

Streszczenie pracy doktorskiej:

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia aktywnej, umiarkowanej do ciężkiej orbitopatii Gravesa

Autor: lek. Gabriela Bluszcz

Promotor: prof. dr hab. n. med. Tomasz Bednarczuk

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Orbitopatia Gravesa (GO) jest najczęstszą pozataarczycową manifestacją choroby Gravesa i Basedowa, charakteryzującą się zróżnicowanym obrazem klinicznym. Postać aktywna, umiarkowana do ciężkiej stanowi około 5% wszystkich przypadków GO. Według wytycznych Europejskiej Grupy ds. Orbitopatii Gravesa (EUGOGO) leczeniem pierwszego rzutu w tej grupie pacjentów jest terapia dożylnymi pulsami glukokortykosteroidów (GCS). Ich skuteczność nie jest jednak jednoznacznie określona i w dotychczasowych publikacjach waha się między 35% a 90%. Według niektórych autorów leczenie uzupełniające doustnymi GCS, radioterapią (RT) lub lekami immunosupresyjnymi może poprawiać efekty terapii, jednak EUGOGO nie rekomenduje ich rutynowego stosowania.

Celem niniejszej pracy jest ocena skuteczności leczenia dożylnymi pulsami metyloprednizolonu (MP) o łącznej dawce 4.5g u pacjentów z aktywną, umiarkowaną do ciężkiej GO. Badano również wyniki leczenia uzupełniającego doustnym prednizonem (P) oraz RT skojarzoną z P. Ponadto analizowano czynniki prognostyczne, które pozwolą przewidzieć efekty leczenia GO, oraz oceniano bezpieczeństwo terapii GCS.

Badaniem retrospektywnym objęto pacjentów, którzy spełnili poniższe kryteria włączenia: (1) aktywna GO oceniana na podstawie skali aktywności klinicznej (CAS); (2) umiarkowana do ciężkiej GO oceniana na podstawie kryteriów EUGOGO; (3) eutyreoza utrzymana od minimum 2 miesięcy; (4) brak wcześniejszego leczenia immunosupresyjnego GO; (5) wiek pomiędzy 18-80 lat; (6) brak przeciwwskazań do leczenia pulsami MP; oraz (7) świadoma zgoda na poddanie się terapii. Leczenie przebiegało zgodnie z aktualnymi wytycznymi EUGOGO i składało się z 6 pulsów po 500 mg MP raz na tydzień przez pierwsze 6 tygodni a następnie 6 pulsów po 250 mg MP przez kolejne 6 tygodni. Po zakończeniu leczenia podstawowego wszyscy pacjenci przyjmowali doustnie P w stopniowo redukowanej dawce przez okres 12 tygodni. Chorzy, u których w wyniku leczenia pulsami MP nie uzyskano poprawy w zakresie podwójnego widzenia, poza terapią doustnym P, kierowani byli na RT

oczodołów w dawce 20 Grejów podawaną w 10 frakcjach. Następnie pacjenci poddawani byli obserwacji przez okres 12 tygodni. Ocena kliniczna i laboratoryjna odbywała się w pięciu punktach czasowych: i) bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia (tydzień 0), ii) w połowie leczenia pulsami MP (tydzień 6), iii) bezpośrednio po zakończeniu leczenia pulsami MP (tydzień 12), iv) po leczeniu uzupełniającym (tydzień 24), oraz v) po okresie obserwacji (tydzień 36). Leczenie uznawano za skuteczne w przypadku spełnienia przynajmniej dwóch z poniższych kryteriów w jednym oku, przy jednoczesnym braku ich pogorszenia w obu oczach: 1) zmniejszenie obrzęku powiek; 2) zmniejszenie wyniku CAS o minimum 2 punkty; 3) zmniejszenie wytrzeszczu gałki ocznej o minimum 2 mm; 4) zmniejszenie szerokości szpary powiekowej o minimum 3mm; 5) poprawa w zakresie podwójnego widzenia o 1 stopień w skali Gormana. W ocenie laboratoryjnej uwzględniono pomiary: TSH, fT3, fT4, TRAb, stymulujące-TRAb, ATPO i ATG. Zdarzenia niepożądane leczenia rejestrowano na podstawie Powszechnych Kryteriów Terminologicznych dla Zdarzeń Niepożądanych w wersji 5.0.

Do badania włączono łącznie 63 osoby ze średnią wieku 53 lat (SD=12.3). W 6 tygodniu leczenia poprawę stwierdzono u 28 pacjentów (44.4%), brak zmian u 34 (54%) a u 1 pacjentki (1.6%) doszło do pogorszenia. W momencie zakończenia leczenia pulsami MP skuteczność leczenia wynosiła 55.6% a pogorszenie nadal utrzymywało się u 1 pacjentki (1.6%). Poprawę w CAS zarejestrowano u 40 pacjentów (63.5%), natomiast przejście GO do postaci łagodnej nastąpiło u 21 chorych (33.3%) z grupy badanej. W trakcie leczenia obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie szerokości szpary powiekowej i wytrzeszczu, redukcję podwójnego widzenia oraz poprawę w zakresie wszystkich parametrów składowych CAS. Ponadto zarejestrowano zmniejszenie stężenia TRAb, stymulujących-TRAb, ATPO i ATG.

Leczenie uzupełniające RT+P przeprowadzono u 21 pacjentów. Na terapię P skierowano pozostałych 39 chorych, wśród których 2 wymagało jej przerwania z uwagi na zdarzenia niepożądane a 4 zrezygnowało z dalszego leczenia. Po okresie obserwacji 10 pacjentów nie zgłosiło się na wizytę kontrolną i ostatecznie 26 pacjentów leczonych doustnym P oraz 18 pacjentów leczonym RT+P zakończyło badanie w 36 tygodniu.

W grupie pacjentów przyjmujących P, skuteczność leczenia w 12, 24 i 36 tygodniu wynosiła odpowiednio 56.4%, 71.8% i 71.8%. Obserwowano istotną statystycznie poprawę w CAS ($p=0.03$ w 24 tygodniu; $p=0.02$ w 36 tygodniu), jednak nie stwierdzono istotnej zmiany w szerokości szpary powiekowej, wytrzeszczu gałek ocznych i stopnia podwójnego widzenia. Wśród pacjentów stosujących leczenie skojarzone RT+P, poprawę zarejestrowano u odpowiednio 61.9%, 66.7% i 76.2% w 12, 24 i 36 tygodniu badania. Obserwowano zmniejszenie szerokości szpary powiekowej o 0.5mm (SD=1.1; $p=0.08$), jednak zmiany w

CAS, wytrzeszczu gałek ocznych i stopniu podwójnego widzenia pozostawały nieistotne.

W analizie czynników prognostycznych stwierdzono występowanie wyższej aktywności w CAS (4.4 vs. 3.8) i większej szerokości szpary powiekowej (12.1mm vs. 11.1mm) wśród pacjentów z poprawą po leczeniu MP w porównaniu do grupy pacjentów bez poprawy. Ponadto oceniono, iż u chorych bez poprawy w 6 tygodniu leczenia MP, ryzyko względne ostatecznej nieskuteczności terapii w 12 tygodniu jest 2.9 razy większe ($p=0.0045$) w porównaniu do pacjentów z poprawą w połowie leczenia.

Podczas leczenia dożylnego MP zarejestrowano łącznie 59 zdarzeń niepożądanych u 43 z 63 pacjentów (68.3%). Najczęściej obserwowano hiperglikemię (14 przypadków), bezsenność (10 przypadków) oraz zakażenia układu oddechowego (7 przypadków). Do zdarzeń niepożądanych wymagających przerwania terapii MP doszło u 3 osób (4.8%) i składały się na nie: zatorowość płucna niskiego ryzyka, polekowe uszkodzenie wątroby oraz autoimmunologiczne zapalenie wątroby. W trakcie leczenia uzupełniającego P doszło do 21 zdarzeń niepożądanych u 20% pacjentów, wśród których również najczęściej występowała hiperglikemia. U 2 pacjentek (3.3%) konieczne było przerwanie terapii ze względu na zakrzepicę żył głębokich kończyn dolnych oraz zapalenie błony śluzowej żołądka.

Podsumowując, dożylnie leczenie pulsami MP jest skuteczną metodą leczenia aktywnej, umiarkowanej do ciężkiej postaci GO i cechuje się ono wyższą skutecznością w ograniczeniu objawów aktywności niż ciężkości GO. Leczenie uzupełniające P i RT poprawia efekty terapii, jednak nie wpływa na redukcję podwójnego widzenia. Pacjenci z wyższą aktywnością GO oraz większą szerokością szpary powiekowej lepiej odpowiadają na terapię MP. Ze względu na stosunkowo wysokie ryzyko zdarzeń niepożądanych wskazane jest dokładne monitorowanie pacjentów przez cały okres leczenia.

Gabriel Bluszy
T. Bederman