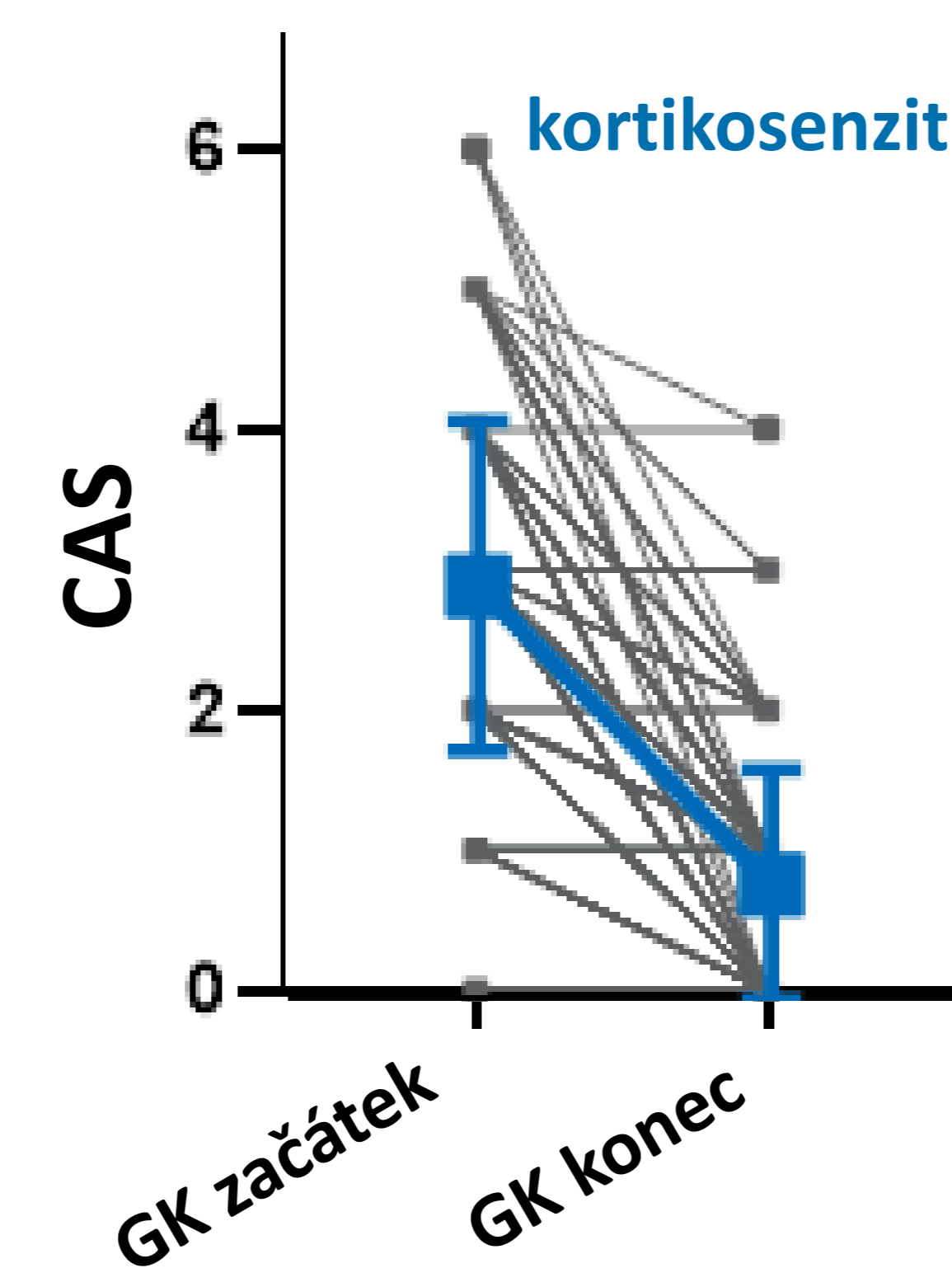
III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická FN Olomouc a LF UP

**Úvod:** Endokrinní orbitopatie (EO) je progresivním autoimunitním onemocněním. Často spojeným s postižením štítné žlázy. Orbitální a periorbitální změny vedou k poruše zrakových funkcí - pohyblivosti bulbů, diplopii až ke ztrátě zraku, a ke změnám ve vzhledu, což závažně narušuje kvalitu života pacientů s EO. Standardní léčbou aktivní, středně těžké až těžké EO jsou intravenózní glukokortikoidy (GK). Část pacientů je však kortikorezistentních (KR); po léčbě glukokortikoidy nedojde k objektivně a subjektivně významné změně aktivity EO a vyžadují další léčbu, a nebo se EO reaktivuje. Mezi léky druhé linie patří rituximab (RTX). U některých pacientů je nezbytná i dekomprese očních. Dlouhodobé sledování pacientů po terapii, spolu s včasným stanovením kortikorezistence, umožní v případě neúčinnosti léčby či reaktivity onemocnění nabídnout pacientům personalizovanou léčbu s cílem dosažení co nejlepšího klinického efektu a kvality života.

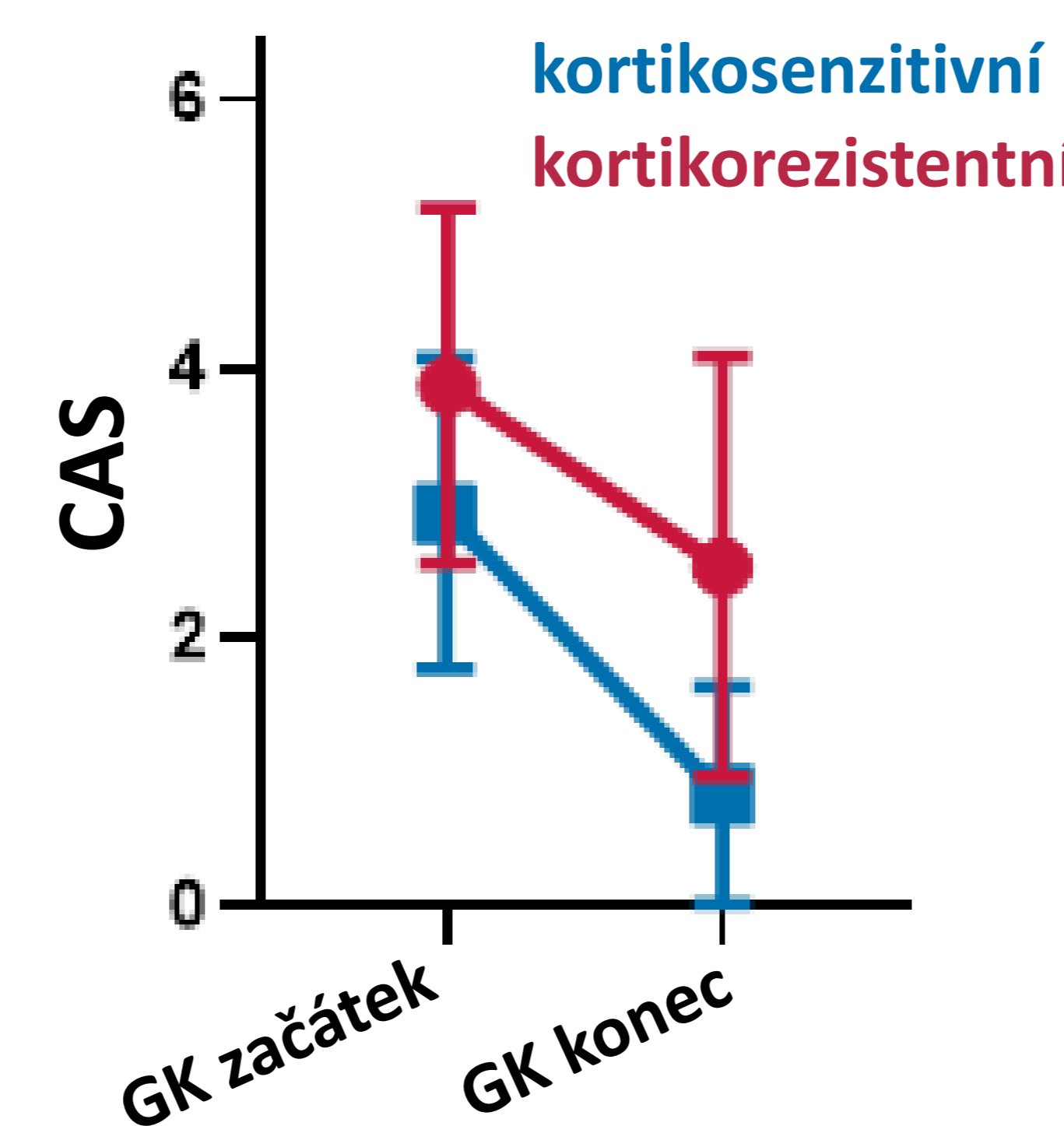
**Metodika:** Do studie jsme zahrnuli 255 pacientů (175 žen, 80 mužů, medián věku 53 let) s aktivní středně těžkou až těžkou EO, kteří byli léčeni intravenózními glukokortikoidy jako léčbou první linie (methylprednisolon, kumulativní dávky 4,5 – 7,5g). Z nich bylo 217 kortikosenzitivních (KS); léčbou glukokortikoidy došlo k objektivně a subjektivně významné změně EO nevyžadující další léčbu, a zároveň nedošlo k reaktivaci EO vyžadující opětovnou intervenci. 10 kortikorezistentních pacientů podstoupilo dekompresi očních v odstupu 1 – 6 měsíců po glukokortikoidech bez následného podání rituximabu. Rituximab byl podán 28 kortikorezistentním pacientům v kumulativních dávkách 100 – 400 mg. Aktivita onemocnění byla posuzována dle 7mi bodové škály (CAS, Clinical Activity Score) jedním klinickým oftalmologem dle odborných doporučení. Pro analýzu byly vzhledem k nenormální distribuci zjištěné Shapiro-Wilkovým testem využity neparametrické metody na statistické hladině významnosti  $p < 0.05$ . Výstupy dat jsou vyjádřeny jako medián, pokud není specifikováno jinak. Pro analýzu byl využit statistický software GraphPad Prism 8.4.3.686 Windows.

	Kortikosenzitivní pacienti	Kortikorezistentní pacienti	Kortikorezistentní pacienti; rituximab	Kortikorezistentní pacienti; dekomprese
Počet pacientů	217	38	28	10
Pohlaví	150 žen, 67 mužů	25 žen, 13 mužů	23 žen, 5 mužů	2 ženy, 8 mužů
Věk při 1. pulzu GK	53	55	54	56
Kouření před léčbou	117	26	19	7
Kouření během léčby	31	2	2	0
Funkční stav štítné žlázy	hyper 190, eu 11, hypo 16	hyper 28, eu 5, hypo 5	hyper 19, eu 5, hypo 4	Hyper 9, eu 0, hypo 1
Onemocnění štítné žlázy	GB 144, Hashimoto 66, jiné 6	GB 23, Hashimoto 7, jiné 8	GB 15, Hashimoto 6, jiné 7	GB 8, Hashimoto 1, jiné 1
Doba trvání EO před léčbou GK	164 (medián), 440 (průměr)	131 (medián), 551 (průměr)	132 (medián), 751 (medián)	105 (medián), 231 (průměr)
TTE	191	29	23	6
Radiojód	108	9	6	3
Dekomprese	7	20	10	10

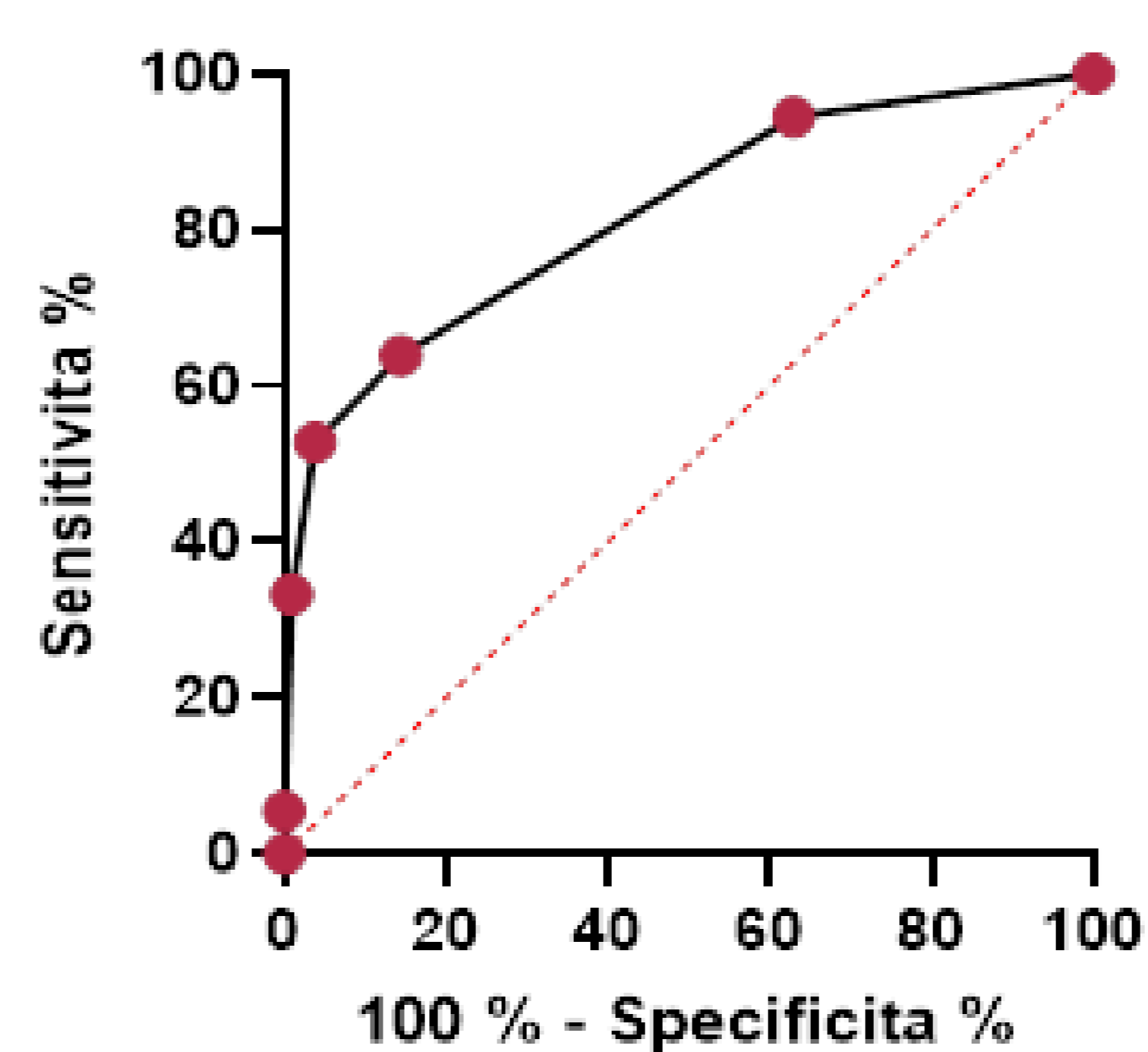
Tabulka č. 1: Charakteristiky skupin kortikosenzitivních a kortikorezistentních pacientů



Graf č. 1: Rozložení hodnot CAS před a po léčbě GK



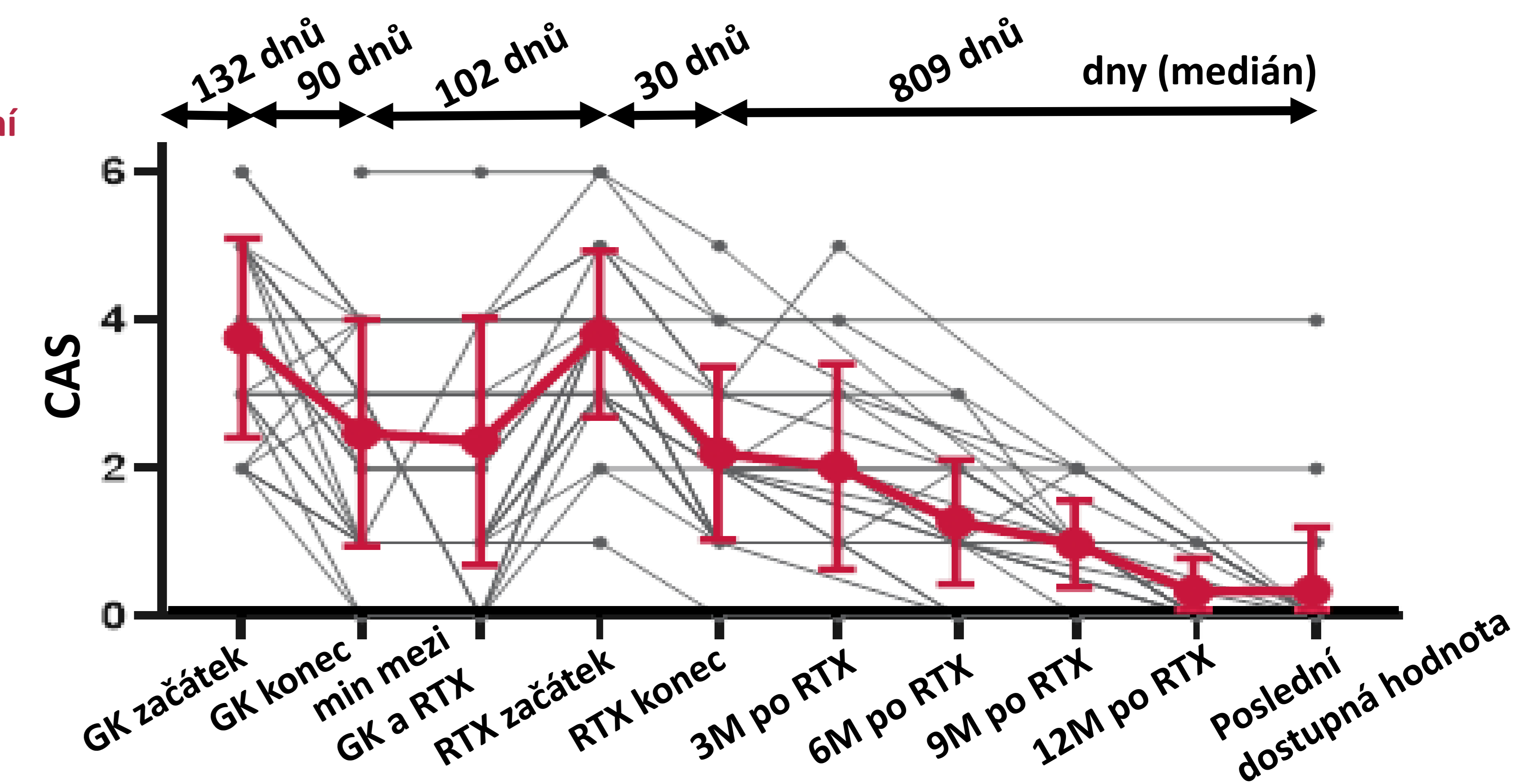
Graf č. 2: Srovnání CAS KS a KR pacientů



Graf č. 3: ROC analýza CAS po podání GK

	Kortiko senzitivní pacienti		Kortiko rezistentní pacienti		Kortikorezistentní pacienti; rituximab								
	GK zač.	GK kon.	GK zač.	GK kon.	GK zač.	GK kon.	RTX zač.	RTX kon.	3M po RTX	6M po RTX	9M po RTX	12M po RTX	posle dní dostu pny
Počet pac.	209	208	34	36	24	26	28	28	14	16	18	16	27
Min CAS	0	0	2	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0
Medián CAS	3	1	4	3	3,5	2,5	4	2	1,5	1	1	0	0
Max CAS	6	4	6	6	6	6	6	5	5	3	2	1	4
Průměr CAS	2,9	0,8	3,9	2,5	3,6	2,3	3,7	2,1	1,9	1,1	0,8	0,3	0,3
SD	1,2	0,8	1,3	1,5	1,3	1,5	1,1	1,1	1,3	0,8	0,5	0,4	0,9

Tabulka č. 2: Hodnoty CAS kortikosenzitivních a kortikorezistentních pacientů



Graf č. 4: Dlouhodobý vývoj hodnot CAS kortikorezistentních pacientů, kteří obdrželi RTX (N = 28)

**Výsledky:** Porovnané skupiny kortikosenzitivních a kortikorezistentních pacientů se nelišily ve věku, pohlaví ani statutu kouření. Hodnoty CAS byly vyšší ve skupině kortikorezistentních pacientů oproti kortikosenzitivním pacientům; před glukokortikoidy o 1 a po glukokortikoidech o 2 (medián,  $p = < 0,0001$ ), pokles byl signifikantní v obou skupinách. Optimální cut-off hodnotou rozlišení kortikorezistentních a kortikosenzitivních pacientů je dle ROC analýzy CAS po glukokortikoidech  $\geq 1,5$ , AUC = 0,82, SE = 0,64, SP = 0,86. U 28 kortikorezistentních pacientů došlo v mediánu 102 (průměr 296) dní po podání glukokortikoidů k reaktivaci EO a podstoupili pak léčbu rituximabem. Průměrné CAS po podání rituximabu bylo 2,1 a postupně klesalo po 3, 6, 9 a 12 měsících na průměrnou hodnotu 0,25. Průměrná délka sledování pacientů po podání rituximabu byla 968 (medián 809) dní. 4 z těchto pacientů podstoupili dekompresi mezi pulzy glukokortikoidů a rituximabu, u 5ti pacientů byla kvůli absenci odpovědi provedena dekomprese 3 – 6 měsíců po podání rituximabu. U dvou pacientů byla provedena chirurgická dekomprese v odstupu více než 1 roku z kosmetických důvodů.

**Závěr:** Identifikace kortikorezistentních pacientů, profitujících z účinných léků druhé linie, by mohla být na základě hodnoty CAS  $\geq 1,5$  po podání glukokortikoidů. Rituximab je dobře tolerovaným lékem druhé linie a i v nízké dávce má dlouhodobý pozitivní efekt dokumentovaný postupným a dlouhodobým poklesem CAS. U pacientů, jejichž EO po podání rituximabu ve druhé linii stále vykazuje vysokou aktivitu a/nebo je přítomno závažné zrakové postižení by měla být zvážena dekomprese orbit. Mezi limitace studie patří její restrospektivní charakter a zahrnutí pacientů, kteří podstoupili vstupní GK léčbu v jiném zdravotnickém zařízení. Pozorovaný efekt rituximabu mohl být potenciálně ovlivněn předchozí totální tyroidektomií, aplikací radiojódu nebo přirozeným průběhem choroby.

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. NU21J-01-00017 a RVO (FNOL, 00098892).