
Jasmina Ćirić, Miloš Žarković,
Biljana Beleslin-Nedeljković,
Slavica Ćirić, Mirjana Stojković,
Slavica Savić

NESTEROIDNA MEDIKAMENTNA TERAPIJA GREJVSOVE OFTALMOPATIJE

Sažetak: Grejvsova oftalmopatija (GO) je autoimuni proces koji zahvata ekstraokularne mišiće, orbitalno masno i vezivno tkivo. U aktivnoj fazi teške GO, imunosupresivna terapija je tretman izbora, a u inaktivnoj fazi orbitalna hirurgija ima više uspeha. Terapijske mogućnosti uključuju ustanovljene i eksperimentalne pristupe. Glukokortikoidi (GK) se najčešće koriste u lečenju GO. Intravenski GK ispoljavaju bolju efikasnost i manje neželjenih efekata u poređenju sa oralnim. Ipak, uspešnost intravenskih GK u lečenju GO je 77%, što uslovljava potrebu za dodatnim imunosupresivnim lekovima koji imaju povoljan odnos korist/rizik. Nekoliko studija je pokazalo da lečenje intravenskim imunoglobulinima ima isti efekat kao GK, ali je uloga ove terapije u lečenju GO još uvek nejasna. Visoka cena i rizik od prenosivih agensa su ozbiljana nepovoljnost. Ciklosporin kao monoterapija je neuspešan, ali u kombinaciji sa oralnim prednizolonom obezbeđuje bolji odgovor i manji procenat relapsa nego GK monoterapija. Značajni neželjeni efekti ciklosporina ograničavaju njegovu upotrebu. Nekoliko studija je pokazalo povoljne efekte dugodelujućeg oktreotida i lanreotida kod pacijenata sa aktivnom GO. Somatostatinski analozi se dobro podnose, ali su skupi pa predstavljaju dobru alternativu za pacijente koji su imali značajne neželjene efekte na GK terapiji. U poslednje vreme, nekoliko *in vitro* studija je pokazalo da su efekti antagonista citokina obećavajući, ali kliničke studije sa ovim agensima u lečenju GO još uvek nedostaju.

Cljučne reči: Grejvsova oftalmopatija, imunosupresivna terapija.

Abstract: Graves' ophthalmopathy (GO) is an autoimmune process involving the extraocular muscles, orbital fat and connective tissue. In the active phase of severe GO, immunosuppressive therapy is the treatment of choice, and in the inactive stage orbital surgery is more promising. Therapeutic options include both established and more experimental approaches. Glucocorticoids (GC) are the most commonly used treatment in patients with GO. Intravenous GC exert better efficacy and reduced side effects compared with the conventional oral treatment. Still, the average response rate to intravenous GC is 77% that raises the need for the additional immunosuppressive agents with favorable benefit/risk ratio in the treatment of GO. Few studies have reported that the treatment with intravenous immunoglobulins is of similar efficacy to GC, but the role of this therapy in GO is still unclear. The high cost and the risk of transmissible agents is a serious disadvantage. Cyclosporine as a monotherapy is disappointing, but in combination with oral prednisolone provides better response and lower relapses rate than GC alone. The significant side effects of cyclosporine have led to restrictive usage. Several studies have shown beneficial effects of long-acting octreotide and lanreotide in patients with active GO. Somatostatin analogues are well tolerated but costly and represent a good therapeutic alternative in patients who have experienced significant side effects to GC. Recently, a few *in vitro* studies have shown the effects of cytokine antagonists promising, but clinical trials on the use of these drugs in the treatment of GO are still lacking.

Key words: Graves' ophthalmopathy, immunosuppressive therapy

Uvod

U lečenju aktivne izražene Grejvsove oftalmopatije (GO) medikamentna terapija ima centralno mesto, a glukokortikoidi (GK) kao neselektivni imunoregulatori i imunosupresori, su najčešće korišćeni lekovi. Ipak, nakon višegodišnje primene, brojne studije su pokazale da su peroralni GK efikasni u 63% (40-100%), a parenteralni u 77% (33-100%) slučajeva (1). Nedovoljna uspešnost ove terapije uslovlila je potrebu za drugim lekovima koji bi samostalno ili u kombinaciji sa GK imali povoljniji efekat na tok GO. Potraga za dodatnim lekom postoji i zbog brojnih neželjenih efekata GK terapije i mogućih kontraindikacija za njihovu primenu, kao i reaktivacije očnih promena po prekidu leka ili smanjivanju doze. Za veliki broj ispitivanih supstanci ili metoda pilot-studije nisu potvrdile značajnu uspešnost, ili su neželjeni efekti premašivali korist od lečenja. U manje uspešne isprobane terapijske opcije spadaju azatioprin, hlorambucil, ciklofosamid, ciklosporin, metotreksat, bromokriptin, alopurinol, nikotinamid, plazmafereza i akupunktura (1). Među lekovima koji su dovoljno efikasni, bez većih neželjenih efekata i prihvatljive cene, zaostali su kao mogući izbor u ređim slučajevima intravenski imunoglobulini, ciklosporin i analozi somatostatina. Trenutno su u naučnom fokusa lekovi koji deluju inhibitorno na proliferaciju uzrokovanu citokinima, jer se na osnovu iskustava sa drugim autoimunim bolestima može očekivati da ostvaruju povoljne efekte i na tok GO.

Intravenski imunoglobulini (IVIG)

Visoke doze IVIG su korišćene sa uspehom u lečenju različitih autoimunih bolesti, pa se dobar odgovor očekivao i u GO. Uspešnost ove terapije je procenjena upoređivanjem sa ostalim standardnim metodama lečenja – GK ili orbitalnom radioterapijom. Grupa italijanskih autora je registrovala povoljne efekte nakon davanja IVIG na meka tkiva, proptozu i funkciju ekstraokularnih mišića (EOM) u oko 70% slučajeva, sa manjim neželjenim efektima nego nakon steroidne terapije. U randomiziranoj i nerandomiziranoj studiji IVIG su dati u dozi od 400mg/kg/dnevno tokom 5 uzastopnih dana, ponovljeno tri puta na tri nedelje (2,3). Grupa nemačkih autora, takođe, navodi pozitivne efekte u oko 60% slučajeva lečenih imunoglobulinima, slično kao i lečenih oralnim steroidima, ali sa manje neželjenih dejstava (4). IVIG su u ovoj studiji dati u dozi 1g/kg/dnevno tokom dva dana, na tri nedelje, ukupno 20 nedelja. Iako se ukupne primenjene doze imunoglobulinima u lečenju GO nisu bitno razlikovale, bilo je i studija koje nisu potvrdile značajno poboljšanje oftalmopatije (5). Mehanizam delovanja IVIG nije potpuno poznat. Verovatno ostvaruju povoljne efekte blokadom idiotipskih epitopa antiidiotipskim antitelima, „down” regulacijom imunokompetentnih ćelija supresijom Fc receptora, inhibicijom oslobađanja citokina ili modulacijom receptora citokina i solubilizacijom imunih kompleksa. Preparati IVIG takođe sadrže transformišući faktor rasta α , imunosupresorni citokin, kao i CD4 i druge molekule sa površine limfocita (6). Procena uspešnosti terapije IVIG je otežana malim brojem pacijenata i randomiziranih studija. Iako je u tri od četiri studije nađena procentualno slična efikasnost kao i oralnih GK uz manje neželjenih dejstava, ova terapija nije stekla širu popularnost i retko se koristi. Njenu efikasnost je neophodno potvrditi u kontrolisanim ispitivanjima, jer je skupa i vezana za neželjene efekte mogućeg unošenja produkata plazme (7).

Ciklosporin

Mehanizam delovanja ciklosporina vezan je za inhibiciju aktivacije citotoksičnih T limfocita, inhibiciju prezentacije antigena od strane monocita i makrofaga, indukciju aktivacije T supresornih limfocita i inhibiciju produkcije citokina. Efikasnost ciklosporina je ocenjena kroz dve kontrolisane studije još osamdesetih godina, te je nakon toga ovaj lek dobio svoje mesto u lečenju

GO bez daljih sistematskih praćenja. Ono je određeno činjenicom da je ciklosporin kao monoterapija u lečenju GO znatno manje efikasan nego peroralni GK (22% vs 61%) (8), a da sa druge strane kada se primenjuje u kombinaciji sa peroralnim GK povećava njihov povoljan efekat na propozu, diplopije i dužinu remisije (8,9). Obzirom da ciklosporin daje brojne neželjene efekte većina autora se slaže da doze ne treba da premašuju 7.5mg/kg/dnevno i da se može bezbedno davati bar 12 nedelja. Iako su neželjeni efekti brojni i česti, uglavnom su reverzibilni: infekcije, hipertenzija, povišeni enzimi jetre, hirzutizam, parestezije i otok gingiva.

Analozi somatostatina

Ohrabrujući rezultati prvih pokušaja lečenja GO somatostatinom pojavljivali su se kao pilot studije (10), ali je izveštaj Changa 1992. godine i zvanično otvorio vrata novoj terapijskoj mogućnosti (11). U ovoj nekontrolisanoj studiji je opisan terapijski uspeh u grupi od šest pacijenata koji su lečeni tri meseca sa 0.3mg oktreotida. Kod svih pacijenata je registrovano poboljšanje funkcije EOM i zapaljenskih znakova. Tri godine kasnije, Krassas i saradnici su u kontrolisanoj studiji sa 12 pacijenata pokazali da su efekti oktreotida značajni u odnosu na placebo i da se mogu predvideti prethodnim oktreoskenom (12). Oktreosken (¹¹¹In-pentetreotid scintigrafija) ukazuje na prisustvo somatostatinskih receptora u retrobulbarnom tkivu, verovatno eksprimiranim na aktiviranim T limfocitima. Pošto pacijenti sa kratkotrajnom, aktivnom GO imaju veći stepen vezivanja farmaka, oktreosken se može smatrati i prediktorom uspešnosti lečenja (13). Osim cene ove medikamentne terapije koja uključuje i potrebu za oktreoskenom, u početku je problem bio kratak poluživot oktreotida (farmakodinamski efekat 8-12h). Ovaj drugi nedostatak je prevaziđen novim, savremenijim analogima somatostatina dugog dejstva. Ista grupa autora je pokazala da kod osoba sa pozitivnim oktreoskenom i lanreotid u dozi od 40 mg na dve nedelje tokom tri meseca, ostvaruje povoljne efekte na oftalmopatiju u istom stepenu kao i oktreotid (14,15). Sličan uspeh u lečenju GO postignut je i primenom dugodelujućeg oktreotida (Sandostatin-LAR) tokom četvoromesečnog lečenja sa 20mg/30 dana (16). Međutim, u nekim od novijih kontrolisanih studija nisu se potvrdili ovako dobri efekti (17). Mehanizam delovanja analoga somatostatina nije potpuno jasan. Vezujući se za svoj receptor, moguće je da somatostatin inhibira lokalno oslobađanje insulinu sličnog faktora rasta (IGF I) i njegove lokalne parakrine/autokrine efekte na proliferaciju retrobulbarnog tkiva (18), ili da inhibira oslobađanje citokina iz T limfocita (19,20). Somatostatin deluje direktno preko nekih od pet podtipova svojih receptora na retroorbitalnim limfocitima i fibroblastima (21), te je zbog toga od izuzetnog značaja za predikciju uspeha terapije GO da se prethodnim oktreoskenom utvrdi njihovo postojanje. Somatostatinski analozi osim blagih gastrointestinalnih tegoba tokom prve nedelje lečenja, ne daju mnogo neželjenih dejstava. Doze koje se koriste za lečenje GO su za oktreotid 0.3-0.6 mg/dnevno okom tri meseca, za lanreotid 30-40 mg na dve nedelje tri meseca i za Sandostatin-LAR 20-30 mg/4 nedelje tokom četiri meseca. Mada somatostatinski analozi mogu imati svoje mesto u lečenju autoimune oftalmopatije, procena uspešnosti terapije je na malom broju pacijenata i u malo randomiziranih, kontrolisanih studija za sada ipak nemoguća. Metaanaliza koju je 2004. godine dao Krassas ukazuje da bi ova terapija mogla biti uspešna u oko 70% slučajeva (22). Osim nedovoljno dokazane uspešnosti, ova terapijska opcija je manje popularna zbog visoke cene ne samo analoga već i oktreoskena, čiji su nedostaci nedovoljna specifičnost za GO, nemogućnost prikazivanja debljine ekstraokularnih mišića, a dodatno je zračenje orbitalne regije (23).

Terapija anticitokinima

Citokini imaju ključnu ulogu u pokretanju i pospešivanju inflamatornog i autoimunog procesa u GO. Zbog svog proinflamatornog dejstva, od svih citokina najznačajniji su faktor nekroze tu-

mora (TNF- α), interleukin 1 (IL-1) i interferon gama (IFN- γ) (24). Potreba za novim mogućnostima medikamentnog lečenja GO uslovlila je fokusiranje na preparate koji mogu blokirati efekte citokina i koji su se pokazali uspešni u lečenju različitih autoimunih bolesti. Ova grupa lekova obuhvata antagoniste citokinih receptora, monoklonska antitela na citokine, solubilne himerične receptore citokina i kontraregulatorne citokine (Tabela 1) (25). Među modulatorima citokine aktivnosti je i pentoksifilin koji ima inhibitorni efekat na HLA-DR ekspresiju i sekreciju GAG indukovanu IL-1, TNF- α i IFN- γ . Pokazalo se da ovaj lek, popularan zbog drugih indikacija, ima izvesne povoljne efekte i na očne promene u GO (26). Pilot-studija sa anti-TNF- α , etanerceptom, takođe je pokazala samo umereni uspeh u lečenju GO (27). Iako dosadašnje nerandomizirane i nekontrolisane studije sa malim brojem pacijenata nisu potvrdile značajne povoljne efekte na tok GO, anticitokini ostaju atraktivna buduća terapijska opcija. Pouzdana procena efikasnosti, potrebnih doza za ostvarivanje efekata u retrobulbarnom tkivu i bezbednosti ovih skupih lekova tek predstoji.

Tabela 1. Novi imunomodulatorni lekovi koji deluju preko citokina

Monoklonska antitela	infliksimab daklizumab	anti-TNF- α anti-IL-2R
Receptori citokina	sIL-1R TNF-RI	blokada IL-1 blokada TNF- α
Rekombinantni citokini	sIL-1RA IL-10	blokada IL-1 Th1 supresija
Metaloproteinazni inhibitori	Pentoksifilin, lizofilin	anti-TNF- α efekti

Iako je nesteroidna medikamentna terapija GO uvek bila aktuelna tema za istraživače i kliničare, dosadašnja ispitivanja ne pokazuju njenu prednost u odnosu na GK terapiju. Šta više, bogato iskustvo sa steroidima dovelo je do boljih protokola za lečenje koji rezultiraju u većoj efikasnosti uz manje neželjenih efekata i učvrstilo ovu grupu lekova na mestu prve terapijske linije. Takođe, steroidna terapija se sve više primenjuje u ambulantnim uslovima što je značajno pojeftinjuje i čini ugodnijom za primenu. Prema multicentričnoj studiji obavljenoj u Evropi, Krassas je pokazao da čak i parenteralna primena kortikosteroida košta maksimalno 600 EU, dok lečenje somatostatinskim agonistima može koštati i do 10000 EU po bolesniku (Tabela 2) (28). Ipak, nezavisno od cene, nedovoljna uspešnost sve medikamentne terapije, obavezuje istraživače da i dalje tragaju za lekom koji bi delovao specifično, efikasno i sa što manje neželjenih efekata.

Tabela 2. Cene različitih vidova lečenja GO

Lečenje	inicijalna doza	trajanje lečenja	Cene (EU)
Oralni prednizon	60-100 mg/d	4-6 m	<80
Iv MP	puls 0.5-1 g/3d, r	20 mg oP 4-6 m	100-600
Oktreotid	100 mg	12 n	1500-3000
Lanreotid	40 mg na 2 n	12 n	2500-3500
Oktreotid LAR	30 mg na 4 n	12 n	5000-10000
CLS	5-7.5 mg/kg+20 mg oP	12 n	600-1800
IVIG	1 g/kg 2 dana	r 5-6x na 3 n 4-5 m	30000

Iv MP = intravenski metilprednizon, r = ponovljeno, Op = oralni prednizon, CLS = ciklosporin

Zaključak

Savremeni protokoli za primenu intravenskih GK u lečenju GO obezbeđuju poboljšanu efikasnost uz manje neželjenih efekata. Ipak, u ređim slučajevima potrebe za dodatnom nesteroidnom medikamentnom terapijom mogu se koristiti i drugi lekovi čija je efikasnost manja ili nedovoljno potvrđena, posebno ako imaju blaga neželjena dejstva i prihvatljivu cenu.

Literatura

1. Bartalena L, Pinchera A and Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocrine Review*, 2000; 21:168-199.
2. Antonelli A, Saracino A, Alberti B et al. High-dose intravenous immunoglobulin treatment in Graves' ophthalmopathy. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 1992; 126:13-23.
3. Baschieri L, Antonelli A, Nardi S et al. Intravenous immunoglobulin versus corticosteroid in treatment of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid*, 1997; 7:579-585.
4. Kahaly G, Pitz S, Muller-Forell W and Hommel G. Randomized trial of intravenous immunoglobulins versus prednisolone in Graves' ophthalmopathy. *Clin Exp Immunol*. 1996; 106:197-202.
5. Seppel T, Schlaghecke R, Becker A et al. High-dose intravenous therapy with 7S immunoglobulins in autoimmune endocrine ophthalmopathy. *Clin Exp Rheumatol*, 1996; 14(Suppl 15):S109-114.
6. Kekow J, Rheinhold D, Pap T and Ansorge S. Intravenous immunoglobulins and transforming growth factor- α . *Lancet*, 1998; 351:184-185.
7. Marcocci C, Marino M, Rocchi R et al. Novel aspects of immunosuppressive and radiotherapy management of Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest*, 2004; 27: 272-280.
8. Prummel MF, Mouritz MP, Berghout A et al. Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med*, 1989; 321:1353-1359.
9. Kahaly G, Schrezenmeir J, Krause U et al. Cyclosporin and prednisone v. prednisone in treatment of Graves' ophthalmopathy: a controlled, randomized and prospective study. *Eur J Clin Invest*. 1986; 16:415-422.
10. Trbojević B, Nešović M, Ćirić J et al. The treatment of Graves' ophthalmopathy with synthetic somatostatin analogue (octreoid). *J Endocrinol Invest*, 1991; 14(Suppl 4):155.
11. Chang TC, Kao SCS and Huang KM. Octreotide and Graves' ophthalmopathy and pretibial myxoedema. *BMJ*, 1992; 304:158.
12. Krassas GE, Dumas A, Pontikides N and Kaltsas Th. Somatostatin receptor scintigraphy and octreotide treatment in patients with thyroid eye disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995; 42:571-580.
13. Krassas GE. Somatostatin analogues in the treatment of thyroid eye disease. *Thyroid*, 1998; 8:443-445.
14. Krassas GE, Kaltsas Th, Dumas A et al. Lanreotide in the treatment of patients with thyroid eye disease. *Eur J Endocrinol*, 1997; 136:416-422.

15. Krassas GE, Doumas A, Kaltsas Th et al. Somatostatin receptor scintigraphy before and after treatment with somatostatin analogues in patients with thyroid eye disease. *Thyroid*, 1999; 9:47-52.
16. Krassas GE. Thyroid eye disease in children and adolescents: new therapeutic approaches. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2001; 14:97-100.
17. Dickinson AJ, Vaidya B, Miller M et al. Double-blind, placebo-controlled trial of octreotide long-acting repeatable (LAR) in thyroid-associated ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004; 89:5910-5915.
18. Hansson HA, Petruson B and Skottnerm A. Somatomedin C in pathogenesis of malignant exophthalmos of endocrine origin. *Lancet*, 1986; 1:218-219.
19. Malec P, Zeman K, Markiewicz K et al. Short term somatostatin infusion affects T-lymphocyte responsiveness in humans. *Immunopharmacology*, 1989; 17:45-49.
20. Bahn RS and Heufelder AE. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med*, 1993; 329:1468-1475.
21. Pasquali D, Notaro A, Bonavolonta G et al. Somatostatin receptor genes are expressed in lymphocytes from retroorbital tissues in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002; 87:5125-5129.
22. Krassas GE. Somatostatin analogs: a new tool for the management of Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest*, 2004; 27:281-287.
23. Krassas GE. Octreoscan in thyroid-associated ophthalmopathy. *Thyroid*. 2002; 12:229-231.
24. Ajjan RA and Weetman AP. New understanding of the role of cytokines in the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest*, 2004; 27:237-245.
25. Bartalena L, Marcocci C and Pinchera A. Cytokine antagonists: new ideas for the management of Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996; 81:446-448.
26. Balazs C, Kiss E, Vamos A et al. Beneficial effect of pentoxifylline on thyroid-associated ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997; 82:1999-2002.
27. Paridaens D, van den Bosch WA, van der Loos TL et al. The effect of etanercept on Graves' ophthalmopathy. *Eye*, 2005; 19:1286-1289.
28. Krassas GE. The cost of immunosuppressive therapies currently used in patients with thyroid eye disease. *J Endocrinol Invest*, 2004, 27:919-923.