

lek. Maryla Pelewicz-Sowa

**NEUROPATIA NERWU WZROKOWEGO W PRZEBIEGU
ORBITOPATII TARCZYCOWEJ - OCENA WPŁYWU LECZENIA
DOŻYLNymi GLIKOKORTYKOSTEROIDAMI NA PARAMETRY
KLINICZNE**

**Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: dr hab. n. med. Piotr Miśkiewicz



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2023 r.

Streszczenie w języku polskim

Neuropatia nerwu wzrokowego (ang. *dysthyroid optic neuropathy*, DON) to zagrażające utratą wzroku powikłanie występujące u około 3-7% chorych z orbitopatią Gravesa. W wyniku zapalenia tkanek miękkich oczodołu, obrzęku mięśni oraz rozplemu tkanki tłuszczowej dochodzi do ucisku nerwu wzrokowego w obrębie wierzchołka oczodołu (ang. *apical crowding/orbital apex syndrome*) lub rzadziej do napięcia nerwu wzrokowego. Zgodnie z rekomendacjami Europejskiej Grupy ds. Orbitopatii Tarczycowej (ang. *European Group on Graves' Orbitopathy*, EUGOGO) podstawową terapię DON stanowią dożylny puls metyloprednizolonu (ang. *intravenous methylprednisolone*, ivMP) podawane przez 3 kolejne dni lub co drugi dzień w dawce 0,5 g lub 1,0 g dziennie. Schemat ten może zostać powtórzony w kolejnym tygodniu z zachowaniem kumulacyjnej dawki ivMP ≤ 8 g/cykl. W przypadku braku lub niewystarczającej odpowiedzi na leczenie w ciągu 1-2 tygodni należy przeprowadzić pilną dekompresję oczodołu (ang. *orbital decompression*, OD). Natomiast jednoznaczne kryteria diagnostyczne oraz kryteria remisji DON nie zostały dotychczas określone. Nie opublikowano także wytycznych opisujących schemat postępowania w przypadku przeciwwskazań lub nieskuteczności podstawowej terapii, a także nawrotu DON.

Niniejszą rozprawę doktorską tworzy cykl publikacji, w których w sposób kompleksowy i spójny omówiono tematykę leczenia DON. Przeprowadzone badania miały na celu: 1) analizę wpływu 12 cotygodniowych pulsów ivMP w kumulacyjnej dawce 4,5 g lub 7,5 g na poszczególne parametry kliniczne u pacjentów z DON po zakończeniu rekomendowanego leczenia z ivMP lub ivMP i OD; 2) zweryfikowanie skuteczności podstawowej terapii DON z zastosowaniem wysokich dawek ivMP lub ivMP i OD; 3) porównanie jakości życia (ang. *quality of life*, QoL) pacjentów z DON na poszczególnych etapach leczenia; 4) szczegółowe podsumowanie rezultatów leczenia DON uzyskanych za pomocą niestandardowych terapii opisanych w dotychczas opublikowanych badaniach.

W **pracy nr 1** po raz pierwszy dokonano analizy wpływu leczenia 12 cotygodniowymi pulsami ivMP o łącznej dawce 4,5 g lub 7,5 g na poszczególne parametry kliniczne u pacjentów z DON po zakończeniu podstawowej terapii z ivMP lub ivMP i OD. Po podaniu dwunastego pulsu ivMP uzyskano znaczącą poprawę w zakresie ostrości wzroku (ang. *visual acuity*, VA) i widzenia kolorów oraz istotną redukcję wytrzeszczu, wskaźnika klinicznej aktywności choroby (ang. *clinical activity score*, CAS) i stężenia autoprzeciwciał skierowanych przeciwko receptorowi dla tyreotropiny (ang. *thyrotropin receptor antibodies*, TSHR-Ab). Powyższe rezultaty utrzymywały się w trakcie wizyty kontrolnej po 4,5 miesiącach (mediana; zakres

czasowy: 3-24 miesiące). Całkowity czas leczenia od momentu rozpoczęcia terapii DON i podania pierwszego pulsu ivMP do zakończenia leczenia 12 dodatkowymi pulsami ivMP wynosił 4 miesiące (mediana; pierwszy i trzeci kwartył: 4-6 miesięcy). Potwierdzono również skuteczność podstawowej terapii DON rekomendowanej przez EUGOGO. Zastosowanie ivMP w wysokich dawkach z lub bez OD skutkowało istotną poprawą z zakresu VA, widzenia kolorów, wytrzeszczu, CAS i TSHR-Ab. Przedstawione badanie potwierdziło bezpieczeństwo stosowania wysokich dawek glikokortykosteroidów u pacjentów z DON. Jedynie 5% uczestników (jeden pacjent) doświadczyło skutków ubocznych w postaci umiarkowanego wzrostu wartości enzymów wątrobowych pomimo zastosowaniu u 37% chorych dawek wyższych niż rekomendowane 8 g. Uczestnicy badania otrzymali kumulacyjną dawkę ivMP w wysokości 7,5 g (mediana; pierwszy i trzeci kwartył: 7,5-10,5 g).

DON jest czynnikiem negatywnie wpływającym na QoL pacjentów. W **pracy nr 2** po raz pierwszy porównano QoL chorych z DON po zakończeniu podstawowej terapii oraz po zastosowaniu 12 dodatkowych pulsów ivMP. Badanie przeprowadzono za pomocą polskiej ustandaryzowanej wersji kwestionariusza opracowanego przez EUGOGO. Analiza wyników pokazała, że leczenie dodatkowymi pulsami ivMP nie miało statystycznie istotnego wpływu na QoL, co może świadczyć o stabilizacji choroby, oraz że dalsza terapia z zastosowaniem 12 pulsów ivMP nie wpływa negatywnie na samopoczucie pacjentów z DON.

W **pracy nr 3** dokonano szczegółowej analizy stosowania alternatywnych metod leczenia DON z użyciem teprotumumabu, tocilizumabu, rytuksymabu, mykofenolanu mofetylu oraz radioterapii oczodołów w oparciu o wyniki prezentowane w dostępnej literaturze. W publikacji po raz pierwszy podsumowano rezultaty poszczególnych terapii ze wskazaniem dokładnej liczby skutecznie leczonych pacjentów z uwzględnieniem, czy wymienione metody zastosowano jako terapię pierwszego rzutu, czy jako kolejną linię leczenia. Z uwagi na zagrożenie utraty wzroku DON wymaga wdrożenia natychmiastowej terapii. W związku z czym dokonane zestawienie dostępnych metod leczenia może stanowić użyteczne narzędzie w codziennej praktyce klinicznej, w szczególności w sytuacji nieskuteczności lub przeciwwskazań do podstawowej terapii DON.

Podsumowując, wyniki przeprowadzonych badań wskazują, że terapia z zastosowaniem 12 cotygodniowych pulsów ivMP wdrożona po zakończeniu podstawowego leczenia DON jest bezpieczna i zapewnia dalszą poprawę poszczególnych parametrów klinicznych, stabilizację uzyskanych rezultatów, a także może zapobiegać nawrotom choroby. Powyższe publikacje potwierdzają skuteczność pierwszej linii leczenia DON z użyciem wysokich dawek ivMP lub ivMP z następczą OD w schemacie rekomendowanym przez EUGOGO. Na podstawie

uzyskanych wyników stwierdzono, że ocena QoL powinna stanowić integralną część postępowania na każdym etapie leczenia DON, co umożliwi dobór adekwatnej do potrzeb pacjenta terapii. Przeprowadzona analiza potwierdza, że leki biologiczne, a w szczególności teprotumumab i tocilizumab, mogą w przyszłości stanowić istotny element terapii DON. Ponadto przegląd wyników prezentowanych w literaturze przedmiotu wskazuje, że radioterapia oczodołów daje pozytywne efekty w przypadku pacjentów z neuropatią ze znacznie ograniczoną ruchomością gałek ocznych i przeciwwskazaniami do zabiegu dekompresji. Z uwagi na sprzeczne doniesienia i ryzyko działań niepożądanych stwierdzono, że rytuksymab jest lekiem niezalecanym w terapii DON.

Niezależnie od prezentowanych powyżej wniosków konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań, w szczególności o charakterze prospektywnym i porównawczym, w celu określenia skuteczności i profilu bezpieczeństwa poszczególnych metod leczenia DON.