

2016. gada Eiropas Vairogdziedzera asociācijas/ Eiropas Greivsa Orbitopātijas grupas Greivsa orbitopātijas ārstēšanas vadlīnijas

*Luigi Bartalena^a, Lelio Baldeschi^b, Kostas Boboridis^c, Anja Eckstein^d, George J.Kahaly^e, Claudio Marcocci^f, Petros Perros^g, Mario Salvi^h, Wilmar M.Wiersingaⁱ
on behalf of the European Group on Graves Orbitopathy (EUGOGO)*

Vadlīnijas tulkotas no oriģināla un izdotas ar S. Karger AG Basel atļauju, tās tulkoja un adaptēja latviešu valodai dr. Unda Kaļķe, doc. Kristīne Ducena, Dr.Una Gailiņa un dr. Sandra Valeiņa.

S. Karger AG Basel neatbild par iespējamām neprecizitātēm, kas var būt radušās tulkojumā.

Šis dokuments ir aizsargāts ar autortiesībām un jebkura tā pavairošana un tālāka izplatīšana ir rakstiski jāaskaņo ar S.Karger AG Basel.

Izdevuma publicēšanu latviešu valodā finansiāli atbalsta **MERCK**

Īsumā

Greivsa orbitopātija (GO) ir biežākā Greivsa slimības ekstratireoidālā izpausme. GO ārstēšanas rezultāti joprojām nereti ir nepilnīgi, jo pieejamās ārstēšanas metodes neiedarbojas uz slimības patoģenēzes mehānismiem.

Terapija ir jāizvēlas atbilstoši GO aktivitātei un smaguma pakāpei, kā arī izvērtējot slimības ietekmi uz pacienta dzīves kvalitāti. Visiem pacientiem ir nepieciešama riska faktoru (smēķēšanas un vairogdziedzera disfunkcijas) ierobežošana, lai novērstu slimības progresēšanu, kā arī jālieto lokālā terapija un jāveic aizsardzības pasākumi (jālieto "mākslīgo asaru" preparāti, gēli un jānēsā tumšas brilles), lai novērstu ārējās vides kairinātāju ietekmi.

Vieglas GO gadījumā var būt pietiekami ar nogaidošu stratēģiju, regulāri pacientu kontrolējot, bet jāņem vērā, ka sešus

mēnešus ilgs selēna kurss ir pietiekami efektīvs, lai uzlabotu vieglu slimības manifestāciju un novērstu slimības progresēšanu nopietnākās formās. GK lielās devās intravenozi ir pirmās rindas terapija aktīvas vidēji smagas vai smagas GO gadījumā. Optimāla kumulatīvā deva ir 4,5-5 g metilprednizolona. Nopietnākos gadījumos var izmantot lielākas devas (līdz 8 g). Lēmums par otrās rindas terapiju ir jāpieņem multidisciplinārai komandai, un šāda terapija ietver otru intravenozās GK terapijas kursu, vai perorālu GK terapiju kombinācijā ar orbītu staru terapiju vai ciklosporīnu, vai rituksimabu, vai nogaidošu stratēģiju ar regulāru kontroli. Lielākajai daļai pacientu pēc konservatīvas GO ārstēšanas, kad slimība ir neaktīva pēc imūnsupresantu terapijas, ir nepieciešama rehabilitācijas terapija (orbītas dekompresija, operācija šķielēšanas korekcijai, plakstiņu plastiskā ķirurģija).

Ievads

EUGOGO 2008. gadā vienlaicīgi divos žurnālos *European Journal of Endocrinology* un *Thyroid* publicēja nolikumu par vienošanos GO ārstēšanā. [1, 2]. Tas tika atzinīgi novērtēts [3] un no publicēšanas brīža plaši izplatīts un lietots. Amerikas Vairogdziedzera asociācija un Amerikas klīnisko endokrinologu asociācija 2011. gadā publicēja hipertireozes ārstēšanas vadlīnijas, kurās tika aprakstīts, kā ārstēt pacientus ar hipertireozi, kuriem ir GO, bet netika aprakstīta pašas GO ārstēšana [4]. Pēdējos gados publicēti vairāki klīniskie pētījumi par GO ārstēšanu, un to rezultāti ir būtiski ietekmējuši GO pacientu ārstēšanas taktiku. Līdz ar to Eiropas Vairogdziedzera asociācija (ETA) lūdza EUGOGO izstrādāt Greivsa orbitopātijas ārstēšanas vadlīnijas.

Jauni epidemioloģiskie pētījumi liecina par samērā vienmērīgu GO izplatību un sastopamību vispārējā populācijā un pacientiem ar Greivsa slimību. Zviedrijā Greivsa slimības sastopamība vispārējā populācijā gada laikā ir 210 gadījumi uz miljonu iedzīvotāju, un sastopamības attiecība starp sievietēm un vīriešiem ir 3,9:1; visaugstākie sastopamības rādītāji ir 40-60 gadu vecuma grupā. [5] Turklāt GO sastopamība gada laikā ir 42,2 gadījumi uz vienu miljonu iedzīvotāju (20,1% no Greivsa slimības gadījumiem). [5] Dānijā pacientiem ar Greivsa slimību vidēji smagas vai smagas GO izplatība gada laikā ir 16,1 gadījums uz miljonu vispārējās populācijas iedzīvotāju; attiecība starp sievietēm un vīriešiem ir 5:1, un augstākie sastopamības rādītāji ir 40-60 gadu vecuma grupā. [6] Dānijā veiktajā pētījumā vidēji smagas vai smagas un ļoti smagas GO izplatība starp pacientiem ar Greivsa slimību bija 4,9%, un šie rezultāti būtiski neatšķīrās no 6,1%, ko novēroja vienā

centrā veiktā pētījumā Itālijā. [7] Pēdējais no minētajiem pētījumiem klīniski ir ļoti nozīmīgs, jo tas skaidri pierādīja, ka lielākajai daļai pacientu ar Greivsa slimību (>80%) bez sākotnējas GO, kuri ārstēti ar tireostatiskajiem medikamentiem, 18 mēnešu novērošanas periodā GO nav attīstījusies, bet viegla GO lielākajai daļai pacientu ir spontāni izzudusi. Salīdzinot 2000. gadā un 2012. gadā veiktos pētījumus, kas iesniegti EUGOGO, vērojama tendence, ka pacientiem GO ir vieglāka un mazāk aktīva. [8]

Tekstā lietotie saīsinājumi un to skaidrojumi:

Anti-IGF-1 receptora antivielas – insulīnam līdzīgā augšanas faktora 1 receptora antivielas

DON – distiroidālā optiskā neiropātija, kas rodas Greivsa orbitopātijas ierosinātas redzes nerva pārmērīga iestiepuma vai kompresijas rezultātā

GO – Greivsa orbitopātija

GK – glikokortikoidi

keratoconjunctivitis sicca – sausās acs sindroms

lagophthalmus – nepilnīga acs plakstiņu aizvēršanās

lid lag – stāvoklis, kad augšējais plakstiņš novietots augstāk nekā normāli, acs ābolam novietojoties zemāk

proteomika – pētniecība par olbaltumvielām

Sjögren's sindroms – autoimūnu hronisku iekaisuma slimību izpausme, kam raksturīga sausa gļotāda (īpaši sauso acu sindroms un mutes sausums)

Primārā pozīcija – skatiens taisni uz priekšu

Fūzija – redzes analizatora spēja sapludināt divus attēlus, kas veidojas uz abu acu tīklenēm, skatoties uz objektu, kas atrodas Panuma zonas robežās un kam piemīt noteikta binokulārā disparitāte, vienā kopējā redzes tēlā smadzenēs. Fūzija kā fenomens ir binokulārās redzes pamatā.

Inkomitanta šķielēšana – dažāda izmēra šķielēšanas leņķis dažādos skata virzienos (pa labi, pa kreisi, uz leju, uz augšu, pa labi uz augšu, pa kreisi uz augšu, pa labi uz leju, pa kreisi uz leju, galva slīpi pa labi, galva slīpi pa kreisi)

1.tabula. Rekomendāciju apkopojums

Rekomendācijas		Rekom. stiprums un pierādījumu līmenis
1. Vispārīgi	Rekomendē uz pacientu vērstu pieeju, kas ietver Greivsa slimības simptomu novērtēšanu un ārstēšanu, ņemot vērā terapijas ietekmi uz dzīves kvalitāti un psihosociālo labklājību	1, 0000
2. Novērtējums	GO aktivitāti un smaguma pakāpi rekomendē noteikt pēc standartizētiem kritērijiem, GO iedalot aktīvā vai neaktīvā un vieglā, vidēji smagā, smagā vai redzi apdraudošā (skat. 2. tabulu)	1, 0000
3. Specializētie centri	Primārās aprūpes ārstiem, ģimenes ārstiem, internistiem un speciālistiem pacientus ar GO rekomendē nosūtīt uz vairogdziedzera/oftalmoloģisko slimību klīnikām vai specializētiem centriem, lai būtu nodrošināta endokrinoloģiskā un oftalmoloģiskā kompetence, izņemot vieglākos gadījumos, kad stāvoklis uzlabojas, normalizējot vairogdziedzera darbību un lietojot lokālos lubrikantus	1, 0000
4. Smēķēšanas atmešana	Visi pacienti ar Greivsa hipertireozi, neatkarīgi no tā vai viņiem ir vai nav GO, ir jāmudina atstāt smēķēšanu. Nepieciešamības gadījumā jāizmanto specializētas smēķēšanas atmešanas programmas vai klīnikas	1, 0000
5. Vairogdziedzera disfunkcija	Visiem pacientiem ar GO jāatjauno un jāuztur eitireoīds stāvoklis	1, 0000
6. Steroīdu profilakse	Visiem pacientiem, kurus ārstē ar radioaktīvā joda terapiju un kuriem ir augsts GO progresēšanas vai <i>de novo</i> veidošanās risks, rekomendē perorālu prednizolona profilaksi ar vidējo dienas devu 0,3-0,5 mg prednizolona/kg ķermeņa svara Zema riska pacientiem var lietot mazāku prednizolona devu Ja netiek pieļauta hipotireoze, pacienti ar neaktīvu GO, kuriem nav citu nozīmīgu riska faktoru, t. sk. smēķēšana, var droši saņemt radioaktīvā joda terapiju bez GK aizsega	1, 0000
7. Lokālā terapija	Visiem pacientiem ar GO rekomendē novērtēt radzenes stāvokli, un visu slimības laiku ir nepieciešama terapija ar "mākslīgajām asarām", kas nesatur konservantus, bet ir ar osmoprotektīvām īpašībām Ja radzenei ir nepieciešama augstāka aizsardzība, tad terapijā jāizmanto gēli vai ziedes, kas īpaši nozīmīgi varētu būt nakts laikā	1, 0000

8.	Viegla GO	Vieglas GO gadījumā rekomendē ārstēšanu ar lokāliem līdzekļiem un veikt vispārējos pasākumus, kas novērš potenciālos riska faktoros. Ja slimība būtiski ietekmē pašreizējo dzīves kvalitāti un iespējamie terapijas ieguvumi pārsniedz riskus, tad apsverama imūnsupresīva terapija (aktīvas GO gadījumā) vai rehabilitējoša operācija (neaktīvas GO gadījumā).	1, 0000
9.	Selēna lietošana viegla GO gadījumā	6 mēnešus ilga terapija ar selēnu rekomendējama pacientiem ar relatīvi išlaicīgu un vieglu GO, jo tā samazina acs simptomus, uzlabo dzīves kvalitāti un pasargā no GO progresēšanas nopietnākās formās.	1, 0000
10.	Pirmās rindas terapija vidēji smagas vai smagas un aktīvas GO gadījumā	GK lielās devās rekomendē kā pirmās rindas terapiju visos aktīvas vidēji smagas vai smagas GO gadījumos. Intravenoza GK terapija ir jārealizē specializētos centros, kur iespējama terapijas iespējamo blakusparādību droša kontrole.	1, 0000
11.	Intravenozo GK kumulatīvā deva 1	Stingri jāievēro, ka intravenozā GK kumulatīvā deva nedrīkst pārsniegt 8,0 g. Pirms terapijas uzsākšanas jānodrošina optimāla diabēta un arteriālās hipertensijas kontrole. Pacientiem ar nesenu pierādītu vīrusa hepatīta infekciju, nozīmīgu aknu disfunkciju, smagu kardiovaskulāru slimību vai psihiskiem traucējumiem nedrīkst nozīmēt intravenozo GK terapiju.	1, 0000
12.	Intravenozo GK kumulatīvā deva 2	Lielākajai daļai pacientu ar aktīvu vidēji smagu vai smagu GO rekomendē vidēju GK devu shēmu ar metilprednizolonu, piemēram, sākuma deva 0,5 g vienu reizi nedēļā 6 nedēļas pēc kārtas, turpmāk 0,25 g vienu reizi nedēļā 6 nedēļas pēc kārtas (kumulatīvā kopējā deva 4,5 g). Lielu devu shēmas jāparedz nopietnākajos vidēji smagas vai smagas slimības gadījumos, piemēram: 0,75 g vienu reizi nedēļā 6 nedēļas pēc kārtas, Turpmāk 0,5 g vienu reizi nedēļā 6 nedēļas pēc kārtas (kopējā kumulatīvā deva 7 g).	1, 0000
13.	GK terapijas pārtraukšana	Pacientiem, kas saņem GK terapiju, ir nepieciešama regulāra terapijas efekta un blakusparādību stingra kontrole. Ja blakusparādības pārsniedz terapijas radīto ieguvumu, tad jāapsver GK terapijas pārtraukšana un jāizvēlas cits ārstēšanas veids vai nogaidoša stratēģija, turpinot rūpīgi uzraudzīt pacienta stāvokli.	2, 0000

14.	Otrās rindas terapija aktīvas vidēji smagas vai smagas GO gadījumā	Lēmums par otrās rindas terapijas izvēli pacientiem ar aktīvu vidēji smagu vai smagu GO ir jāpieņem multidisciplinārai komandai	1, 0000
15.	Rehabilitācijas operācijas	Rehabilitācijas operāciju GO gadījumā var rekomendēt tiem pacientiem, kuriem slimība būtiski ietekmē redzi vai dzīves kvalitāti vismaz 6 mēnešus pēc slimības remisijas. Ja ir nepieciešama vairāk nekā viena operācija, vispirms jāveic orbītas dekompresija, bet pēc tam šķielēšanas ķirurģiska korekcija ar sekojošu plakstiņu plastiku. Pacienti jānosūta uz specializētiem centriem pie ķirurgiem, kuri specializējušies šajā jomā un spēj izvēlēties pareizo pieeju atbilstoši pacienta individuālajām vajadzībām.	1, 0000
16.	GO terapija gadījumā, ja pastāv redzes zuduma draudi 1	Smagu radzenes bojājumu rekomendē ārstēt medikamentozi vai pakāpeniski pielietojot invazīvākas operācijas, lai, cik drīz vien iespējams, novērstu radzenes bojājuma progresēšanu. Radzenes neatgriezeniska bojājuma riska gadījumā nekavējoties jāpielieto ķirurģiska terapija.	1, 0000
17.	GO terapija gadījumā, ja pastāv redzes zuduma draudi 2	DON jeb draudoša redzes nerva bojājuma gadījumos rekomendē nekavējoties lietot GK lielās devās (500-1000 mg metilprednizolona trīs dienas pēc kārtas vai ik pārdienas pirmās nedēļas laikā). Ja divu nedēļu laikā terapijas efekts nav sasniegts vai tas nav pietiekams, nepieciešama neatliekama orbītas dekompresija. Ja draudošā redzes nerva kompresija mazinās pēc 2 nedēļām, tad jāturpina iknedēļas pulsu terapija ar intravenozo metilprednizolonu, rekomendēts aktīvas vidēji smagas vai smagas GO gadījumā (skat. 12. rekomendāciju). Akūtu <i>horioīdea</i> kroku un acs ābola subluksācijas gadījumā pēc iespējas ātrāk jāveic orbītas dekompresija.	1, 0000

Novērtēšana

Rekomendāciju izveidošanai un pierādījumu kvalitātes noteikšanai izmantota *The GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation)* sistēma. [9] Darba grupa ir izmantojusi šādu kodēšanas sistēmu: (1) norāda uz spēcīgu rekomendāciju (apzīmē ar „rekomendē”), (2) apzīmē vāju rekomendāciju (apzīmē ar „iesaka”).

Pierādījumu vērtēšana:

∅○○○ – ļoti zema kvalitāte

∅∅○○ – zema kvalitāte

∅∅∅○ – viduvēja kvalitāte

∅∅∅∅ – augsta kvalitāte

Rekomendācijas

Rekomendāciju kopsavilkums attēlots 1. tabulā.

Kāda būtu ārsta vispārējā pieeja pacientiem ar Greivsa orbitopātiju? (Kā ārstam galvenokārt rīkoties GO gadījumā?)

Vairāki dzīves kvalitātes pētījumi, kuros veiktas aptaujas (SF-36), norāda, ka cilvēkiem ar GO ir ievērojami zemāka dzīves kvalitāte, kas ir līdzvērtīga kā cukura diabēta vai ļaundabīgu audzēju gadījumos. [10] Izmantojot validētu GO specifisku dzīves kvalitātes novērtēšanas anketu, ir pierādīts, ka optimāla terapija pacientiem ar GO uzlabo dzīves kvalitāti. [11] Svarīgas ir arī tiešās un netiešās izmaksas (invaliditātes vai bezdarba dēļ). [12] Lai sasniegtu optimālu rezultātu, katram pacientam ir nepieciešama individuāla pieeja, ņemot vērā ne tikai slimības klīnisko ainu, bet arī GO ietekmi uz individuālo dzīves kvalitāti un psihosociālo labklājību.

Rekomendācija

1. Rekomendē uz pacientu orientētu pieeju, kas ietver Greivsa slimības simptomu novērtēšanu un ārstēšanu, ņemot vērā terapijas ietekmi uz dzīves kvalitāti un psihosociālo labklājību.

Kā un kāpēc būtu jānovērtē GO aktivitāte un smaguma pakāpe?

Vispiemērotākā terapija konkrētam pacientam ir atkarīga no acs izmaiņu aktivitātes un smaguma pakāpes. Acs izmaiņu aktivitāti ir viegli noteikt, izmantojot klīnisko aktivitātes skalu (CAS). [13] CAS $\geq 3/7$ norāda uz aktīvu GO. Izdala šādas smaguma pakāpes: viegla, vidēji smaga, smaga, redzi apdraudoša (jeb ļoti smaga) slimība. Aktivitātes un smaguma pakāpes novērtējums nav mainījies kopš 2008. gada (skat. 2. tabulu). [1, 2]

2.tabula. GO aktivitātes un smaguma novērtējums

GO aktivitātes noteikšana pēc CAS	
Klīniskā atradne	Punktu skaits
Spontānas retrobulbāras sāpes	0 – 1
Sāpes pie acu kustībām	0 – 1
Plakstiņu apsārtums	0 – 1
Konjunktīvas apsārtums	0 – 1
Acs mediālā kaktiņa (<i>plica semilunaris, caruncula</i>) tūska	0 – 1
Plakstiņu tūska	0 – 1
Konjunktīvas tūska (<i>hemosis</i>)	0 – 1
Kopā	0 – 2: neaktīva GO > 3: aktīva GO

GO smaguma pakāpes noteikšana pēc NOSPECS

Nav pazīmju vai simptomu

Tikai pazīmes, nav simptomu: plakstiņu atvērums (attālums starp plakstiņu malām mm, pacientam sēžot relaksētā stāvoklī ar distālo skata fiksāciju)

Mīksto audu iesaiste: acu pietūkums, apsārtums

Proptosis: eksoftalms (mm: individuālam pacientam izmantojot vienu un to pašu *Hertel* eksoftalmometru un vienu un to pašu starpmalu distanci)

Eskstraokulāro muskuļu iesaiste: acs muskuļu iestiepums, subjektīva dubultošanās skala – intermitējoša (piemēram, dubultošanās noguruma stāvoklī vai tūlīt pēc pamošanās), nepastāvīga (piemēram, dubultošanās maksimālā skatiena apstākļos) un pastāvīga (piemēram, dubultošanās primāri vai lasot).

Radzenes iesaiste: nav/punktveida keratopātija, čūlas

Redzes zudums (redzes nerva iesaistes dēļ): labākais koriģētais redzes asums, krāsu redze, redzes nerva disks, relatīvs aferentās pupillas defekts, redzes lauki (ja aizdomas par redzes nerva kompresiju).

GO smaguma pakāpes noteikšana pēc EUGOGO

*Viegla GO

GO simptomi minimāli ietekmē pacienta ikdienas dzīvi, tas neattaisno imūnsupresīvas vai ķirurģiskas terapijas pielietošanu.

Pacientiem ir viena vai vairākas šādas pazīmes:

Neliela plakstiņu retrakcija <2 mm

Viegla mīksto audu iesaiste

Eksoftalms <3 mm (pēc dzimuma un rasei atbilstošās normas)

Dubultošanās ir pārejoša vai tās nav

Radzenes kairinājuma simptomi samazinās, izmantojot lubrikantus

*Vidēji smaga līdz smaga GO

Pacientiem, kuriem nav redzi apdraudoša GO, tomēr slimība tik ļoti ietekmē ikdienu, ka tas attaisno imūnsupresīvās (aktīvas GO gadījumā) vai ķirurģiskās terapijas (neaktīvas GO gadījumā) risku.

Šiem pacientiem ir viena vai vairākas šādas pazīmes:

Plakstiņu retrakcija >2 mm

Vidēja līdz smaga mīksto audu iesaiste

Vai eksoftalms ≥ 3 mm (pēc dzimuma un rasei atbilstošās normas)

Dubultošanās ir nepastāvīga vai pastāvīga

*Redzi apdraudoša GO (ļoti smaga GO)

Pacientiem ar draudošu DON un/vai radzenes neatgriezenisku bojājumu.

Rekomendācija

2. GO aktivitāti un smaguma pakāpi rekomendē noteikt pēc standartizētiem kritērijiem, GO iedalot aktīvā vai neaktīvā un vieglā, vidēji smagā, smagā vai redzi apdraudošā (skat. 2. tabulu). ○○○

Vai visi pacienti ar GO būtu jānosūta uz specializētajiem centriem vai vairogdziedzera – acu slimību centriem?

Mūsdienās pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu Greivsa hipertireozi GO sastopama retāk un tā ir vieglāka nekā pirms dažiem gadiem, [7] un tā retāk progresē smagākās orbitopātijas formās. [14] Arī pacientiem, kuri ir nosūtīti uz terciārās aprūpes centriem, retāk novēro smagas slimības formas un biežāk konstatē neaktīvu GO, salīdzinot ar agrāko situāciju. [8] Šīs tendences liecina, ka GO tiek diagnosticēta agrāk un endokrinologiem un oftalmologiem ir efektīvākas Greivsa slimības ārstēšanas pieejas, kā arī jāatzīmē specializēto centru nozīme agrīnā klīniskā šo pacientu aprūpē. Aprūpes modeļi dažādās valstīs un dažādās veselības aprūpes sistēmās atšķiras, bet turpmāka nacionālo aprūpes vadlīniju pieņemšana var uzlabot situāciju. Tomēr joprojām ir pacienti, kuri nepietiekamas izmeklēšanas vai attēldiagnostikas, kā arī neatbilstošas ārstēšanas dēļ cieš no GO slimības recidīviem un komplikācijām. [16] Piemēram, Lielbritānijā lielā valsts mēroga aptaujā tikai 56% respondentu bija apmierināti ar saņemto GO terapiju, tomēr pacienti, kuri apmeklēja speciālistus GO klīnikās, bija vairāk apmierināti nekā tie, kuri neapmeklēja specializētās klīnikas (67% pret 52%, $p < 0,05$). [17]

Rekomendācija

3. Primārās aprūpes ārstiem, ģimenes ārstiem, internistiem un speciālistiem pacientus ar GO rekomendē nosūtīt uz vairogdziedzera/oftalmoloģisko slimību klīnikām vai specializētiem centriem, lai būtu nodrošināta endokrinoloģiskā un oftalmoloģiskā kompetence, izņemot vieglākos gadījumus, kad stāvoklis uzlabojas, normalizējot vairogdziedzera darbību un lietojot lokālos lubrikantus. ○○○

Kā samazināt GO riska faktoros vai GO progresēšanu?

Smēķēšana

Ir pārliecinoši pierādīta saistība starp smēķēšanu un GO. [18]

Novērots, ka:

- (i) smēķētājiem GO izpaužas smagāk nekā nesmēķētājiem [19, 20],
- (ii) smēķētājiem biežāk GO progresē vai GO *de novo* attīstās pēc radioaktīvā joda terapijas [21, 22],
- (iii) smēķēšana samazina vai pasliktina GO imūnsupresīvās terapijas efektu [23, 24],
- (iv) retrospektīvā pētījumā tika secināts, ka smēķēšanas atmešana ir saistīta ar labāku GO iznākumu (skat. 3. tabulu) [25].

Pamatojoties uz šiem pierādījumiem, visiem pacientiem ar Greivsa hipertireozi, nekavējoties ir jāatmet smēķēšana, neatkarīgi no tā, vai GO ir vai nav attīstījusies.

3.tabula. Pierādījumi, kas apstiprina smēķēšanas negatīvo ietekmi GO gadījumā

	Pētījuma veids	Atsauce
Greivsa slimības pacientiem, kuri smēķē, GO pārliecinoši novēro biežāk nekā nesmēķētājiem.	Novērojuma pētījums	19, 20
Smēķētājiem novēro smagāku GO	Gadījumu kontroles pētījums	20
Smēķētājiem GO biežāk progresē vai tā veidojas <i>de novo</i> pēc radioaktīvā joda terapijas	Randomizēts klīniskais pētījums	21, 22
Smēķēšana kavē vai pasliktina GO imūnsupresīvās terapijas rezultātu	Randomizēts klīniskais pētījums Prospektīvs pētījums	23 24
Atturēšanās no smēķēšanas var samazināt eksoftalma un diplopijas attīstības risku.	Retrospektīvs pētījums	25

Rekomendācija

4. Visi pacienti ar Greivsa hipertireozi, neatkarīgi no tā vai viņiem ir vai nav GO, ir jānudina atmet smēķēšanu. Nepieciešamības gadījumā jāizmanto specializētas smēķēšanas atmešanas programmas vai klīnikas. ○○○○

Vairogdziedzera disfunkcija un ārstēšana.

Nepieciešams atjaunot un uzturēt eitireoīdu stāvokli, jo jebkura veida vairogdziedzera disfunkcija (gan hipo-, gan hiperfunkcija) negatīvi ietekmē GO (skat. 4. tabulu). [26, 27] Tireostatiskie medikamenti un tiroidektomija neietekmē dabisko GO gaitu (skat. 5. tabulu). [21, 28] Radioaktīvā joda terapija ir neliels, bet pārliecinošs riska faktors GO paasinājumam vai attīstībai *de novo* [21, 29, 30], jo īpaši smēķētājiem ar smagu hipertireozi (augsts brīvo vairogdziedzera hormonu līmenis un/vai TSH receptoru autoantivielas) [22, 30]

vai gadījumos, kad hipertireoze ir nesen sākusies. (skat. 5. tabulu). [31] Pacientiem, kuriem ir šāds risks, pārsvarā gadījumu GO var novērst, profilaktiski nozīmējot prednizolonu perorāli, ko lietot vienlaicīgi ar radioaktīvā joda terapiju.

Prednizolona terapija jāuzsāk pēc šādas shēmas: 0,3-0,5 mg/kg ķermeņa masas prednizolona dienā, terapijas ilgums 3 mēneši. [21] Vairāku pētījumu rezultāti liecina, ka 6 nedēļu kurss, lietojot mazākas devas (sājumdeva 0,2 mg/kg ķermeņa masas prednizolona dienā), nodrošina tādu pašu efektivitāti (skat. 5. tabulu). [32-34] Tomēr randomizētā prospektīvā pētījumā Japānā tika pierādīts, ka prednizolona shēma ar mazajām devām ne vienmēr ir pietiekama. [35] Pēc radioaktīvā joda terapijas nepieciešama piesardzība, lai novērstu vairogdziedzera disfunkciju. Ja tā attīstās, tad to nepieciešams nekavējoties koriģēt (statīt 4.tabulu). [36, 37] Tireostatiskie medikamenti, tireoīdektomija, kā arī radioaktīvā joda terapija (ar steroīdu profilaksi, ja nepieciešams) ir efektīvi terapijas veidi hipertireozes gadījumā, un nav pierādījumu par būtiski atšķirīgu to ietekmi uz GO. Šo trīs ārstēšanas veidu izvēle ir atkarīga no pacientu individuālajiem apstākļiem un viņu vēlmēm. [38]

4.tabula. Pierādījumi, kas apstiprina vairogdziedzera disfunkcijas negatīvo ietekmi uz GO

Atradne	Pētījuma veids	Atsauce
Eitireoīda stāvokļa atjaunošana ar tireostatiskajiem medikamentiem ir saistīta ar GO uzlabošanos	Prospektīvs pētījums	27
GO veidošanās var būt saistīta ar nekontrolētu hipotireozi	Restrospektīvs pētījums Prospektīvs pētījums	26 37
Hipotireozes novēlota ārstēšana pēc radioaktīvā joda terapijas ir saistīta ar paaugstinātu GO veidošanās risku	Retrospektīvs pētījums	36

5.tabula. Greivsa hipertireozes ārstēšanas efektu ietekme uz GO.

Tireostatisko medikamentu lietošana neietekmē GO dabisko gaitu, (iespējama netieša ietekme, koriģējot hipertireozi)	Gadījumu kontroles prospektīvs pētījums	28
Pēc radioaktīvā joda terapijas pastāv GO veidošanās vai progresēšanas risks pacientiem ar riska faktoriem (iepriekš bijusi GO, vai nesen sākusies GO, pacients smēķētājs)	Randomizēts klīniskais pētījums Randomizēts klīniskais pētījums Meta-analīze Retrospektīvs pētījums	21 30 29 31
GO veidošanos vai progresēšanu pēc radioaktīvā joda terapijas riska grupas pacientiem parasti var novērst, vienlaicīgi lietojot prednizolonu perorāli (GK profilakse)	Randomizēts klīniskais p. Retrospektīvs pētījums Meta-analīze	21 32 33
Tireoīdektomija neietekmē dabisko GO gaitu.	Gadījuma kontroles prospektīvs pētījums	28

Rekomendācijas

5. Visiem pacientiem ar GO jāatjauno un jāuztur eitireoīds stāvoklis. (1,0000)

6. Visiem pacientiem, kurus ārstē ar radioaktīvā joda terapiju un kuriem ir augsts GO progresēšanas vai de novo veidošanās risks, rekomendē perorālu prednizolona profilaksi ar vidējo dienas devu 0,3-0,5 mg prednizolona/kg ķermeņa masas. Pacientiem ar zemu risku var lietot mazāku prednizolona devu. Ja netiek pieļauta hipotireoze, pacienti ar neaktīvu GO, kuriem nav citu nozīmīgu riska faktoru, t.sk. smēķēšana, var droši saņemt radioaktīvā joda terapiju bez GK aizsega. (1,0000)

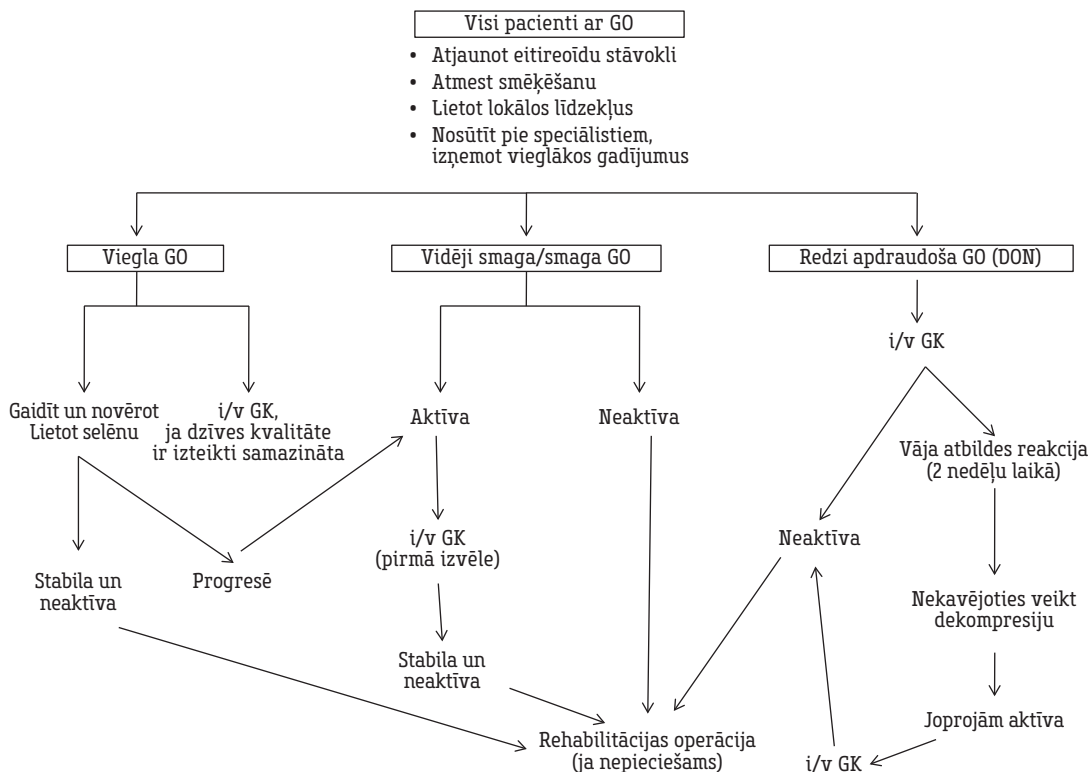
Lokālās terapijas pamatojums visa GO terapijas kursa laikā

Pacientiem ar Greivsa hipertireozi, pat pirms GO ir atklāta, bieži novēro acs iekaisīgās slimības un sauso acu sindromu. [39-43] GO gadījumā ir palielināts acs spraugas platums, novēro eksoftalmu, izmainītu mirkšķināšanas biežumu, *lid lag*, *lagophthalmus*, nespēju pacelt plakstiņu un vāju Bella fenomenu, un visi šie faktori var izraisīt potenciālu acs virsmas izžūšanu. Atsaucoties uz 17 prospektīvu pētījumu rezultātiem [44], radzenes bojājums galvenokārt ir atkarīgs no acs spraugas paplašināšanās, jo palielinās acs virsmas iztvaikošana, kas savukārt paaugstina asaru plēvītes osmolaritāti līdzīgi kā *keratoconjunctivitis sicca* gadījumā. Elektronmikroskopiski pēc krāsošanas ar Bengālijas rozā un Lizamīna zaļo un biomikroskopējot GO pacientiem gan agrīnā, gan vēlīnā slimības fāzē var skaidri redzēt izžuvušās epitēlijšūnas, turklāt pacientiem ar vēlīnu GO novēro ievērojami ātrāku asaru plēvītes plīšanu.

Pētot aktīvu GO, rezultāti liecina, ka radzenes bojājums pārlicinoši korelē ar samazinātu asaru sekrēciju. Asaru dziedzeri fizioloģiski ekspresē TSH receptorus, kas aktīvas GO gadījumā var saistīties ar asinsritē esošajām TSH receptoru antivielām un veicināt asaru dziedzeru funkciju traucējumus. [46] Šī asaru dziedzeru disfunkcija, kas saistīta ar imūnsistēmu, sākotnēji raksturojas ar iekaisumu, vēlāk novēro dziedzeru fibrozi un izžūšanu, kā rezultātā rodas ilgstoša slimība – sekundārais *Sjögren's* sindroms. [46-50] Asaru šķidrums proteomika (olbaltumvielu izpēte) liecina, ka GO gadījumā palielinās iekaisuma olbaltumvielu veidošanās, bet samazinās aizsargājošo olbaltumvielu regulācija, un pacientiem ar sausās acs sindromu ir vērojamas būtiskas olbaltumvielu profila atšķirības. [51] Paaugstinātā asaru osmolaritāte ir galvenais sauso acu iemesls pacientiem ar GO, kā rezultātā rodas simptomātisks radzenes bojājums, kas ievērojami samazina dzīves kvalitāti. [52, 53]

Jebkurai sausās acs sindroma formai pamata ārstēšana ir "mākslīgo asaru" preparāti bez konservantiem, kas satur demulcentu ar ilgstošu saglabāšanās laiku, piemēram, nātrija hialuronātu, ko lieto vairākas reizes dienā pēc nepieciešamības. Tas pasargā acs virsmu un samazina simptomus jau slimības agrīnā stadijā. [54] Osmoprotektīvie līdzekļi papildus pasargā arī epitēliju un samazina sūdzības, īpaši tad, ja ir paaugstināta osmolaritāte, kā to novēro GO gadījumā. [55, 56]

1. att. **Greivsa orbitopātijas ārstēšana.** Par aktivitātes un smaguma definīciju skatīt tekstu un 2. tabulu, par lokāliem līdzekļiem skatīt tekstu.



Rekomendācija

7. Visiem pacientiem ar GO rekomendē novērtēt radzenes stāvokli, un visu slimības laiku ir nepieciešama terapija ar “mākslīgajām asarām”, kas nesatur konservantus, bet ir ar osmoprotektīvām īpašībām. Ja radzenei ir nepieciešama augstāka aizsardzība, tad terapijā jāizmanto gēli vai ziedes, kas īpaši nozīmīgi varētu būt nakts laikā. (1,0000)

Kā ārstēt vieglu GO?

Viegla GO gadījumā nepieciešama slimības novērošana (skat. 3. attēlu), vairogdziedzera funkcijas kontrole, atturēšanās no smēķēšanas, lokālā terapija (“mākslīgās asaras” vai gēli). Reizēm arī objektīvi viegla GO var būtiski ietekmēt dzīves kvalitāti. Šajos gadījumos GO būtu jāvērtē kā vidēji smaga līdz smaga GO un jāpiedāvā imūnsupresīvā terapija vai rehabilitatīva operācija (skatīt nākamās divas sadaļas). [1, 2] Selēns iekļaujas kā selenocisteīns dažādos selēna proteīnos, kam ir svarīga nozīme šūnu

oksidēšanās – reducēšanās reakcijās. [57, 58] *In vivo* un *in vitro* pētījumos pierādīts, ka palielināta reaktīvā skābekļa veidošanās, ir viena no GO patoģenēzes komponentēm. [59] Selēna papildterapijas efektivitāte vieglas GO gadījumā ir pierādīta liela mēroga daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā pētījumā [60]. Pētījumā pacienti tika nejaušināti, sadalīti divās grupās un 6 mēnešus saņēma vai nu selēnu (100 µg divas reizes dienā, kas atbilst 93,6 µg elementāram selēnam dienā), vai placebo. Kā primārie galarezutatāti tika vērtētas izmaiņas dzīves kvalitātē un kopējais acs stāvoklis 6 mēnešu laikā. Abi rādītāji nozīmīgi uzlabojās selēna lietotāju grupā, salīdzinot ar placebo grupu (kopējais acs stāvokļa uzlabojums 61%, salīdzinot ar placebo grupu 38%, $p < 0,001$), un pēc selēna lietošanas pārtraukšanas acs stāvokļa uzlabojums saglabājās 12 mēnešus. Turklāt selēna lietotāju grupā pēc lietošanas pārtraukšanas GO ievērojami retāk progresēja smagākās formās (7% selēna grupā, 26% placebo grupā, $p < 0,001$). [60] Pētījuma laikā netika novērotas ar selēnu saistītas blakusparādības, un iekļautie pacienti pārsvarā dzīvoja Eiropas reģionos, kur ir viegls selēna deficīts. [61] Nav skaidrs, vai selēna papildterapija ir noderīga un droša arī pacientiem ar vieglu GO, kas dzīvo vietās, kur selēna netrūkst. Nav pierādījumu, ka selēns būtu efektīvs ilgstošas, neaktīvas, vieglas GO gadījumā. Šādos gadījumos pēc vajadzības var veikt rehabilitējošu operāciju (skat. 3. attēlu). [1, 2]

Rekomendācijas

8. Vieglas GO gadījumā rekomendē ārstēšanu ar lokāliem līdzekļiem un vispārējos pasākumus, kas novērš potenciālos riska faktoros. Ja slimība būtiski ietekmē pašreizējo dzīves kvalitāti un iespējamie terapijas ieguvumi pārsniedz riskus, tad apsverama imūnsupresīva terapija (aktīvas GO gadījumā) vai rehabilitējoša operācija (neaktīvas GO gadījumā). (1,0000)

9. Sešus mēnešus ilga terapija ar selēnu rekomendējama pacientiem ar relatīvi īslaicīgu un vieglu GO, jo tā samazina acs simptomus, uzlabo dzīves kvalitāti un pasargā no GO progresēšanas nopietnākās formās. (1,0000)

Kā ārstēt aktīvu vidēji smagu vai smagu GO?

Pirmās rindas terapija

Sistēmiskie glikokortikoīdi (GK) lielās devās ir pirmās rindas medikamenti aktīvas vidēji smagas vai smagas GO gadījumā (skat. 3. attēlu). [1, 2, 62] Intravenozi lietojamo GK darbības efektivitāte tika pierādīta nelielā randomizētā klīniskajā pētījumā (labvēlīgs iznākums bija 5 no 6 pacientiem (83%), kuriem lietoja GK, salīdzinot ar 1 no 9 pacientiem placebo grupā (11%). [63] GK ir efektīvāki, tos lietojot intravenozi, un tie ir ar labāku panesamību nekā perorālie GK (blakusparādību biežums ir 39 pret 81%, $p < 0,001$). [1, 2, 64-66] Vairāki randomizēti klīniskie pētījumi liecina, ka intravenozā terapija ir efektīva 70-80% pacientu, salīdzinot ar 50% efektivitāti pacientiem, kas lietoja perorālo terapiju. [62, 64] Tādēļ pie vidēji smagas – smagas un aktīvas GO kā pirmā terapijas izvēle ir intravenoza GK ievade. [65, 66] Intravenozie GK izraisa divējādu imūnsupresīvo efektu:

inducējot gan negenomiskus (ātrs efekts dažu minūšu laikā), gan genomiskus (ilgtermiņa iedarbība) efektus. [67]

Intravenozo GK biežākā terapijas shēma ir balstīta uz randomizētu klīnisko pētījumu [68] ar metilprednizolona kumulatīvo devu 4,5 g, kas sadalīta 12 iknedēļas infūzijās (6 iknedēļas infūzijas pa 0,5 g, kam seko 6 iknedēļas infūzijas pa 0,25 g). [68]

Nesen veiktā randomizētā pētījumā šī shēma tika salīdzināta ar īsāku terapijas shēmu, bet ar tādu pašu kumulatīvo devu (vienā nedēļā 3 dienas pēc kārtas infūzijas ar 0,5 g dienā divas nedēļas, pēc tam vienā nedēļā 3 dienas pēc kārtas infūzijas 0,25 g dienā divas nedēļas. [69] Tomēr šī shēma bija ar zemāku efektivitāti, salīdzinot ar standarta shēmu (efektivitāte 41% pret 77%, $p=0,0025$), un toksicitāte bija augstāka. [69]

Randdomizētā liela mēroga daudzcentru klīniskajā pētījumā EUGOGO 159 pacientiem ar aktīvu vidēji smagu vai smagu GO tika izmantotas 3 dažādas kumulatīvās metilprednizolona devas (7,47 g, 4,98 g un 2,25 g) vienādā laika periodā. [70] Izvērtējot pēc klīniskās aktivitātes skalas (CAS), slimības aktivitāte būtiski samazinājās ar visām devām, bet vispārējais oftalmoloģiskais stāvoklis nozīmīgi efektīvāk uzlabojās ar vislielāko metilprednizolona devu (52% pret 35% un 28%, attiecīgi izmantojot pēdējās divas devas). [70] Tomēr lielākās devas bija saistītas ar nedaudz biežākām blakusparādībām. Pētījuma autori secināja, ka lielākajai daļai pacientu jālieto kumulatīvā deva 4,5-5 g, turpretim lielākās devas būtu jāizmanto smagākos gadījumos. [70]

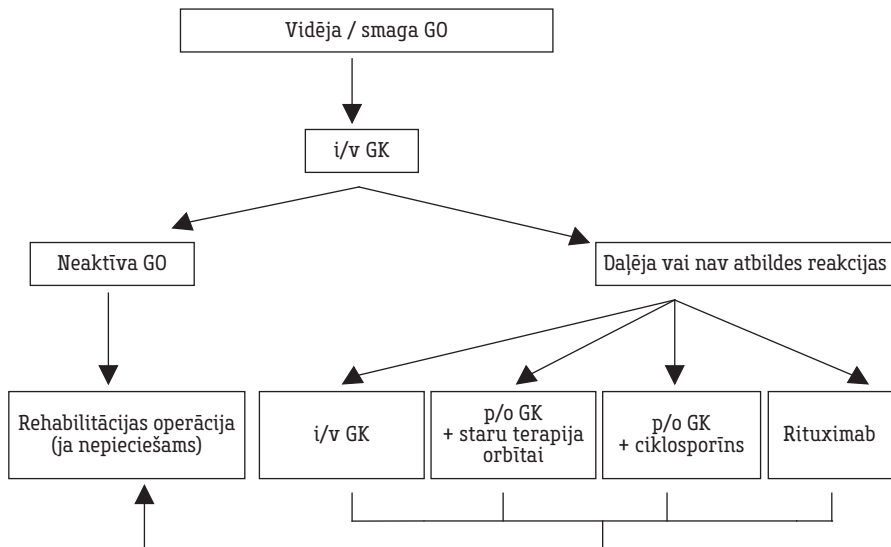
Lielas dienas devas (0,5-1 g), ko lieto vairākas reizes nedēļā divas nedēļas pēc kārtas, parasti nepieciešamas pacientiem, kam apdraudēta redze ļoti smagas GO gadījumā [71], bet lielas intravenozo GK vienreizējās devas ($>0,5$ g) un/vai lielas kumulatīvās devas (>8 g) ir saistītas ar divas reizes lielāku blakusparādību risku (attiecīgi 56% pret 28%, $p<0,001$, un 52% pret 33%, $p=0,034$) [72], ieskaitot nopietnu kardiovaskulāro, cerebrovaskulāro un aknu toksicitāti. [62, 64]

Apkopojot datus par 14 pētījumiem, kuros kopumā bija iesaistīti 1045 pacienti ar GO, saslimstība no intravenozo GK terapijas bija 6,5% gadījumu un mirstība 0,6% gadījumu. [62] Drošības dati liecina, ka vienreizējās infūzijas devai nevajadzētu pārsniegt 0,75g [73] un kumulatīvajai devai jābūt mazākai par 8,0 g, turklāt jāizvairās no tādas terapijas, kuru lieto dienu pēc dienas. [63] Pirms GK terapijas svarīgi noteikt aknu enzīmus, vīrusu hepatītu marķierus, glikozes līmeni tukšā dūšā un veikt ultrasonogrāfiju aknām. [62, 65, 73]

GK terapijas kontrindikācijas [62, 69]:

- pierādīta nesena hepatīta vīrusa infekcija,
- nozīmīga aknu disfunkcija,
- smaga kardiovaskulāra slimība,
- nekontrolēta hipertensija,
- psihiskie traucējumi
- nepietiekami kontrolēts cukura diabēts.

Terapijas laikā reizi mēnesī vajadzētu kontrolēt aknu enzīmus, glikozes līmeni un arteriālo spiedienu. Ieteicams lietot protona sūkņa inhibitorus peptiskas čūlas profilaksei, kā arī nepieciešama osteoporozes profilakse, īpaši pacientiem ar vairākiem osteoporozes riska faktoriem.



2. att. Pirmās izvēles terapijas pieeja pacientiem ar aktīvu vidēji smagu vai smagu GO un terapijas iespējas gadījumos, kad terapijas efektivitāte ir daļēja vai kad terapija ir neefektīva.

Rekomendācijas

10. GK lielās devās rekomendē kā pirmās rindas terapiju visos aktīvas vidēji smagas vai smagas GO gadījumos. Intravenoza GK terapija ir jārealizē specializētos centros, kur iespējama terapijas iespējamo blakusparādību droša kontrole. (1,0000)

11. Stingri ievērot, ka intravenozā GK kumulatīvā deva nedrīkst pārsniegt 8,0 g. Pirms terapijas uzsākšanas jānodrošina optimāla diabēta un arteriālās hipertensijas kontrole. Pacientiem ar nesen pierādītu vīrusa hepatīta infekciju, nozīmīgu aknu disfunkciju, smagu kardiovaskulāru slimību vai psihiskiem traucējumiem nedrīkst nozīmēt intravenozo GK terapiju. (1,0000)

12. Lielākajai daļai pacientu ar vidēji smagu – smagu un aktīvu GO rekomendē vidēju GK devu shēmu ar metilprednizolonu, piemēram, ar sākuma devu: vienu reizi nedēļā 6 nedēļas pēc kārtas turpinot ar 0,25g vienu reizi nedēļā 6 nedēļas pēc kārtas (kumulatīvā kopējā deva 4,5g). Lielu devu shēmas jāparedz vissmagākajos gadījumos ar vidēji smagu – smagu slimību, piemēram: 0,75 g vienu reizi nedēļā 6 nedēļas pēc kārtas turpinot ar 0,5 g vienu reizi nedēļā 6 nedēļas pēc kārtas (kopējā kumulatīvā deva 7 g) (1,0000)

Kādas ir indikācijas GK terapijas pārtraukšanai?

Dažiem pacientiem intravenozo GK terapijas efekts ir agrīni, bet citiem nepieciešams ilgāks laiks. Neformāla pieredze liecina, ka agrīns GK terapijas efekts (2 nedēļu laikā) var liecināt par GK terapijas efektivitāti ilgtermiņā. Pašreizējie pētījumi pierāda, ka intravenozu GK pulsa terapiju nedrīkst lietot ilgāk par 12 nedēļām un metilprednizolona kumulatīvā deva nedrīkst pārsniegt 8 g (11. un 12. rekomendācija), tādā veidā nosakot plašas robežas drošai intravenozai GK pulsa terapijas lietošanai. Tomēr GK terapijas blakusparādības individuāli atšķiras [73] un tās, izmantojot rekomendētās shēmas, novēro bieži. Lai saglabātu līdzsvaru starp GK terapijas ieguvumiem un kaitējumu, kas var mainīties terapijas laikā, klīnicistiem ir svarīgs uzdevums uzraudzīt GK terapiju. Gadījumos, kad blaknes pārsniedz ieguvumus, ārstēšana ir jāpārtrauc vai jāapsver cits terapijas veids.

Rekomendācija

13. Pacientiem, kas saņem GK terapiju, ir nepieciešama regulāra un stingra terapijas efekta un blakusparādību kontrole. Ja blakusparādības pārsniedz terapijas ieguvumu, tad jāapsver GK terapijas pārtraukšana un jāizvēlas cits ārstēšanas veids vai nogaidoša stratēģija, turpinot rūpīgi uzraudzīt pacienta stāvokli. (2,0000)

Otrās rindas terapija

Lai arī intravenozie GK ir pirmās rindas efektīvākā terapija aktīvas vidēji smagas vai smagas GO gadījumā, nereti novēro daļēju vai nepietiekamu terapijas efektu vai slimības recidīvu. [70] Lielākais izaicinājums klīniskajā praksē ir to pacientu ārstēšana, kuriem medikamentozā terapija ar intravenoziem GK ir neefektīva, jo pierādījumi par alternatīvu terapijas shēmu efektivitāti ir ierobežoti un nepietiekami. [74] Tas var būt sarežģīti, ja pacienti nevēlas atsākt GK terapiju vai viņiem jau ir bijušas blakusparādības no GK terapijas.

Ir vairākas izvēles iespējas, ja pacientam GO joprojām ir aktīva:

- a) Pacientam var nozīmēt atkārtotu intravenozu GK kursu, ja pacients to panes labi un netiek pārsniegta metilprednizolona kumulatīvā deva 8 g (skatīt 2. tabulu). [1, 2, 70, 72]
- b) Randomizētos klīniskajos pētījumos ir pierādīts, ka orbītas staru terapija samazina dubultošanos un uzlabo acs ābolu kustības, salīdzinot ar viltus apstarošanu (placebo). [75, 76] Vienā randomizētā pētījumā šīs terapijas efektivitāte ir apšaubīta [77], bet citā randomizētā pētījumā tika pierādīts, ka orbītu staru terapija ir tikpat efektīva kā perorāla GK terapija. [78] Kopumā vairāku randomizētu pētījumu rezultāti liecina, ka orbītas apstarošana papildina orālās GK terapijas efektu. [79, 80] Iespējams, ka orbītu staru terapija var uzlabot arī intravenozo GK terapiju, bet pašreiz tam trūkst pierādījumu. [81] Visbiežāk izmantotā staru terapijas kumulatīvā deva ir 20 Gy vienai orbītai, kas sadalīta 10 dienu devās 2 nedēļu laikā [1, 2], bet arī alternatīvā terapijas shēma pa 1 Gy

- nedēļā 20 nedēļu laikā ir ar tādu pašu efektivitāti un labāk panesama. [82, 83] Var veidoties starojuma izraisīta viegla un pārejoša acu stāvokļa pasliktināšanās, bet to var kontrolēt, vienlaicīgi lietojot perorālos GK mazās devās. [81] Dati par ilgtermiņa drošību ir pārliecinoši. [84-86]
- c) Divi randomizēti, kontrolēti pētījumi parāda, ka pacientiem ar aktīvu vidēji smagu vai smagu GO ciklosporīna un perorālo GK kombinācija ir efektīvāka par katru šo terapijas veidu pielietotu atsevišķi. [87, 88] Vienā pētījumā 2 pacientu grupas tika ārstētas ar prednizolonu orāli (sākuma deva 100 mg dienā), samazinot devu 3 mēnešu laikā. Prednizolons tika lietots viens pats vai kombinācijā ar ciklosporīnu (sākumdeva 5mg/kg ķermeņa svara), kas vēlāk tika turpināts 12 mēnešus. [87] Kombinētā terapija deva labāku acu stāvokļa uzlabojumu un, to pielietojot, nozīmīgi retāk attīstījās GO recidīvi. [87] Otrajā pētījumā pacienti, kuriem nebija vērojams pietiekams efekts no viena medikamenta – vai nu prednizolona (sākumdeva 60 mg dienā), vai ciklosporīna (sākumdeva 7,5 mg/kg ķermeņa masas), – saņēma arī otru medikamentu. Aptuveni 60% no tiem, kuriem nebija terapijas efekts ar vienu medikamentu, bija novērojams efekts ar medikamentu kombinētu terapiju. [88] Visbiežākās ciklosporīna blakusparādības bija no devas atkarīga aknu un nieru toksicitāte un smaganu hiperplāzija. Vienā pētījumā lietojot ciklosporīnu GO gadījumā, visiem pacientiem konstatēja maznozīmīgu kreatinīna koncentrācijas serumā paaugstināšanos, un vienā gadījumā diagnosticēja Klebsiella pneumoniae infekciju. [87] Citā pētījumā vienam pacientam bija neatgriezeniska kreatinīna koncentrācijas serumā paaugstināšanās, un 6 pacientiem novēroja pārejošu arteriālā asinsspiediena paaugstināšanos.
- d) Autoimūnu slimību gadījumos rituksimaba lietošana ir ārpus terapeitiskām indikācijām, jo tas tiešā veidā noārda B šūnas un modulē B šūnu funkciju. [89, 90] Senākos nekontrolētu pētījumu ziņojumos [91, 92] rituksimabs tika izmantots pacientiem ar aktīvu GO, kam nebija efekta uz intravenozajiem GK. Nelielā atklātā pētījumā [93] rituksimabu lietoja kā pirmās rindas medikamentu ar mērķi samazināt slimības aktivitāti. Nesen publicēti divi mazi randomizēti klīniskie pētījumi, kas veikti dažos centros, par rituksimaba lietošanu pacientiem ar aktīvu vidēji smagu vai smagu GO. Vienā pētījumā, kurā piedalījās 31 pacients, 15 tika ārstēti ar rituksimabu un 16 ar intravenozajiem GK. Tika novērots, ka GO biežāk sasniedza remisijas fāzi rituksimaba grupā (100%, salīdzinot ar intravenozo GK grupu 69%). Slimības recidīvs netika novērots nevienam pacientam, kas lietoja rituksimabu, taču pacientiem, kuriem tika pielietota intravenozo GK terapija recidīvus novēroja 31%. [94] Tika secināts, ka rituksimabs nedaudz efektīvāk par intravenozo GK terapiju uzlaboja acu kustības un dzīves kvalitāti. [94] 5 pacienti rituksimabu saņēma pa 1000 mg divas reizes 2 nedēļu laikā, pārējie 10 pacienti rituksimabu saņēma pa 500 mg vienreizējā injekcijā, pamatojoties uz novērojumiem, ka pilnīga B šūnu noārdīšana notiek tikai pēc 100 mg rituksimaba lietošanas. [95] Otrā pētījumā rituksimabu (1000 mg divas reizes divu nedēļu laikā) nozīmēja 13 pacientiem un rezultātus salīdzināja ar placebo grupu (n=12). [96] Šajā pētījumā netika novērota terapeitisko rezultātu atšķirība starp rituksimaba un placebo grupām. [96] Diviem pacientiem, kuriem iepriekš nebija

diagnosticēta distiroidālā optiskā neiropātija (DON), pēc rituksimaba lietošanas tā attīstījās. Abu pētījumu atšķirīgo rezultātu iespējamie iemesli ir neskaidri. Galvenā atšķirība, kas varēja negatīvi ietekmēt pēdējā pētījuma rezultātus, salīdzinot ar iepriekšējiem pētījumiem, varētu būt lielāks slimības ilgums. Ņemot vērā pretrunīgos rezultātus, lieli daudzcentru pētījumi varētu pamatot, vai rituksimabs būtu pirmās rindas medikamentus aktīvas vidēji smagas vai smagas GO gadījumā kā alternatīva lielu devu GK terapijai. Taču viens no diviem randomizētiem klīniskiem pētījumiem un dažu nerandomizēto pētījumu dati liecina, ka rituksimabs varētu būt kā otrās rindas medikaments pēc neveiksmīgas GK terapijas. Rituksimabs veiksmīgi tika pielietots 10 pacientiem ar DON. [97-99] Pieejamie pierādījumi no viena randomizēta pētījuma [96], kā arī pacienta klīniskā gadījuma [100] dati par GK rezistentu GO liecina, ka, lietojot rituksimabu, DON var arī progresēt. Pamatojoties uz iepriekš minēto, rituksimabu nevajadzētu lietot pacientiem ar iespējamu DON vai ja slimība ir ilgstoša. Biežākās ziņotās rituksimaba blakusparādības ir ar infūziju saistītās reakcijas [101], kas var rasties 10-30% pacientu pēc pirmās infūzijas, un reakcijas var mazināt, pirms infūzijas lietojot prehistamīna līdzekļus un 100 mg hidrokortizona. Reti var veidoties pārejoša preorbitāla tūska un iekaisums. Nesenā pārskatā analizēti dati par vairāk nekā 3000 pacientiem ar reimatoīdo artrītu, kas parādīja, ka 9,5 gadu novērošanas periodā nopietnas infekcijas bija sastopamas līdzīgi gan terapijas grupā ar riksutimabu gan placebo grupā, kas saņēma arī metotreksātu. [102] Progresējoša multifokāla leikoencefalopātija tika diagnosticēta pacientiem, kas saņēmuši rituksimabu kopā ar citiem imūnsupresantiem, pārsvarā pacientiem ar sistēmisko sarkano vilkēdi. [103]

- e) Dažiem pacientiem pēc GK pārtraukšanas ir nepieciešama nogaidoša stratēģija ar rūpīgu kontroli dinamikā, jo acu izmeklējumos novēro orbītas asinsvadu sastrēguma pazīmes, kas ir līdzīgas kā aktīvas GO gadījumā – plakstiņu tūska, plakstiņu un konjunktīvas apsārtumu un hemozi, kas biežāk sastopama pacientiem ar ilgstošu slimību. Tādēļ pacientiem ar augstu CAS imūnsupresīva terapija var būt neefektīva, un relatīvi ilgstošas slimības gadījumā būtu jānovērtē acs dobuma asinsvadu sastrēguma stāvoklis, jo orbitāla dekompresija var mazināt simptomus, palielinot venozo atplūdi no acs dobuma. [16]

Ir vērts apsvērt jebkuru no iepriekš minētajām ārstēšanas iespējām, ņemot vērā pašreiz pieejamos pierādījumus. Lai izvēlētos atbilstošāko terapiju katram pacientam, ir ieteicama multidisciplināra lēmuma pieņemšana, apsverot ieguvumus un blakusparādības un katrai izvēlei ņemot vērā konkrētā pacienta blakusslimības, personīgos apsvērumus un vēlmes, kā arī slimības ietekmi uz dzīves kvalitāti.

Rekomendācija

14. Lēmumu par otrās rindas terapijas izvēli pacientam ar aktīvu vidēji smagu vai smagu GO ir jāpieņem multidisciplinārai komandai. (2,0000)

Citi terapijas veidi

Divos randomizētos klīniskajos pētījumos pacientiem ar nesen sākušos un aktīvu GO terapija ar triamcinolona acetāta (40 mg/ml) injekcijām periokulāri samazināja dubultošanos un ekstraokulāro muskuļu izmērus. Pētījumu laikā netika novērotas nopietnas lokālas vai sistēmiskas blakusparādības. [105, 106] Nesen sākušās GO gadījumā triamcinolona subkonjunktivālas injekcijas efektīvi novērš plakstiņu pietūkumu un vieglas pakāpes plakstiņu retrakciju. Vienīgā blakusparādība, ko novēroja, bija pārejoša intraokulārā spiediena paaugstinšanās. [107]

Terapijai ar citiem medikamentiem, piemēram, azatioprīnu [108], ciameksonu [109] un somatostatīna analogiem [110-113], nav pierādīta labvēlīga ietekme uz GO. Šos medikamentus nerekomendē lietot aktīvas vidēji smagas vai smagas GO gadījumā. Vienā randomizētā un vienā prospektīvā kontrolētā pētījumā apstiprinājās, ka intravenozai terapijai ar imūnglobulīniem ir līdzvērtīgs efekts kā perorāliem GK lielās devās [114-115], tomēr augstās izmaksas un tolaik pastāvošais uzskats par iespējamo inficēšanos ar vīrusiem (HIV, hepatīta vīrusi) ievērojami ierobežoja šīs terapijas izmantošanu.

Aktīvas slimības gadījumā ar iespējami mainīgu šķielēšanas leņķi (no vieglas līdz vidējai, parasti <15 prizmatiskajām dioptrijām) ar primārās pozīcijas diplopiju vai kompensējošu *torticollis*, skatienu fūzijas var palīdzēt atjaunot prizmatiskās lēcas. Botulīna toksīns var būt efektīvs augšējā plakstiņa retrakcijas un *lagophthalmus* gadījumā. [116]

Kā jārikojas neaktīvas vidēji smagas vai smagas GO gadījumā?

Šajā gadījumā varētu būt nepieciešamas dažāda veida ķirurģiskās rehabilitācijas manipulācijas. Operācijas izvēli nosaka acs bojājuma apjoms un funkcijas traucējums, kas saglabājas pēc slimības iekaisuma fāzes. Var būt nepieciešamas vairākas operācijas – dekompresijas operācija, šķielēšanas ķirurģiska korekcija, plakstiņu pagarināšanas un kosmētiskas periorbitālas operācijas. Šīs operācijas jāveic minētajā secībā, jo iepriekšējās operācijas dēļ var būt nepieciešama nākamā operācija vai tā ir jāpaplašina. [117]

Dekompresijas operācija

Dekompresijas operācijas tehnikas var būt dažādas, tajā skaitā plakstiņu pagarināšana un kosmētiska ķirurģija atkarībā no orbitopātijas smaguma pakāpes, anatomiskām īpatnībām, blakusslimībām, pacienta vēlmēm un sociāli kulturālā fona. Ne visas tehnikas ir piemērotas visiem pacientiem. Priekšroka dodama minimāli invazīvām operācijām. Dekompresijas operācijas mērķis ir samazināt paaugstināto intraorbitālo spiedienu, kas ir slimības tipisko pazīmju un simptomu iemesls. To var veikt, palielinot acs dobumu (acs dobuma mediālās/laterālās sienas paplašināšana vai sienas izņemšana) vai dažāda daudzuma taukaudu izņemšana (parasti no infero-laterālās vai infero-mediālās ekstrakonālās spraugas). Gadījumos, kad dekompresijas operāciju veic neaktīvas vidēji smagas vai smagas GO pacientiem, mērķis ir samazināt eksoftalma periorbitālo pietūkumu (tūsku un tauku prolapsu), kā arī novērst plakstiņu retrakciju. Rezultāti pārsvarā ir proporcionāli osteotomiju apjomam vai tauku ekscīzijai un nav atkarīgi no laika, kas pagājis no GO rašanās līdz dekompresijas operācijai [119] vai iepriekš veiktās

staru terapijas. [120] Turklāt dekompresijas operācija samazina intraokulāro spiedienu, atvieglo sāpes, mazina šķielēšanu, ja tā bija, un nepieciešamību pēc nākošās ķirurģiskās korekcijas, kā arī novērš posturālu redzes aptumšošanas pacientiem ar orbītas un redzes nerva mikroangiopātiju. Biežākās komplikācijas ir iepriekš esošā strabisma pasliktināšanās un acs ābola distopija. [121]

Šķielēšanas ķirurģiska korekcija

Šķielēšanas operāciju mērķis ir atjaunot fūzijas primārā acu pozīcijā, skatienā uz leju, pēc tam, ja iespējams, korigēt citas inkomitances, jeb diplopiju citos skata virzienos [122-123]. To var sasniegt, veicot ekstraokulāro taisno muskuļu pagarināšanu un pielietojot retro-ekvatoriālo miopeksiju (standarta procedūra, lai samazinātu pārmērīgu konverģences ezotropiju). Ekstraokulāro muskuļu pagarināšana bieži ir plaša, tādēļ nepieciešama cīpslu pagarināšana vienlaicīgi ar konjunktīvas pagarināšanu. Ja vajadzīgs ļoti liels pagarināšanas apjoms un nepietiek ar muskuļu recesiju, muskuļus var pagarināt ar biomateriālu- interponātu (inertu vērša (bovino) perikardu. Slīpos muskuļus operē reti. Operācijas uz slīpiem muskuļiem reti ir nepieciešamas. Operējot vienu acu ekstraokulāro muskuli, var izmantot lokālo anestēziju. Tad iespējams uzreiz novērtēt binokularitātes iespējas. Kad nepieciešams operēt vairākus muskuļus, jeb operācijā izmantot biomateriālu, parasti operē vispārējā anestēzijā [121].

Plakstiņu operācijas

GO gadījumā iekaisuma, fibrozes, adrenergiskās stimulācijas un vertikālo taisno muskuļu restrikcijas dēļ veidojas augšējā un apakšējā plakstiņa retrakcija. Eksofthalmos palielina plakstiņu atvērumu, pārmainot augšējo vai apakšējo plakstiņa novietojumu. Augšējā vai apakšējā plakstiņa retrakcijas korekcija iekļauj plakstiņa retraktoro muskuļu pagarināšanu. Augšējā plakstiņa pagarināšanas operācijas starplikas nav nozīmīgas, tomēr smagas retrakcijas gadījumā tās ir nepieciešamas, lai noturētu apakšējo plakstiņu pret gravitācijas spēku. Tiek izmantoti vairāki autologi, homologu, ksenogēni un sintētiski materiāli, tostarp etanolā uzglabāta donora sklēra, augšējā plakstiņa kājiņa, skrimšļa transplantāts, porains polietilēns, politetrafluoretilēna vai poliestera tīkli. Autogēni cieto aukslēju gļotādas transplantāti ir viegli iegūstami, to forma, biezums un cietība ir līdzīga apakšējā plakstiņa kājiņai, tiem ir gļotādas virsma, tiem nav atgrūšanas riska un tie iztur minimālu saraušanos pēc transplantācijas. Cieto aukslēju gļotādas transplantācijas oftalmoloģiskās komplikācijas, kā arī donoru saslimstība ir novērojama reti. Cieto aukslēju gļotādas transplantātu struktūra un epitēlija elementi ir piemērots materiāls mugurējās plātnītes (lamellas) palielināšanai, lai pagarinātu apakšējo plakstiņu. Cieto aukslēju gļotādai alternatīvs materiāls ir homologa ādas matrica, kas nesatur šūnas, ar atbilstošu konsistenci, tomēr tādas nav viegli pieejamas Eiropā. Pastāvīgas augšējo plakstiņu retrakcijas gadījumā pielieto ķirurģisku terapiju, un operācijas rezultāts ir mazāk paredzams nekā apakšējā plakstiņa gadījumā. Medikamentozā ārstēšana ar alfa adrenoblokatoru acu pilieniem vai ar postgangliālajiem adrenoblokatoriem nav pietiekami efektīva, vai arī nereti tā ir ierobežota blakusparādību dēļ. Botulīna toksīns ir efektīvs, tomēr tā iedarbība ir īslaicīga, nepieciešamas atkārtotas injekcijas. Var būt nepietiekama

vai pārmērīga korekcija, palielinot acs muskuļu paralīzes risku (kas ir ļoti nevēlama komplikācija GO pacientiem, jo paaugstina radzenes kairinājuma risku). Augšējo plakstiņu pagarināšana ir viens no pēdējiem soļiem ilgstošajā ķirurģiskajā rehabilitācijā pacientiem ar GO. Lai arī pašlaik tiek pielietotas vairākas ķirurģiskās tehnikas, grūti ir noteikt optimālāko pieeju. Sākumā vajadzētu izvēlēties vienkāršāko un mazāk laikietilpīgo tehniku. Šādiem kritērijiem atbilst bezšuvju Millerektomija, *musculus levator palpebrae superioris* un konjunktīvas paplašināšana vai transkutāna blefarotomija, un tās var lietot vieglas līdz vidēji smagas vai vidēji smagas līdz smagas pakāpes augšējā plakstiņa retrakcijas gadījumā. [121, 124] Periorbitāla kosmētiskā operācija GO pacientiem būtiski neatšķiras no plastiskās operācijas novecojušai sejai. Veidošanai vai tauku spilventiņu ekscīzijai zem uzacīm vislabāk izmantot CO₂ lāzeri. [124]

Rekomendācija

15. Rehabilitācijas operāciju GO gadījumā var rekomendēt tiem pacientiem, kuriem slimība būtiski ietekmē redzi vai dzīves kvalitāti vismaz 6 mēnešus pēc slimības remisijas. Ja ir nepieciešama vairāk nekā viena operācija, vispirms jāveic orbītas dekompresija, bet pēc tam šķielēšanas ķirurģiska korekcija ar sekojošu plakstiņu plastiku. Pacienti jānosūta uz specializētiem centriem pie ķirurgiem, kuri specializējušies šajā jomā un spēj izvēlēties pareizo pieeju atbilstoši pacienta individuālajām vajadzībām. (1,0000)

Kā jārikojas redzi apdraudošas GO gadījumā?

Redzi apdraudoša GO ar DON un/vai nopietnu radzenes bojājuma risku (lieli epiteliālie un/vai stromas defekti) vai radzenes plīsuma risku (descemetocēle vai tās atklāta perforācija) ir akūta situācija, kas nekavējoties jāārstē. Acs ābola subluksācija var izraisīt redzes nerva iestiepumu (DON) un/vai radzenes neatgriezenisku bojājumu. *Horioidea* kroku veidošanās (ko izraisa acs ābola ievilkums ekstraokulāro muskuļu palielināšanās dēļ) var izraisīt pastāvīgu metamorfopsiju, ja to savlaicīgi neārstē.

Ļoti lielas intravenozo GK devas (piemēram, 500-1000 mg metilprednizolona 3 dienas pēc kārtas vai katru otro dienu pirmās nedēļas laikā) parasti ir pirmās rindas terapija DON gadījumā. [71, 125] Šo kursu var atkārtot pēc nedēļas, un terapija ir efektīva 40% pacientu, kuri atgūst normālu vai gandrīz normālu redzi. [71, 125] Ja atbildes uz terapiju nav vai tā ir vāja, vai novēro strauju redzes funkcijas pasliktināšanos (redzes asums, redzes lauks), nepieciešama steidzama dekompresijas operācija. Ja redzes nervs ir nospiests, virsotnes dekompresiju var sasniegt labāk, veicot acs dobuma mediālās sienas izņemšanu, tomēr vairāki pētījumi liecina, ka, operējot citus acs dobuma kaulu un tauku apvidus, terapija ir tikpat efektīva, lai atjaunotu redzes nerva funkciju.

Jebkura dekompresijas operācija, kuras mērķis ir samazināt intraorbitālo spiedienu un eksoftalmu, ir izvēles terapija DON gadījumā saistībā ar redzes nerva iestiepumu un acs ābola subluksāciju. Turklāt tā var būt lietderīga horoidālo kroku un radzenes kairinājuma gadījumā, kad acu lubrikanti, blefarorāfija, tarsorāfija, plakstīnu pagarināšana un/vai ekstraokulāro muskuļu pagarināšana nav bijusi efektīva, lai pasargātu radzeni.

Radzenes neatgriezeniska bojājuma gadījumā var būt nepieciešama līmēšana vai transplantācija.

Rekomendācijas

16. Smagu radzenes bojājumu rekomendē ārstēt medikamentozi vai pakāpeniski pielietojot invazīvākas operācijas, lai, cik drīz vien iespējams, novērstu radzenes bojājuma progresēšanu. Radzenes neatgriezeniska bojājuma riska gadījumā nekavējoties jāpielieto ķirurģiska terapija. (1,0000)

17. DON jeb draudoša redzes nerva bojājuma gadījumos nekavējoties rekomendē lietot GK lielās devās (500-1000 mg metilprednizolona trīs dienas pēc kārtas vai ik pārdienas pirmās nedēļas laikā). Ja divu nedēļu laikā terapijas efekts nav sasniegts vai tas nav pietiekams, nepieciešama neatliekama orbītas dekompresija. Ja draudošā redzes nerva kompresija mazinās pēc 2 nedēļām, tad jāturpina iknedēļas pulsa terapija ar intravenozo metilprednizolonu, kā rekomendēts aktīvas vidēji smagas vai smagas GO gadījumā (skat. 12. punktu). Akūtu *horioīda* kroku un acs ābola subluksācijas gadījumos pēc iespējas ātrāk jāveic orbītas dekompresija. (1,0000)

Secinājumi un nākotnes iespējas

Lai gan GO ir Greivsa slimības visbiežākā ekstratireoidālā komplikācija, kopumā to novēro reti. [126] Tomēr pat viegla GO var nozīmīgi pasliktināt dzīves kvalitāti. [10, 127, 128] Vairāki starptautiski GO eksperti, nacionālas un starptautiskas profesionālas organizācijas, nacionālās un starptautiskās pacientu organizācijas ir parakstījušas Amsterdams deklarāciju, kuras mērķis ir samazināt saslimstību ar GO, uzlabot pacientu dzīves kvalitāti un novērst GO attīstību riska grupas pacientiem. [129]

Pēdējo gadu novērojumi liecina, ka pacientiem, kuri nosūtīti uz terciārajiem medicīnas centriem, GO ir mazāk smaga un ne tik aktīva [8], kas varētu norādīt uz pacientu labāku informētību un līdz ar to savlaicīgu Greivsa slimības un GO diagnostiku un ārstēšanu, kā arī efektīvu GO profilaksi (smēķēšanas atmešanu, antioksidantu (selēna) lietošanu vieglas GO gadījumā, labāku vairogdziedzera disfunkcijas kontroli un pietiekami biežu novērošanu). Ir uzlabojusies izpratne par GO patoģenēzi [130-132], tomēr terapija smagām GO formām vēl joprojām ir nepilnīga, jo nav vērsta uz slimības patoģenētiskajiem mehānismiem. [133] Tomēr šajā jomā ir vērojams progress. Ir publicēti randomizēti klīniskie pētījumi, kuros vai nu tiek optimizēta vecu medikamentu lietošana, piemēram, GK lietošana lielās devās, vai pārbaudīti jauni bioloģiskie medikamenti, piemēram, rituksimabs. Pētījumos, kuri pašlaik turpinās, tiek novērtēta imūnsupresantu (piem., mikofenolāta), bioloģisko medikamentu (piem., tocilizumaba) [134] un anti-IGF-1 receptora monoklonālo antivielu efektivitāte un drošums. Rekomendācijas par šiem jaunajiem medikamentiem tiks publicētas pašlaik norītošo randomizēto kontrolēto pētījumu ziņojumos.

Literatūra

- 1 Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson AJ, Eckstein A, Kendall-Taylor P, Marcocci C, Mourits MP, Perros P, Boboridis K, Boschi A, Curro N, Daumerie C, Kahaly GJ, Krassas GE, Lane CM, Lazarus JH, Marino M, Nardi M, Neoh C, Orgiazzi J, Pearce S, Pinchera A, Pitz S, Salvi M, Sivelli P, Stahl M, von Arx G, Wiersinga WM; European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO): Consensus statement of the European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 273–285.
- 2 Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson AJ, Eckstein A, Kendall-Taylor P, Marcocci C, Mourits MP, Perros P, Boboridis K, Boschi A, Curro N, Daumerie C, Kahaly GJ, Krassas G, Lane CM, Lazarus JH, Marino M, Nardi M, Neoh C, Orgiazzi J, Pearce S, Pinchera A, Pitz S, Salvi M, Sivelli P, Stahl M, von Arx G, Wiersinga WM: Consensus statement of the European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves' orbitopathy. *Thyroid* 2008; 18: 333–346.
- 3 Bahn R: The EUGOGO consensus statement on the management of Graves' orbitopathy: equally applicable to North American clinicians and patients. *Thyroid* 2008; 18: 281–282.
- 4 Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, Laurberg P, McDougall IR, Montori VM, Rivkees SA, Ross DS, Sosa JA, Stan MN: Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract* 2011; 17: 456–520.
- 5 Abraham-Nordling M, Bystrom K, Torring O, Lantz M, Berg G, Calissendorff J, Nystrom HF, Jansson S, Jorneskog G, Karlsson FA, Nystrom E, Ohrling H, Orn T, Hallengren B, Wallin G: Incidence of hyperthyroidism in Sweden. *Eur J Endocrinol* 2011; 165: 899–905.
- 6 Laurberg P, Berman DC, Bulow Pedersen I, Andersen S, Carle A: Incidence and clinical presentation of moderate to severe Graves' orbitopathy in a Danish population before and after iodine fortification of salt. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2325–2332.
- 7 Tanda ML, Piantanida E, Liparulo L, Veronesi G, Lai A, Sassi L, Pariani N, Gallo D, Azzolini C, Ferrario M, Bartalena L: Prevalence and natural history of Graves' orbitopathy in a large series of patients with newly diagnosed Graves' hyperthyroidism seen at a single center. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 1443–1449.
- 8 Perros P, Zarkovic M, Azzolini C, Ayvaz G, Baldeschi L, Bartalena L, Boschi A, Bournaud C, Brix TH, Covelli D, Ciric S, Daumerie C, Eckstein A, Fichter N, Fuhrer D, Hegedus L, Kahaly GJ, Konuk O, Lareida J, Lazarus J, Leo M, Mathiopolou L, Menconi F, Morris D, Okosieme O, Orgiazzi J, Pitz S, Salvi M, Vardanian-Vartin C, Wiersinga W, Bernard M, Clarke L, Curro N, Dayan C, Dickinson J, Knezevic M, Lane C, Marcocci C, Marino M, Moller L, Nardi M, Neoh C, Pearce S, von Arx G, Toruner FB: PREGO (presentation of Graves' orbitopathy) study: changes in referral patterns to European Group On Graves' Orbitopathy (EUGOGO) centres over the period from 2000 to 2012. *Br J Ophthalmol* 2015; 99: 1531–1535.
- 9 Swiglo BA, Murad MH, Schunemann HJ, Kunz R, Vigersky RA, Guyatt GH, Montori VM: A case for clarity, consistency, and helpfulness: state-of-the-art clinical practice guidelines in endocrinology using the grading of recommendations, assessment, development, and evaluation system. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 666–673.
- 10 Kahaly GJ, Petrak F, Hardt J, Pitz S, Egle UT: Psychosocial morbidity of Graves' orbitopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 395–402.
- 11 Terwee CB, Dekker FW, Mourits MP, Gerding MN, Baldeschi L, Kalmann R, Prummel MF, Wiersinga WM: Interpretation and validity of changes in scores on the Graves' ophthalmopathy quality of life questionnaire (GO-QOL) after different treatments. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 54: 391–398.
- 12 Ponto KA, Merkesdal S, Hommel G, Pitz S, Pfeiffer N, Kahaly GJ: Public health relevance of Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 145–152.
- 13 Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM, Koornneef L: Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47: 9–14.
- 14 Piantanida E, Tanda ML, Lai A, Sassi L, Bartalena L: Prevalence and natural history of Graves' orbitopathy in the XXI century. *J Endocrinol Invest* 2013; 36: 444–449.
- 15 Perros P, Dayan CM, Ezra D, Estcourt S, Kickey J, Lazarus JH, MacEwen CJ, McLaren J, Rose GE, Uddin J, Vaidya B: Management of patients with Graves' orbitopathy: initial assessment, management outside specialised centres and referral pathways. *Clin Med* 2015; 151: 173–178.
- 16 Onaran Z, Konuk O, Oktar SO, Yucel C, Unal M: Intraocular pressure lowering effect of orbital decompression is related to increased venous outflow in Graves' orbitopathy. *Curr Eye Res* 2014; 39: 666–672.
- 17 Estcourt S, Hickey J, Perros P, Dayan C, Vaidya B: The patient experience of services for thyroid eye disease in the United Kingdom: results of a nationwide survey. *Eur J Endocrinol* 2009; 161: 483–487.
- 18 Wiersinga WM: Smoking and thyroid. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 79: 145–151.
- 19 Bartalena L, Martino E, Marcocci C, Bogazzi F, Panicucci M, Velluzzi F, Loviselli A, Pinchera A: More on smoking habits and Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest* 1989; 12: 733–737.
- 20 Prummel MF, Wiersinga WM: Smoking and risk of Graves' disease. *JAMA* 1993; 269: 479–482.
- 21 Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Manetti L, Tanda ML, Dell'Unto E, Bruno-Bossio G, Nardi M, Bartolomei MP, Lepri A, Rossi G, Martino E, Pinchera A: Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1998; 338: 73–78.
- 22 Traisk F, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Andersson T, Berg G, Calissendorff J, Hallengren B, Hedner P, Lantz M, Nystrom E, Ponjavic V, Taube A, Torring O, Wallin G, Asman P, Lundell G: Thyroid-associated ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs iodine-131. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3700–3707.
- 23 Bartalena L, Marcocci C, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Bartolomei MP, Nardi M, Martino E, Pinchera A: Cigarette smoking and treatment outcomes in Graves ophthalmopathy. *Ann Intern Med* 1998; 129: 632–635.
- 24 Eckstein A, Quadbeck B, Mueller G, Rettenmeier AW, Hoermann R, Mann K, Steuhl P, Esser J: Impact of smoking on the response to treatment of thyroid associated ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 773–776.

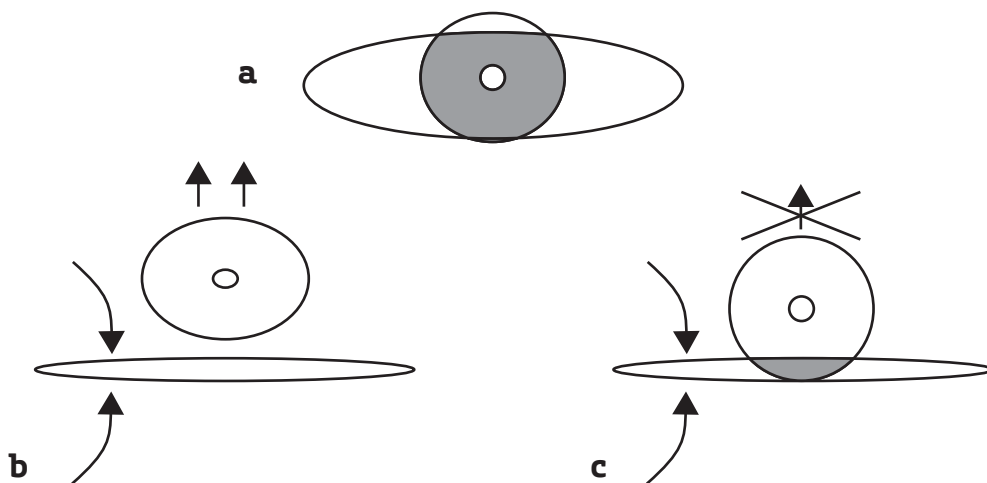
- 25 Pfeilschifter J, Ziegler R: Smoking and endocrine ophthalmopathy: impact of smoking severity and current vs lifetime cigarette consumption. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 45: 477–481.
- 26 Karlsson FA, Dahlberg PA, Jansson R, Westermark K, Enoksson P: Importance of TSH receptor activation in the development of severe endocrine ophthalmopathy. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1989; 121(suppl 2):132–141.
- 27 Prummel MF, Wiersinga W, Mourits M, Koornneef L, Berghout A, van der Gaag R: Amelioration of eye changes of Graves' ophthalmopathy by achieving euthyroidism. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1989; 121(suppl 2):185–189.
- 28 Marcocci C, Bruno-Bossio G, Manetti L, Tanda ML, Miccoli P, Iacconi P, Bartolomei MP, Nardi M, Pinchera A, Bartalena L: The course of Graves' ophthalmopathy is not influenced by near total thyroidectomy: a case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 51: 503–508.
- 29 Acharya SH, Avenell A, Philip S, Burr J, Bevan JS, Abraham P: Radioiodine therapy (RAI) for Graves' disease (GD) and the effect on ophthalmopathy: a systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69: 943–950.
- 30 Tallstedt L, Lundell G, Topping O, Wallin G, Ljunggren JG, Blomgren H, Taube A: Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. The Thyroid Study Group. *N Engl J Med* 1992; 326: 1733–1738.
- 31 Vannucchi G, Campi I, Covelli D, Dazzi D, Curro N, Simonetta S, Ratiglia R, Beck-Peccoz P, Salvi M: Graves' orbitopathy activation after radioactive iodine therapy with and without steroid prophylaxis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3381–3386.
- 32 Lai A, Sassi L, Compri E, Marino F, Sivelli P, Piantanida E, Tanda ML, Bartalena L: Lower dose prednisone prevents radioiodine-associated exacerbation of initially mild or absent Graves' orbitopathy: a retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1333–1337.
- 33 Shiber S, Stiebel-Kalish H, Shimon I, Grossman A, Robenshtok E: Glucocorticoid regimens for prevention of Graves' ophthalmopathy progression following radioiodine treatment: systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2014; 24: 1515–1523.
- 34 Lazarus JH, Bartalena L, Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas G, Wiersinga WM; EUGOGO (European Group on Graves' Orbitopathy): Glucocorticoid administration for Graves' hyperthyroidism treated by radioiodine. A questionnaire survey among members of the European Thyroid Association. *J Endocrinol Invest* 2010; 33: 409–413.
- 35 Watanabe N, Yoshimura NJ, Kozaki A, Iwaku K, Sekiya K, Kosuga Y, Matsumoto N, Suzuki M, Yoshihara A, Ohye H, Kobayashi S, Kunii Y, Mukasa K, Sugino K, Inoue T, Ito K: Radioiodine-associated exacerbation of Graves' orbitopathy in the Japanese population: randomized prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 2700–2708.
- 36 Tallstedt L, Lundell G, Blomgren H, Bring J: Does early administration of thyroxine reduce the development of Graves' ophthalmopathy after radioiodine treatment? *Eur J Endocrinol* 1994; 130: 494–497.
- 37 Perros P, Kendall-Taylor P, Neoh C, Frewin S, Dickinson J: A prospective study of the effects of radioiodine therapy for hyperthyroidism in patients with minimally active Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5321–5323.
- 38 Bartalena L, Macchia PE, Marcocci C, Salvi M, Vermiglio F: Effects of treatment modalities for Graves' hyperthyroidism on Graves' orbitopathy: a 2015 Italian Society of Endocrinology Consensus Statement. *J Endocrinol Invest* 2015; 38: 481–487.
- 39 Gurdal C, Sarac O, Genc I, Kirimlioglu H, Takmaz T, Can I: Ocular surface and dry eye in Graves' disease. *Curr Eye Res* 2011; 36: 8–13.
- 40 Gupta A, Sadeghi PB, Akpek EK: Occult thyroid eye disease in patients presenting with dry eye symptoms. *Am J Ophthalmol* 2009; 147: 919–923.
- 41 Bruscolini A, Abbouda A, Locuratolo N, Restivo L, Trimboli P, Romanelli F: Dry eye syndrome in non-exophthalmic Graves' disease. *Semin Ophthalmol* 2015; 30: 372–376.
- 42 Kocabayoglu S, Mocan MC, Cevik Y, Ircek M: Ocular surface alterations and in vivo confocal microscopic features of corneas in patients with newly diagnosed Graves' disease. *Cornea* 2015; 34: 745–749.
- 43 Selter JH, Gire AI, Sikder S: The relationship between Graves' ophthalmopathy and dry eye syndrome. *Clin Ophthalmol* 2015; 9: 57–62.
- 44 Gilbard JP, Farris RL: Ocular surface drying and ocular tear film osmolarity in thyroid eye disease. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1983; 61: 108–116.
- 45 Khumuran AK, Sunder S, Ahluwalia BK, Malhotra KC: Tear film profile in Graves' ophthalmopathy. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1992; 70: 346–349.
- 46 Eckstein AK, Finkenrath A, Heiligenhaus A, Renzing-Kohler K, Esser J, Krüger C, Quadbeck B, Steuhl KP, Gieseler RK: Dry eye syndrome in thyroid-associated ophthalmopathy: lacrimal expression of TSH receptor suggests involvement of TSHR-specific autoantibodies. *Acta Ophthalmol Scand* 2004; 82: 291–297.
- 47 Ismailova DS, Fedorov AA, Grusha YO: Ocular surface changes in thyroid eye disease. *Orbit* 2013; 32: 87–90.
- 48 The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International DryEye WorkShop (2007). *Ocul Surf* 2007; 5: 75–92.
- 49 Khalil HA, De Keizer RJ, Kijlstra A: Analysis of tear proteins in Graves' ophthalmopathy by high performance liquid chromatography. *Am J Ophthalmol* 1988; 106: 186–190.
- 50 Khalil HA, De Keizer RJ, Bodelier VM, Kijlstra A: Secretory IgA and lysozyme in tears of patients with Graves' ophthalmopathy. *Doc Ophthalmol* 1989; 72: 329–334.
- 51 Matheis N, Grus FH, Breitenfeld M, Knuch I, Funke S, Pitz S, Ponto KA, Pfeiffer N, Kahaly GJ: Proteomics differentiate between thyroid-associated orbitopathy and dry eye syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56: 2649–2656.
- 52 Iskeleli G, Karakoc Y, Abdula A: Tear film osmolarity in patients with thyroid ophthalmopathy. *Jpn J Ophthalmol* 2008; 52: 323–326.
- 53 Yeatts RP: Quality of life in patients with Graves ophthalmopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2005; 103: 368–411.
- 54 Vogel R, Crockett RS, Oden N, Laliberte TW, Molina L: Demonstration of efficacy in the treatment of dry eye disease with 0.18% sodium hyaluronate ophthalmic solution (Vismed, Rejena). *Am J Ophthalmol* 2010; 149: 594–601.
- 55 Baudouin C, Aragona P, Messmer EM, Tomlinson A, Calonge M, Boboridis KG, Akova YA, Geerling G, Labetoulle M, Rolando M: Role of hyperosmolarity in the pathogenesis and management of dry eye disease: proceedings of the OCEAN group meeting. *Ocul Surf* 2013; 11: 246–258.

- 56 Baudouin C, Cochener B, Pisella PJ, Girard B, Pouliquen P, Cooper H, Creuzot-Garcher C: Randomized, phase III study comparing osmoprotective carboxymethylcellulose with sodium hyaluronate in dry eye disease. *Eur J Ophthalmol* 2012; 22: 751–761.
- 57 Rayman MP: Selenium and human health. *Lancet* 2012; 379: 1256–1268.
- 58 Kohrle J: Pathophysiological relevance of selenium. *J Endocrinol Invest* 2013; 36(10 suppl):1–7.
- 59 Marcocci C, Bartalena L: Role of oxidative stress and selenium in Graves' hyperthyroidism and orbitopathy. *J Endocrinol Invest* 2013; 36(10 suppl):15–20.
- 60 Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, Bartalena L, Prummel M, Stahl M, Altea MA, Nardi M, Pitz S, Boboridis K, Sivelli P, von Arx G, Mourits MP, Baldeschi L, Bencivelli W, Wiersinga W; European Group on Graves Orbitopathy: Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N Engl J Med* 2011; 364: 1920–1931.
- 61 Rayman MP: The importance of selenium to human health. *Lancet* 2000; 356: 233–241.
- 62 Zang S, Ponto KA, Kahaly GJ: Clinical review: intravenous glucocorticoids for Graves' orbitopathy: efficacy and morbidity. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 320–332.
- 63 van Geest RJ, Sasim IV, Koppeschaar HPF, Kallman R, Stravers SM, Bijlsma WR, Mourits MP: Methylprednisolone pulse therapy for patients with moderately severe Graves' orbitopathy: a prospective, randomized, placebocontrolled study. *Eur J Endocrinol* 2006; 158: 229–237.
- 64 Stiebel-Kalish H, Robenshtok E, Hasanreisoglu M, Ezrachi D, Shimon I, Leibovici L: Treatment modalities for Graves' ophthalmopathy: systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2708–2716.
- 65 Marcocci C, Watt T, Altea MA, Rasmussen AK, Feldt-Rasmussen U, Orgiazzi J, Bartalena L: Fatal and non-fatal adverse events of glucocorticoid therapy for Graves' orbitopathy: a questionnaire survey among members of the European Thyroid Association. *Eur J Endocrinol* 2012; 166: 247–253.
- 66 Bartalena L, Burch HB, Burman KD, Kahaly GJ: A 2013 European survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016; 84: 115–120.
- 67 Zang S, Kahaly GJ: Steroids and the immune response in Graves' orbitopathy. *Immunol Endocr Metab Agents Med Chem* 2011; 11: 90–98.
- 68 Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, Dittmar M: Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5234–5240.
- 69 Zhu W, Ye L, Shen L, Jiao Q, Huang F, Han R, Zhang X, Wang S, Wang W, Ning G: A prospective, randomized trial of intravenous glucocorticoids therapy with different protocols for patients with Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 1999–2007.
- 70 Bartalena L, Krassas GE, Wiersinga W, Marcocci C, Salvi M, Daumerie C, Bournaud C, Stahl M, Sassi L, Veronesi G, Azzolini C, Boboridis KG, Mourits MP, Soeters MR, Baldeschi L, Nardi M, Curro N, Boschi A, Bernard M, von Arx G: Efficacy and safety of three different cumulative doses of intravenous methylprednisolone for moderate to severe and active Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 4454–4463.
- 71 Currn N, Covelli D, Vannucchi G, Campi I, Pirola G, Simonetta S, Dazzi D, Guastella C, Pignataro L, Beck-Peccoz P, Ratiglia R, Salvi M: Therapeutic outcomes of high-dose intravenous steroids in the treatment of dysthyroid optic neuropathy. *Thyroid* 2014; 24: 897–905.
- 72 Zang S, Ponto KA, Pitz S, Kahaly GJ: Dose of intravenous steroids and therapy outcome in Graves' orbitopathy. *J Endocrinol Invest* 2011; 34: 876–880.
- 73 Riedl M, Kolbe E, Kampmann E, Kramer I, Kahaly GJ: Prospectively recorded and MedDRA-coded safety data of intravenous methylprednisolone therapy in Graves' orbitopathy. *J Endocrinol Invest* 2015; 38: 177–182.
- 74 Bartalena L: What to do for moderate-to-severe and active Graves' orbitopathy if glucocorticoids fail? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 73: 149–152.
- 75 Mourits MP, van Kempen-Harteveld ML, Garcia MB, Koppeschaar HP, Tick L, Terwee CB: Radiotherapy for Graves' orbitopathy: randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2000; 355: 1505–1509.
- 76 Prummel MF, Terwee CB, Gerding MN, Baldeschi L, Mourits MP, Blank L, Dekker FW, Wiersinga WM: A randomized controlled trial of orbital radiotherapy versus sham irradiation in patients with mild Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 15–20.
- 77 Gorman CA, Garrity JA, Fatourechi V, Bahn RS, Petersen IA, Stafford SL, Earle JD, Forbes GS, Kline RW, Bergstralh EJ, Offord KP, Rademacher DM, Stanley NM, Bartley GB: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmology* 2001; 108: 1523–1534.
- 78 Prummel MF, Mourits MP, Blank L, Berghout L, Koornneef L, Wiersinga WM: Randomized double-blind trial of prednisone versus radiotherapy in Graves' ophthalmopathy. *Lancet* 1993; 342: 949–954.
- 79 Marcocci C, Bartalena L, Bogazzi F, Bruno-Bossio G, Lepri A, Pinchera A: Orbital radiotherapy combined with high dose systemic glucocorticoids for Graves' ophthalmopathy is more effective than radiotherapy alone: results of a prospective randomized study. *J Endocrinol Invest* 1991; 14: 853–860.
- 80 Bartalena L, Marcocci C, Chiovato L, Laddaga M, Lepri G, Andreani D, Cavallacci G, Baschieri L, Pinchera A: Orbital cobalt irradiation combined with systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: comparison with systemic corticosteroids alone. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 1139–1144.
- 81 Tanda ML, Bartalena L: Efficacy and safety of orbital radiotherapy for Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3857–3865.
- 82 Kahaly GJ, Rosler HP, Pitz S, Hommel G: Low- versus high-dose radiotherapy for Graves' ophthalmopathy: a randomized, single blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 102–108.
- 83 Johnson KT, Wittig A, Loesch C, Esser J, Sauerwein W, Eckstein AK: A retrospective study on the efficacy of total absorbed orbital doses of 12, 16 and 20 Gy combined with systemic steroid treatment in patients with Graves' orbitopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010; 248: 103–109.
- 84 Marcocci C, Bartalena L, Rocchi R, Marino M, Menconi F, Morabito E, Mazzi B, Mazzeo S, Sartini MS, Nardi M, Cartei F, Cionini L, Pinchera A: Long-term safety of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3561–3566.
- 85 Marquez SD, Lum BL, McDougall IR, Katkuri S, Levin PS, MacManus M, Donaldson SS: Long-term results

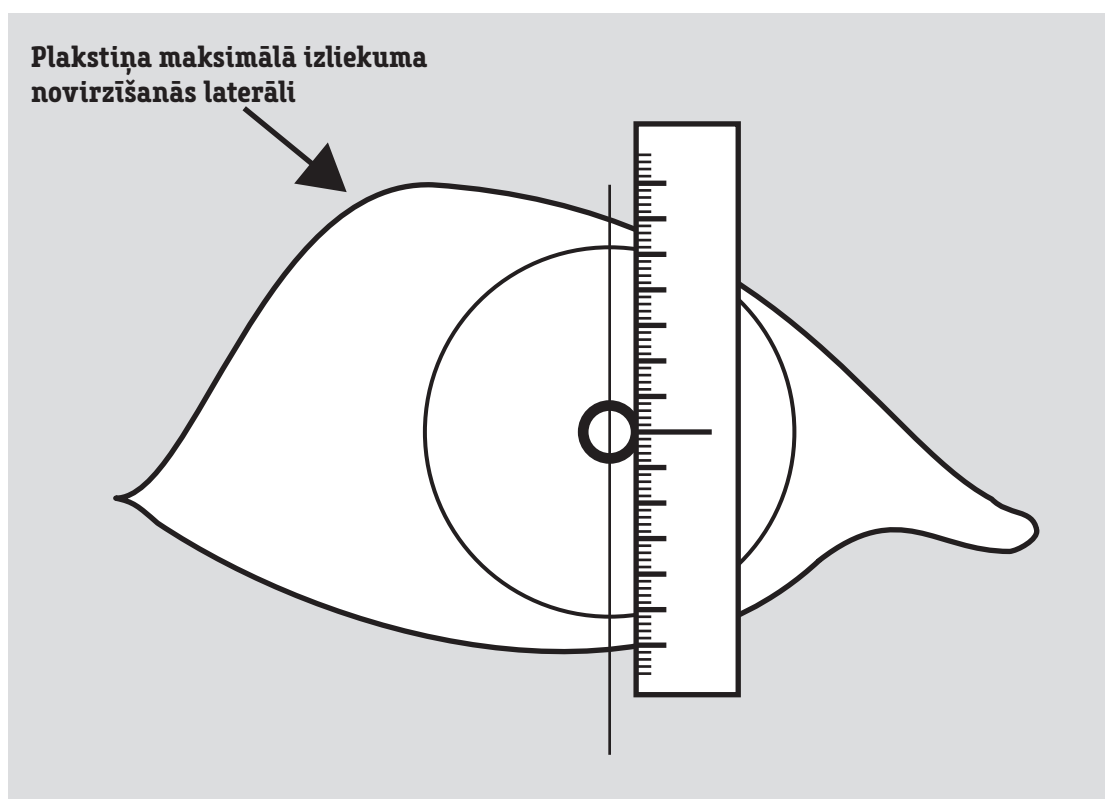
- of irradiation for patients with progressive Graves' ophthalmopathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 766–774.
- 86 Wakelkamp IM, Tan H, Saeed P, Schlingemann RO, Verbraak FD, Blank LE, Prummel MF, Wiersinga WM: Orbital irradiation for Graves' ophthalmopathy: is it safe? A longtermfollow-up study. *Ophthalmology* 2004; 111: 1557–1562.
- 87 Kahaly G, Schrezenmeir J, Krause U, Schweikert B, Meuer S, Muller W, Dennebaum R, Beyer J: Cyclosporin and prednisone v. Prednisone in treatment of Graves' ophthalmopathy: a controlled, randomized and prospective study. *Eur J Clin Invest* 1986; 16: 415–422.
- 88 Prummel MF, Mourits MP, Berghout A, Krenning EP, van der Gaag R, Koornneef L, Wiersinga WM: Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1989; 321: 1353–1359.
- 89 Dorner T, Lipsky PE: B cells: depletion or functional modulation in rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2014; 26: 228–236.
- 90 Salvi M, Vannucchi G, Beck-Peccoz P: Potential utility of rituximab for Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4291–4299.
- 91 El Passi D, Banga JP, Gilbert JA, Padoa C, Hegedus L, Nielsen CH: Treatment of Graves' disease with rituximab specifically reduces the production of thyroid stimulating autoantibodies. *Clin Immunol* 2009; 130: 252–258.
- 92 Salvi M, Vannucchi G, Campi I, Rossi S, Bonara P, Sbrozzi F, Guastella C, Avignone S, Pirola G, Ratiglia R, Beck-Peccoz P: Efficacy of rituximab treatment for thyroid-associated ophthalmopathy as a result of intraorbital Bcell depletion in one patient unresponsive to steroid immunosuppression. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 511–517.
- 93 Salvi M, Vannucchi G, Campi I, Curro N, Dazzi D, Simonetta S, Bonara P, Rossi S, Sina C, Guastella C, Ratiglia R, Beck-Peccoz P: Treatment of Graves' disease and associated ophthalmopathy with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab: an open study. *Eur J Endocrinol* 2007; 156: 33–40.
- 94 Salvi M, Vannucchi G, Curro 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: 422–431.
- 95 Salvi M, Vannucchi G, Curro N, Introna M, Rossi S, Bonara P, Covelli D, Dazzi D, Guastella C, Pignataro L, Ratiglia R, Golay J, Beck-Peccoz P: Small dose of rituximab for Graves orbitopathy: new insights into the mechanism of action. *Arch Ophthalmol* 2012; 130: 122–124.
- 96 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: 432–441.
- 97 Mitchell AL, Gan EH, Morris M, Johnson K, Neoh C, Dickinson AJ, Perros P, Pearce SH: The effect of B cell depletion therapy on anti-TSH receptor antibodies and clinical outcome in glucocorticoid-refractory Graves' orbitopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 79: 437–442.
- 98 Khanna D, Chong KK, Afifyan NF, Hwang CJ, Lee DK, Garneau HC, Goldberg RA, Darwin CH, Smith TJ, Douglas RS: Rituximab treatment of patients with severe, corticosteroid-resistant thyroid-associated ophthalmopathy. *Ophthalmology* 2010; 117: 133.e2–139.e2.
- 99 Salvi M, Vannucchi G, Campi I, Curro N, Simonetta S, Covelli D, Pignataro L, Guastella C, Rossi S, Bonara P, Dazzi D, Ratiglia R, Beck-Peccoz P: Rituximab treatment in a patient with severe thyroid-associated ophthalmopathy: effects on orbital lymphocytic infiltrates. *Clin Immunol* 2009; 131: 360–365.
- 100 Krassas GE, Stafilidou A, Boboridis KG: Failure of rituximab treatment in a case of severe thyroid ophthalmopathy unresponsive to steroids. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72: 853–855.
- 101 Descotes J: Immunotoxicity of monoclonal antibodies. *MAbs* 2009; 1: 104–111.
- 102 van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO 3rd, Keystone EC, Fleischmann RM, Furst DE, Tyson N, Collinson N, Lehane PB: Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1496–1502.
- 103 Molloy ES, Calabrese LH: Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with rheumatic diseases: are patients with systemic lupus erythematosus at particular risk? *Autoimmun Rev* 2008; 8: 144–146.
- 104 Stiggelbout AM, Van der Weijden T, De Wit MPT, Frosch D, Légaré F, Montori VM, Elwyn G: Shared decision making: really putting patients at the centre of healthcare. *BMJ* 2012; 344:e256.
- 105 Alkawas AA, Hussein AM, Shahien EA: Orbital steroid injection versus oral steroid therapy in management of thyroid-related ophthalmopathy. *Clin Experiment Ophthalmol* 2010; 38: 692–697.
- 106 Ebner R, Devoto MH, Weil D, Bordaberry M, Mir C, Martinez H, Bonelli L, Niepomniszcz H: Treatment of thyroid associated ophthalmopathy with periocular injections of triamcinolone. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 1380–1386.
- 107 Lee SJ, Rim TH, Jang SY, Kim CY, Shin DY, Lee EJ, Lee SY, Yoon JS: Treatment of upper eyelid retraction related to thyroid-associated ophthalmopathy using subconjunctival triamcinolone injections. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013; 251: 261–270.
- 108 Perros P, Weightman DR, Crombie AL, Kendall-Taylor P: Azathioprine in the treatment of thyroid-associated ophthalmopathy. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1990; 122: 8–12.
- 109 Kahaly G, Lieb W, Muller-Forell W, Mainberger M, Beyer J, Vollmar J, Staiger C: Ciamezone in endocrine orbitopathy. A randomized double-blind, placebo-controlled study. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1990; 122: 13–21.
- 110 Dickinson AJ, Vaidya B, Miller M, Coulthard A, Perros P, Baister E, Andrews CD, Hesse L, Heverhagen JT, Heufelder AE, Kendall-Taylor P: Double-blind, placebo-controlled trial of octreotide long-acting repeatable (LAR) in thyroid-associated ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5910–5915.
- 111 Wemeau JL, Caron P, Beckers A, Rohmer V, Orgiazzi J, Borson-Chazot F, Nocaudie M, Perimenis P, Bisot-Locard S, Bourdeix I, Dejager S: Octreotide (long-acting release formulation) treatment in patients with Graves' orbitopathy: clinical results of a four-month, randomized, placebo-controlled, doubleblind study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 841–848.
- 112 Chang TC, Liao SL: Slow-release lanreotide in Graves' ophthalmopathy: a double-blind randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Endocrinol Invest* 2006; 29: 413–422.

- 113 Stan MN, Garrity JA, Bradley EA, Woog JJ, Bahn MM, Brennan MD, Bryant SC, Achenbach SJ, Bahn RS: Randomized, doubleblind, placebo-controlled trial of long-acting release octreotide for treatment of Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4817–4824.
- 114 Antonelli A, Saracino A, Alberti B, Canapicchi R, Cartei F, Lepri A, Laddaga M, Baschieri L: High-dose intravenous immunoglobulin treatment in Graves' ophthalmopathy. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1992; 126: 13–23.
- 115 Kahaly GJ, Pitz S, Muller-Forell W, Hommel G: Randomized trial of intravenous immunoglobulins versus prednisolone in Graves' ophthalmopathy. *Clin Exp Immunol* 1996; 106: 197–202.
- 116 Kazim M, Gold KG: A review of surgical techniques to correct upper eyelid retraction associated with thyroid eye disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2011; 22: 391–393.
- 117 Baldeschi L: Rehabilitative surgery; in Wiersinga WM, Kahaly GJ (eds): *Graves' Orbitopathy. A Multidisciplinary Approach – Questions and Answers*, ed 2. Basel, Karger, 2010, pp 167–170.
- 118 Boboridis KG, Uddin J, Mikropoulos DG, Bunce C, Mangouritsas G, Voudouragkaki IC, Konstas AG: Critical appraisal on orbital decompression for thyroid eye disease: a systematic review and literature search. *Adv Ther* 2015; 32: 595–611.
- 119 Baldeschi L, Wakelkamp IM, Lindeboom R, Prummel MF, Wiersinga WM: Early versus late orbital decompression in Graves' orbitopathy: a retrospective study in 125 patients. *Ophthalmology* 2006; 113: 874–878.
- 120 Baldeschi L, Macandie K, Koetsier E, Blank LECM, Wiersinga WM: The influence of previous orbital irradiation on the outcome of rehabilitative decompression surgery in Graves orbitopathy. *Am J Ophthalmol* 2008; 145: 534–540.
- 121 Baldeschi L: Orbital decompression; in Wiersinga WM, Kahaly GJ (eds): *Graves' Orbitopathy. A Multidisciplinary Approach – Questions and Answers*, ed 2. Basel, Karger, 2010, pp 171–178.
- 122 Baldeschi L: Functional and rehabilitative surgery of Graves' orbitopathy; in Spaeth GL (ed): *Ophthalmic Surgery: Principles and Practice, Atlas and Textbook*, ed 4. Philadelphia, Elsevier, 2011, pp 424–440.
- 123 Eckstein A, Esser J: Surgical management of extraocular muscle dysfunction in patients with GO; in Bahn RS (ed): *Graves' Disease*. New York, Springer, 2015, pp 287–299.
- 124 Neoh C, Eckstein A: Eyelid surgery; in Wiersinga WM, Kahaly GJ (eds): *Graves' Orbitopathy: A Multidisciplinary Approach – Questions and Answers*, ed 2. Basel, Karger, 2010, pp 200–210.
- 125 Wakelkamp IM, Baldeschi L, Saeed P, Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM: Surgical or medical decompression as a firstline treatment of optic neuropathy in Graves' ophthalmopathy? A randomized controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 323–328.
- 126 Bartalena L, Fatourechi V: Extrathyroidal manifestations of Graves' disease: a 2014 update. *J Endocrinol Invest* 2014; 37: 691–700.
- 127 Ponto KA, Hommel G, Pitz S, Elflein H, Pfeiffer N, Kahaly GJ: Quality of life in a German Graves' orbitopathy population. *Am J Ophthalmol* 2011; 152: 483.e1–490.e1.
- 128 Gerding MN, Terwee CB, Dekker FW, Koornneef L, Prummel MF, Wiersinga WM: Quality of life in patients with Graves' ophthalmopathy is markedly decreased: measurement by the medical outcomes study instrument. *Thyroid* 1997; 7: 885–889.
- 129 Graves' orbitopathy: improving outcomes for thyroid eye disease – the Amsterdam Declaration. *Thyroid* 2010; 20: 351–352.
- 130 Bahn RS: Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2010; 362: 726–738.
- 131 Smith TJ, Hegedus L, Douglas RS: Role of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) pathway in the pathogenesis of Graves' orbitopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012; 26: 291–302.
- 132 Wiersinga WM: Autoimmunity in Graves' ophthalmopathy: the result of an unfortunate marriage between TSH receptors and IGF-1 receptors? *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2386–2394.
- 133 Bartalena L: Graves' orbitopathy: imperfect treatments for a rare disease. *Eur Thyroid J* 2013; 2: 259–269.
- 134 Perez-Moreiras JV, Alvarez-Lopez A, Gomez EC: Treatment of active corticosteroidresistant Graves' orbitopathy. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2014; 30: 162–167

Pielikums



Acs aizvēšanās: *lagophthalmos* un *Bella fenomēns*. (Wiersinga, Kahaly, 2010)



Plakstiņu retrakcijas novērtēšana. (Wiersinga, Kahaly, 2010)

Attēlā dotajā piemērā gan augšējā, gan apakšējā plakstiņa reakcija ir +1 mm.