

**lek. Maryla Pelewicz-Sowa**

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

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

Promotor: dr hab. n. med. Piotr Miśkiewicz



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2023 r.

**Słowa kluczowe:** orbitopatia Gravesa, orbitopatia tarczycowa, neuropatia nerwu wzrokowego, glikokortykosteroidy, metyloprednizolon, ostrość wzroku, jakość życia, teprotumumab, tocilizumab, rytuksymab, radioterapia oczodołów

**Keywords:** Graves' orbitopathy, thyroid eye disease, dysthyroid optic neuropathy, glucocorticoids, methylprednisolone, visual acuity, quality of life, teprotumumab, tocilizumab, rituximab, orbital radiotherapy

*Pragnę złożyć serdeczne podziękowania wszystkim osobom, dzięki którym powstanie niniejszej pracy było możliwe.*

*Szczególne podziękowania składam Najlepszemu Promotorowi, **dr. hab. n. med. Piotrowi Miśkiewiczowi**, za przekazaną wiedzę i zaangażowanie mnie w działalność naukową. Dziękuję za nieocenioną pomoc na każdym z etapów niniejszej pracy. Dziękuję za ciągłą motywację i nieskończone pokłady cierpliwości.*

*Dziękuję Lekarce **Katarzynie Pelewicz** za pomoc w realizacji badań oraz cenne wskazówki merytoryczne, ale przede wszystkim dziękuję za ciągłe wsparcie i okazaną cierpliwość.*

*Dziękuję **dr. hab. n. med. Joannie Rymuzie** za współpracę i pomoc w realizacji badań.*

*Pragnę złożyć szczególne podziękowania **Mojej Wspaniałej Rodzinie** - Kochanym Rodzicom, Siostrze, Dziadziowi, Cioci, Wujkowi, Kuzynkom i Kuzynom, Teściom, a przede wszystkim Mojemu Ukochanemu Mężowi.*

*Dziękuję Wam za ogrom wsparcia, motywację i ciągłą wiarę we mnie.*

*Pracę dedykuję  
Mojej Kochanej Mamusi...*

## Wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską

**1. Dysthyroid Optic Neuropathy: Treatment with Additional Intravenous Methylprednisolone Pulses after the Basic Schedule Is Associated with Stabilization or Further Improvement of Clinical Outcome**

Maryla Pelewicz, Joanna Rymuza, Katarzyna Pelewicz, Piotr Miśkiewicz.

Journal of Clinical Medicine. 2022 Apr 7;11(8):2068NU

**IF 4,964 MEiN 140**

**2. Impact of additional intravenous methylprednisolone pulse therapy on the quality of life in patients with dysthyroid optic neuropathy**

Maryla Pelewicz, Joanna Rymuza, Katarzyna Pelewicz, Piotr Miśkiewicz.

Journal of Medical Science. 2021 Jun. 28; 90(2):e519

**MEiN 20**

**3. Dysthyroid optic neuropathy: emerging treatment strategies**

Maryla Pelewicz-Sowa, Piotr Miśkiewicz.

Journal of Endocrinological Investigation. 2023. doi: 10.1007/s40618-023-02036-0

**IF 5,467 MEiN 100**

Łączny Impact Factor: **10,431**

Łączna punktacja MEiN: **260**

## Spis treści

1. Wykaz stosowanych skrótów .....	8
2. Streszczenie w języku polskim .....	9
3. Streszczenie w języku angielskim .....	12
4. Wstęp .....	14
4.1 Orbitopatia tarczycowa .....	14
4.2 Neuropatia nerwu wzrokowego w przebiegu orbitopatii tarczycowej (DON).....	16
4.3 Podstawowa terapia DON - dożylna glikokortykosteroidy i dekompresja oczodołów .....	17
4.3.1 Skuteczność podstawowej terapii DON .....	18
4.3.2 Działania niepożądane dożylnych glikokortykosteroidów .....	19
4.3.3 Powikłania endoskopowej wewnątrznosowej dekompresji oczodołów.....	21
4.4 Leczenie dodatkowymi pulsami dożylnego metyloprednizolonu .....	21
4.5 Potencjalne metody leczenia DON .....	22
4.6 Uzasadnienie połączenia prac w cykl publikacji .....	23
5. Założenia i cel pracy .....	23
6. Prace tworzące cykl publikacji.....	25
6.1 Dysthyroid Optic Neuropathy: Treatment with Additional Intravenous Methylprednisolone Pulses after the Basic Schedule Is Associated with Stabilization or Further Improvement of Clinical Outcome.....	25
6.2 Impact of additional intravenous methylprednisolone pulse therapy on the quality of life in patients with dysthyroid optic neuropathy .....	34
6.3 Dysthyroid optic neuropathy: emerging treatment strategies.....	40
7. Podsumowanie.....	52
8. Wnioski .....	55
9. Piśmiennictwo .....	56
10. Opinia Komisji Bioetycznej .....	62
11. Oświadczenia współautorów .....	63

## **Spis tabel i rycin**

Tabela 1. Ocena aktywności GO na podstawie klinicznego wskaźnika aktywności orbitopatii zgodnie z rekomendacjami EUGOGO.....	15
Tabela 2. Ocena stopnia zaawansowania GO zgodnie z rekomendacjami EUGOGO.....	16
Tabela 3 Działania niepożądane glikokortykosteroidów.....	19
Tabela 4. Działania niepożądane terapii wysokimi dawkami GCS u pacjentów z DON.....	21
Rycina 1. Proponowany schemat leczenia DON.....	54

## 1. Wykaz stosowanych skrótów

<b>CAS</b>	clinical activity score	kliniczny wskaźnik aktywności orbitopatii
<b>CRP</b>	C-reactive protein	białko C-reaktywne
<b>CT</b>	computed tomography	tomografia komputerowa
<b>DON</b>	dysthyroid optic neuropathy	neuropatia nerwu wzrokowego w przebiegu orbitopatii tarczycowej
<b>EUGOGO</b>	European Group on Graves' Orbitopathy	Europejska Grupa ds. Orbitopatii Tarczycowej
<b>GCS</b>	glucocorticoids	glikokortykosteroidy
<b>GD</b>	Graves' disease	choroba Gravesa
<b>GO</b>	Graves' orbitopathy	orbitopatia Gravesa
<b>IGF-1R</b>	insulin-like growth factor 1 receptor	receptor dla insulinopodobnego czynnika wzrostu 1
<b>ivMP</b>	intravenous methylprednisolone	dożylny metyloprednizolon
<b>MRI</b>	magnetic resonance imaging	obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
<b>OD</b>	orbital decompression	dekompresja oczodołu
<b>QoL</b>	quality of life	jakość życia
<b>RAPD</b>	relative afferent pupillary defect	względny dośrodkowy defekt źreniczny
<b>TEOD</b>	transnasal endoscopic orbital decompression	endoskopowa wewnątrznosowa dekompresja oczodołu
<b>TSHR</b>	thyrotropin receptor	receptor dla tyreotropiny
<b>TSHR-Ab</b>	thyrotropin receptor antibodies	przeciwciała przeciwko receptorowi dla tyreotropiny
<b>VA</b>	visual acuity	ostrość wzroku



## 2. Streszczenie w języku polskim

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### 3. Streszczenie w języku angielskim

Dysthyroid optic neuropathy (DON) is a sight-threatening complication affecting approximately 3-7% of patients with Graves' orbitopathy. Pathogenesis of DON is based on orbital inflammation which leads to enlargement of the eye muscles and adipogenesis. Overexpansion of the orbital connective tissue results in the optic nerve compression within the orbital apex (*apical crowding/orbital apex syndrome*) or rarely in the optic nerve stretching. Basic DON treatment recommended by the 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) guidelines is comprised of high-dose intravenous methylprednisolone (ivMP) pulses with 0.5 g or 1.0 g given for 3 consecutive days or on every second day. Described course may be repeated for another week while preserving cumulative dose of ivMP  $\leq 8$  g/cycle. Immediate orbital decompression (OD) must be performed within 1-2 weeks if the response is poor or absent. Nevertheless, clear criteria regarding diagnosis and resolution of DON have not been established. Protocols regarding management of DON in cases of severe contraindications to the basic therapy, resistant or recurrent form of the disease are still being considered.

Presented doctoral dissertation includes a series of three thematically consistent articles which raise a subject of DON treatment. Conducted studies were aimed at: 1) analyzing the influence of 12 weekly ivMP pulses in a cumulative dose of 4.5 g or 7.5 g on particular clinical features of DON following the basic treatment with ivMP or ivMP and OD; 2) verifying the efficiency of the recommended DON therapy with ivMP or ivMP and OD; 3) comparing quality of life (QoL) of patients diagnosed with DON at particular treatment stages; 4) reviewing the available literature and presenting thorough analysis of the results obtained with potential treatment methods of DON.

**Article number 1** for the first time analyzed the influence of 12 additional ivMP pulses given in a weekly schedule (cumulative dose 4.5 g or 7.5 g) on clinical features of DON patients after completion of the basic treatment with ivMP or ivMP and OD. Following the twelfth ivMP pulse significant improvement in visual acuity (VA), color vision, proptosis, clinical activity score (CAS) and thyrotropin receptor antibodies levels (TSHR-Ab) was obtained. Described results were sustained during follow-up visit after 4.5 months (median; time range: 3-24 months). Complete therapy from the beginning of the basic DON treatment until the last additional ivMP pulse lasted 4 months (median; interquartile range, 25th–75th percentile: 4-6 months). Moreover, efficacy of the basic DON treatment recommended by EUGOGO was verified. High-dose ivMP pulses with or without OD resulted in significant improvement

in VA, color vision, proptosis, CAS and TSHR-Ab. Presented study also confirmed safety of using high-dose glucocorticoids in DON. Although 37% of patients were applied cumulative dose higher than recommended 8 g, only 5% (one patient) experienced side effects consisting of moderate increase of liver enzymes. Overall, median cumulative dose of ivMP given to the study participants reached 7.5 g (interquartile range, 25th–75th percentile: 7.5–10.5 g).

DON deteriorates QoL. **Article number 2** for the first time compared QoL of DON patients after completion of the basic treatment and following 12 additional ivMP pulses. Analysis was performed using Polish standardized version of the survey created by EUGOGO. Conducted study showed that therapy with ivMP in a 12-week protocol did not have statistically significant impact on QoL which may suggest stabilization of the disease, as well as that further ivMP treatment has no negative influence on patients' general wellbeing.

**Article number 3** provides thorough analysis of the available literature describing use of alternative treatments for DON including teprotumumab, tocilizumab, rituximab, mycophenolate mofetil and orbital radiotherapy. It is the first review which provides such detailed information regarding number of cases in which particular therapies were applied with success or turned out to be insufficient, underlying whether they were used as alternative treatment (with a description of previous unsuccessful therapy) or as first-line treatment. DON requires immediate treatment decisions. Therefore, presented summary may be considered as an useful tool in daily clinical practice, especially while facing resistant form of the disease or contraindications to the basic therapy.

In conclusion, applying additional ivMP pulses in a 12-week protocol following completion of the basic DON treatment is safe and provides further improvement or stabilization of clinical outcome and may prevent relapse of DON. Described results confirm efficacy of the first-line treatment for DON recommended by EUGOGO. QoL assessment should form an integral part of the therapeutical process in order to provide the best treatment options customized to each patient's needs. Performed analysis indicates that biologics, especially teprotumumab and tocilizumab, may be considered as an important treatment option for DON. Available literature suggests that orbital radiotherapy could be beneficial for patients with restricted ocular motility and classified as poor surgical candidates. Due to conflicting data and risk of adverse events rituximab should be avoided in patients with DON.

Nevertheless, further research, especially randomized and comparison studies with long-term follow-ups, is necessary to evaluate safety and efficacy of each therapeutic option for DON.

## 4. Wstęp

### 4.1 Orbitopatia tarczycowa

Choroba Gravesa i Basedowa (ang. *Graves' disease*, GD) to zaburzenie o podłożu autoimmunologicznym prowadzące do nadczynności tarczycy. Patogeneza związana jest z występowaniem autoprzeciwciał skierowanych przeciwko receptorowi dla tyreotropiny (ang. *thyrotropin receptor antibodies*, TSHR-Ab) indukujących nadmierne wydzielanie hormonów tarczycy, hiperwaskularyzację oraz przerost gruczołu tarczowego (1). Zapadalność w populacji europejskiej szacuje się na poziomie 20-30 nowych przypadków na 100 000 osób rocznie (2,3).

Orbitopatia Gravesa (ang. *Graves' orbitopathy*, GO) należy do najczęstszych manifestacji pozatarczycowych GD (4), która w sposób znaczący wpływa na pogorszenie jakości życia (ang. *quality of life*, QoL) pacjentów (5). W Europie częstość występowania GO szacowana jest na 10 przypadków na 10 000 osób (6). Jawna klinicznie GO występuje u 25% chorych z GD, przyjmując postać orbitopatii naciekowo-obrzękowej (7,8). W wyniku zapalenia tkanek miękkich oczodołu, obrzęku mięśni oraz rozplemu tkanki tłuszczowej dochodzi do rozwoju wytrzeszczu i zaburzenia ruchomości mięśni okoruchowych (9,10). Wzrost ciśnienia w obrębie oczodołu może skutkować uciskiem na naczynia krwionośne oraz nerw wzrokowy.

Patogeneza GO nie została dotychczas w pełni wyjaśniona. Kluczową rolę w rozwoju orbitopatii odgrywają fibroblasty tkanki oczodołowej, które w przypadku GO charakteryzuje nadreaktywność na bodźce prozapalne oraz nadmierna ekspresja receptorów powierzchniowych, głównie receptora dla tyreotropiny (ang. *thyrotropin receptor*, TSHR) i receptora dla insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (ang. *insulin-like growth factor 1 receptor*, IGF-1R). Stymulacja powyższych receptorów przez krążące autoprzeciwciała prowadzi do uwolnienia cytokin oraz inicjacji zapalenia. Dochodzi do infiltracji tkanki oczodołowej przez komórki jednojądrzaste, przede wszystkim limfocyty T CD4+ i T CD8+, co skutkuje dalszą syntezą autoprzeciwciał oraz cytokin. Mediatory zapalne stymulują fibroblasty do produkcji i wydzielania glikozaminoglikanów, indukują ich proliferację oraz różnicowanie w komórki tkanki tłuszczowej. Gromadzenie glikozaminoglikanów w macierzy pozakomórkowej oraz rozplem tkanki tłuszczowej powoduje zwiększenie objętości tkanki wewnątrzoczodołowej i rozwój wytrzeszczu (11,12).

W 90% przypadków GO towarzyszy nadczynności tarczycy w przebiegu GD. Nazywana jest również orbitopatią tarczycową, gdyż do jej rozwoju dochodzi także u pacjentów w eutyreozie (5%) lub z niedoczynnością gruczołu w przebiegu przewlekłego

autoimmunologicznego zapalenia tarczycy (5%). GO współistniejąca z eutyreozą należy do chorób rzadkich (ORPHA:466682) (6,7,13).

Zgodnie z rekomendacjami Europejskiej Grupy ds. Orbitopatii Tarczycowej (ang. *European Group on Graves' Orbitopathy*, EUGOGO) GO klasyfikujemy na podstawie obecności cech zapalenia jako postać aktywną oraz nieaktywną (Tabela 1.). Dodatkowo wyróżnia się 3 stopnie zaawansowania orbitopatii: łagodną, umiarkowaną do ciężkiej oraz zagrażającą utratą wzroku GO (Tabela 2.) (14).

**Tabela 1.** Ocena aktywności GO na podstawie klinicznego wskaźnika aktywności orbitopatii zgodnie z rekomendacjami EUGOGO.

Objawy kliniczne	Punktacja
Spontaniczny ból zlokalizowany zagałkowo	1
Ból przy spojrzeniu w górę lub w dół	1
Zaczerwienienie powiek	1
Zaczerwienienie spojówek	1
Obrzęk powiek	1
Obrzęk i/lub zapalenie spojówek	1
Obrzęk mięska łzowego i/lub fałdu półksiężycowatego spojówki	1

Nieaktywna GO = CAS < 3

Aktywna GO = CAS ≥ 3

*CAS, kliniczny wskaźnik aktywności orbitopatii; GO, orbitopatia Gravesa; EUGOGO, Europejska Grupa ds. Orbitopatii Tarczycowej*  
*Na podstawie Bartalena et al. (14), w modyfikacji własnej.*

**Tabela 2.** Ocena stopnia zaawansowania GO zgodnie z rekomendacjami EUGOGO.

Stopień zaawansowania	Objawy kliniczne	Leczenie
Łagodna	Występuje $\geq 1$ z następujących objawów: <ul style="list-style-type: none"><li>niewielka retrakcja powiek <math>&lt; 2</math> mm,</li><li>niewielkie zajęcie tkanek miękkich oczodołu,</li><li>wytrzeszcz <math>&lt; 3</math> mm ponad normę dla rasy i płci,</li><li>brak lub przemijające podwójne widzenie,</li><li>zmiany w obrębie rogówki ustępujące po zastosowaniu środków nawilżających.</li></ul>	Niewielki wpływ na codzienne funkcjonowanie. Brak wskazań do leczenia immunosupresyjnego lub operacyjnego.
Umiarkowana do ciężkiej	Występują $\geq 2$ z następujących objawów: <ul style="list-style-type: none"><li>umiarkowana retrakcja powiek <math>\geq 2</math> mm,</li><li>umiarkowane lub zaawansowane zajęcie tkanek miękkich oczodołu,</li><li>wytrzeszcz <math>\geq 3</math> mm ponad normę dla rasy i płci,</li><li>przemijające lub stałe podwójne widzenie.</li></ul>	Pogorszenie codziennego funkcjonowania. Wskazane leczenie immunosupresyjne (postać aktywna) lub leczenie operacyjne (postać nieaktywna).
Zagrażająca utratą wzroku	Neuropatia nerwu wzrokowego i/lub uszkodzenie rogówki	Konieczne natychmiastowe leczenie immunosupresyjne.

*GO, orbitopatia Gravesa; EUGOGO, Europejska Grupa ds. Orbitopatii Tarczycowej*  
*Na podstawie Bartalena et al. (14), w modyfikacji własnej.*

#### 4.2 Neuropatia nerwu wzrokowego w przebiegu orbitopatii tarczycowej (DON)

Neuropatia nerwu wzrokowego (ang. *dysthyroid optic neuropathy*, DON) to zagrażające utratą wzroku powikłanie występujące u około 3-7% chorych z GO (16,17). W wyniku obrzęku mięśni okoruchowych oraz rozplemu tkanki tłuszczowej dochodzi do ucisku nerwu wzrokowego w obrębie wierzchołka oczodołu (ang. *apical crowding/orbital apex syndrome*) lub rzadziej do napięcia nerwu wzrokowego (18), co może skutkować jego nieodwracalnym uszkodzeniem i utratą funkcji. Za potencjalne czynniki ryzyka rozwoju DON uznaje się palenie, starszy wiek oraz płeć męską, chociaż wyniki badań nie są jednoznaczne (17,19,20).

Dotychczas precyzyjne kryteria diagnostyczne DON nie zostały określone. Rozpoznanie stawiane jest na podstawie łącznej oceny klinicznej, okulistycznej oraz radiologicznej. W badaniu klinicznym stwierdzić można pogorszenie ostrości wzroku (ang. *visual acuity*, VA), zaburzenie widzenia barw oraz ograniczenie pola widzenia. Szczegółowa ocena okulistyczna służy do wykrycia obrzęku i/lub błądności tarczy nerwu wzrokowego oraz względnego dośrodkowego defektu źrenicznego (ang. *relative afferent pupillary defect*, RAPD). Niezbędnym elementem badania jest również pomiar ciśnienia śródgałkowego. Do wykrycia



stłoczenia w obrębie wierzchołka oczodołu służy badanie rezonansu magnetycznego (ang. *magnetic resonance imaging*, MRI) lub tomografia komputerowa (ang. *computed tomography*, CT), która stanowi metodę preferowaną w przypadku znacznego wytrzeszczu i konieczności wykonania dekompresji oczodołu (ang. *orbital decompression*, OD) (21).

Należy podkreślić, że DON charakteryzuje różnorodny przebieg kliniczny. Stopień zajęcia tkanek miękkich, nasilenie wytrzeszczu oraz ograniczenie ruchomości gałek ocznych nie koreluje w sposób jednoznaczny z wystąpieniem i/lub zaostrzeniem neuropatii. Częstość występowania poszczególnych objawów DON znacząco różni się w wynikach badań prezentowanych w dostępnych publikacjach.

Pogorszenie VA, zaburzenia widzenia barw, ograniczenie pola widzenia oraz stłoczenie w obrębie wierzchołka oczodołu widoczne w MRI/CT należą do najczęstszych manifestacji DON (22). Należy jednak pamiętać, że obniżona VA towarzyszy licznym jednostkom chorobowym. Zaburzenia widzenia barw, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego oraz wyniki badań obrazowych stanowią najbardziej przydatne kryteria diagnostyczne według EUGOGO (23). Obrzęk tarczy nerwu wzrokowego uznawany jest za wysoce specyficzny, chociaż występujący u mniej niż połowy pacjentów objaw DON. RAPD również należy do czułych wskaźników choroby, jednak z reguły nie występuje w przypadku obustronnej neuropatii. Kolejną skuteczną metodę wykrywania DON stanowi badanie wzrokowych potencjałów wywołanych (23,24).

W procesie diagnostycznym należy wykluczyć inne patologie przebiegające z zaburzeniami widzenia, m.in. zaćmę, jaskrę, guzy oczodołu, idiopatyczne zapalenie oczodołu, a także rzadkie jednostki mogące imitować DON, np. chorobę IgG4-zależną lub chorobę Erdheima-Chester'a (25–27).

Z uwagi na ryzyko utraty wzroku oraz potencjalnie nieodwracalne uszkodzenie nerwu wzrokowego DON wymaga natychmiastowej diagnostyki i kompleksowego leczenia. Pacjentów z podejrzeniem neuropatii należy pilnie kierować do wysokospecjalistycznych ośrodków zapewniających skoordynowaną opiekę w dziedzinie endokrynologii, okulistyki, laryngologii i radiologii.

#### **4.3 Podstawowa terapia DON - dożylnie glikokortykosteroidy i dekompresja oczodołów**

Zgodnie z rekomendacjami EUGOGO 2021 terapię pierwszego rzutu DON stanowią dożylnie pulsy metyloprednizolonu (ang. *intravenous methylprednisolone*, ivMP) podawane przez 3 kolejne dni lub co drugi dzień w dawce 0,5 g lub 1,0 g dziennie. Cykl ten może zostać

powtórzony w kolejnym tygodniu. W przypadku braku lub niewystarczającej odpowiedzi na leczenie w ciągu 1-2 tygodni należy przeprowadzić pilną OD (14).

Zgodnie z rekomendacjami EUGOGO maksymalna skumulowana dawka dożylnych glikokortykosteroidów (ang. *glucocorticoids*, GCS) wynosi 8 g/cykl, a podaż leku wymaga ścisłego nadzoru. Do bezwzględnych przeciwwskazań terapii należą niedawno przebyte wirusowe zapalenie wątroby, współistniejące zaawansowane choroby wątroby, zaburzenia sercowo-naczyniowe, a także zaburzenia psychiatryczne. Wyrównane nadciśnienie tętnicze oraz cukrzyca nie stanowią przeciwwskazań do leczenia GCS (14). Rozpoczęcie terapii powinno poprzedzać oznaczenie stężenia potasu, glukozy, białka C-reaktywnego (ang. *C-reactive protein*, CRP) oraz badanie ogólne moczu. Dodatkowo przed każdorazową infuzją leku należy zweryfikować stężenie enzymów wątrobowych (28).

Dekompresja jest zabiegiem polegającym na usunięciu jednej lub kilku ścian oczodołu, prowadzącym do zwiększenia jego objętości. Odbarczenie ściany przyśrodkowej i dolnej stanowi metodę z wyboru w przypadku DON. Umożliwia bezpośrednią redukcję ciśnienia w obrębie wierzchołka oczodołu, gdzie dochodzi do ucisku na nerw wzrokowy. Rezultaty ostatnich badań wskazują, że endoskopowa wewnątrznosowa OD (ang. *transnasal endoscopic*, TEOD) stała się szeroko stosowaną i skuteczną metodą u pacjentów z DON (29–31). W porównaniu z innymi technikami zapewnia dobre uwidocznienie ściany przyśrodkowej oraz lepszy dostęp do wierzchołka oczodołu, przy jednoczesnym zmniejszonym ryzyku uszkodzenia nerwów, mięśni i więzadeł, z zachowaniem lepszego efektu kosmetycznego (32). TEOD została opisana jako zabieg skutkujący istotnie większą poprawą VA w stosunku do kolejnego popularnego dostępu przezspojówkowego (33). Znaczne nasilenie wytrzeszczu może wymagać przeprowadzenia dodatkowej dekompresji ściany bocznej umożliwiającej jego większą redukcję.

#### **4.3.1 Skuteczność podstawowej terapii DON**

Dotychczas jednoznaczne kryteria remisji DON nie zostały opisane. Badania analizujące skuteczność terapii DON posługują się różnorodnymi wskaźnikami poprawy/remisji, co w sposób znaczący utrudnia porównanie uzyskanych wyników. W związku z ryzykiem utraty wzroku i koniecznością szybkiego działania najważniejsze decyzje terapeutyczne najczęściej podejmowane są w oparciu o wartości VA.

Z uwagi na rzadkość choroby tylko nieliczne publikacje opisują efekty leczenia DON za pomocą ivMP (różne dawki) i OD. Do tej pory opublikowano tylko 5 badań, w tym jedno

prospektywne, analizujących efekty podstawowej terapii DON w protokole zalecanym przez EUGOGO (14,15,34–38).

W powyższych publikacjach remisję określono jako uzyskanie VA w przedziale 0,0-0,2 logMAR bez konieczności dalszej terapii DON. Leczenie wysokimi dawkami ivMP okazało się skuteczne u 22-61% pacjentów z neuropatią (w zależności od badania). Wykonanie zabiegu dekompresji w przypadku braku odpowiedzi na ivMP, pozwoliło uzyskać remisję u 67-87% wszystkich pacjentów z DON.

#### 4.3.2 Działania niepożądane dożylnych glikokortykosteroidów

Terapia z zastosowaniem GCS wiąże się z ryzykiem licznych powikłań. Charakter oraz stopień ich nasilenia zależny jest od czasu stosowania, wartości skumulowanej dawki, drogi podania oraz predyspozycji osobniczych (39). Najważniejsze działania niepożądane GCS przedstawiono w Tabeli 3.

**Tabela 3.** Działania niepożądane glikokortykosteroidów.

Układ lub narząd	Działania niepożądane
Cechy charakterystyczne	Cushingoidalna sylwetka i rysy twarzy (zanik mięśni kończyn i tułowia oraz redystrybucja tkanki tłuszczowej z nagromadzeniem na twarzy, karku i tułowiu)
Skóra	Ścieńczenie skóry i zanik tkanki podskórnej, rumień twarzy (plethora), czerwone rozstępy, trudno gojące się rany, łatwe siniaczenie
Narząd wzroku	Zaćma, jaskra
Układ krążenia	Nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, choroba wieńcowa, niewydolność serca, incydenty zakrzepowo-zatorowe
Układ pokarmowy	Zapalenie błony śluzowej żołądka, choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy, stłuszczenie wątroby, ostra niewydolność wątroby
Układ nerwowy	Zaburzenia snu, chwiejność emocjonalna, zaburzenia depresyjne, psychoza
Układ endokryny	Hiperglikemia, insulinooporność, cukrzyca, hipogonadyzm, hiperandrogenizacja (trądzik, hirsutyzm), niedoczynność kory nadnerczy
Układ ruchu	Osteopenia, osteoporoza, miopatia, jałowa martwica kości
Układ krwiotwórczy	Limfopenia, leukocytoza, nadpłytkowość, skłonność do infekcji (szczególnie grzybiczych i wirusowych)

*Na podstawie Expert Opinion on Drug Safety (40), w modyfikacji własnej.*

Publikacje dotyczące terapii GO wskazują, że GCS w postaci dożylniej są znacząco lepiej tolerowane niż GCS doustne z uwagi na rzadsze występowanie powikłań, w szczególności wzrostu masy ciała, nadciśnienia tętniczego oraz typowych cech cushingoidalnych (41). Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą objawy klasyfikowane jako łagodne: zaczerwienienie twarzy, dyspepsja oraz kołatania serca, które pojawiają się w trakcie podaży leku lub w ciągu pierwszych 24 godzin od zakończenia wlewu (42). Terapia dożylnymi GCS, podobnie jak doustnymi, może skutkować wystąpieniem cukrzycy lub gorszą kontrolą glikemii u pacjentów z rozpoznaniem cukrzycy, zwiększonym ryzykiem infekcji, zaburzeniami psychicznymi (43), wzrostem parametrów wątrobowych (44), powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi (45), a także zahamowaniem osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (46). Dotychczas opisano pojedyncze przypadki śmiertelne wynikające z ostrej niewydolności wątroby lub incydentów naczyniowo-mózgowych. Powyższe działania niepożądane wystąpiły po zastosowaniu kumulacyjnej dawki > 8 g lub ciągłej podaży GCS przez kilka kolejnych dni (1 g dziennie przez 5 kolejnych dni) (47). Zgodnie z dostępną literaturą do czynników zwiększających ryzyko poważnych powikłań należą starszy wiek, wysoka jednorazowa ( $\geq 0,5$  g) lub kumulacyjna (> 8 g) dawka GCS, wcześniejsze schorzenia wątroby oraz choroby układu krążenia (42,48).

Dane odnośnie powikłań terapii DON w protokole zalecanym przez EUGOGO są znacznie ograniczone. Znakomita większość publikacji analizujących działania niepożądane GCS dotyczy GO w postaci umiarkowanej do ciężkiej leczonej w schemacie 12 cotygodniowych pulsów (0,25 - 0,75 g) w skumulowanej dawce 4,5 g lub 7,5 g. W leczeniu neuropatii stosuje się wyższą jednorazową dawkę (0,5 g lub 1,0 g) przez 3 kolejne dni lub co drugi dzień, co mogłoby sugerować, że terapia DON wiąże się ze zwiększonym ryzykiem powikłań. Badanie porównujące powyższe protokoły potwierdziło, że leczenie DON skutkowało częstszym podwyższeniem stężenia enzymów wątrobowych w stopniu łagodnym i umiarkowanym, natomiast nie stwierdzono istotności statystycznej powyższych wyników. Jednocześnie nie udokumentowano żadnego przypadku ostrej niewydolności wątroby (44). W tabeli 4. podsumowano częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych leczenia DON za pomocą wysokich dawek GCS. Analizę przeprowadzono w oparciu o dane zawarte w badaniach opisujących skuteczność podstawowej terapii DON. Poważne powikłanie w postaci utraty wzroku w jednym oku (w wyniku zakrzepicy żyły siatkówki) opisano tylko u jednego pacjenta.

**Tabela 4.** Działania niepożądane terapii wysokimi dawkami GCS u pacjentów z DON.

Całkowita liczba pacjentów	190
<b>Działania niepożądane</b>	<b>Liczba pacjentów</b>
Hiperglikemia	58 (30,5%)
Cechy cushingoidalne	37 (19,5%)
Dyspepsja	21 (11,0%)
Nadciśnienie tętnicze	3 (1,6%)
Bezsennaść	3 (1,6%)
Depresja	2 (1,0%)
Zaczerwienienie twarzy	2 (1,0%)
Bóle mięśni i stawów	2 (1,0%)
Cukrzyca	1 (0,5%)
Hiperbilirubinemia	1 (0,5%)
Tachykardia	1 (0,5%)
Nadkomorowe zaburzenia rytmu	1 (0,5%)
Zaburzenia lękowe	1 (0,5%)
Wzrost ciśnienia śródgałkowego	1 (0,5%)
Zakrzepica żyły środkowej siatkówki	1 (0,5%)

*DON, neuropatia nerwu wzrokowego w przebiegu orbitopatii tarczycowej; GCS, glikokortykosteroidy*

*Na podstawie Wakelkamp et al. (31), Currò et al. (32), Wen et al. (33), Miśkiewicz et al. (34) oraz Kemchoknatee et al. (35), w modyfikacji własnej.*

#### **4.3.3 Powikłania endoskopowej wewnątrznosowej dekompresji oczodołów**

Do najczęstszych działań niepożądanych TEOD należy pooperacyjne krwawienie z nosa, hipestezja, rozwój lub nasilenie podwójnego widzenia oraz zapalenie zatok przynosowych. Opisano również pojedyncze przypadki wycieku płynu mózgowo-rdzeniowego (29). Częstość występowania powyższych powikłań znacząco różni się między poszczególnymi badaniami. W najnowszych publikacjach analizujących efekty TEOD przemijające działania niepożądane odnotowano u 11-15% pacjentów z DON (30,49).

#### **4.4 Leczenie dodatkowymi pulsami dożylnego metyloprednizolonu**

Zgodnie z rekomendacjami EUGOGO kumulacyjna dawka ivMP nie powinna przekraczać 8 g/cykl ze względu na zwiększone ryzyko powikłań. Natomiast z uwagi na brak jednoznacznych kryteriów remisji DON optymalny moment zakończenia podstawowej terapii z zastosowaniem ivMP i OD nie został określony. Niektóre objawy DON mogą

utrzymywać się pomimo zastosowania powyższego protokołu, a wytyczne odnośnie dalszego postępowania nie istnieją.

W pojedynczych publikacjach przedstawiono pozytywne wyniki uzyskane po zastosowaniu dodatkowych pulsów ivMP (różne dawki) zarówno u pacjentów z częściową odpowiedzią na podstawowe leczenie (35,36,50), jak i w przypadkach utrzymującej się neuropatii (37). Żadne z wymienionych badań nie odnotowało wystąpienia poważnych powikłań pomimo zastosowania kumulacyjnych dawek ivMP przekraczających 8 g.

Dotychczas nie analizowano wpływu dodatkowego leczenia ivMP w schemacie 12 cotygodniowych pulsów w kumulacyjnej dawce 4,5 g lub 7,5 g wdrożonego u pacjentów z DON po zakończeniu podstawowej terapii z zastosowaniem ivMP i OD.

#### **4.5 Potencjalne metody leczenia DON**

Znakomita większość publikacji dotyczących leczenia DON dostarcza informacji odnośnie rezultatów uzyskanych dzięki terapii z ivMP i OD. Wyniki wskazują, że przywrócenie prawidłowego widzenia za pomocą powyższego leczenia nie zawsze jest możliwe (36,37,51). Opisano także przypadki pogorszenia funkcji nerwu wzrokowego, łącznie z nawrotami pełnoobjawowego DON, pomimo ukończenia podstawowej terapii (24,52–54). Dodatkowo z uwagi na liczne przeciwwskazania oraz potencjalne powikłania rekomendowany przez EUGOGO protokół nie może być stosowany u każdego chorego z DON.

Brak lub niewystarczająca odpowiedź na leczenie, a także przeciwwskazania, wymagają włączenia terapii drugiego rzutu. Natomiast w przypadku DON schemat dalszego postępowania nie został dotychczas określony. Wynika to prawdopodobnie z ograniczonej liczby badań dotyczących DON, głównie o charakterze retrospektywnym, skupiających małą próbę badawczą.

Dotychczas tylko w nielicznych pracach przedstawiono rezultaty terapii DON z użyciem potencjalnych metod leczenia, do których należą teprotumumab, tocilizumab, rytuksymab, mykofenolan mofetylu oraz radioterapia oczodołów. Szczegółowa analiza uzyskanych wyników, z uwzględnieniem liczby skutecznie leczonych pacjentów nie została do tej pory opublikowana.

#### **4.6 Uzasadnienie połączenia prac w cykl publikacji**

Prace tworzące cykl publikacji w sposób spójny poruszają tematykę terapii DON, jednocześnie podkreślając brak ustandaryzowania kryteriów diagnostycznych i remisji choroby oraz konieczność wprowadzenia schematów leczenia w przypadku nieskuteczności lub przeciwwskazań do podstawowej terapii z ivMP i OD.

W **publikacji nr 1** po raz pierwszy przeanalizowano wpływ leczenia 12 dodatkowymi pulsami ivMP na poszczególne parametry kliniczne u pacjentów z DON po zakończeniu podstawowej terapii z ivMP lub ivMP i OD. Przedstawiono również wyniki uzyskane po zastosowaniu podstawowego leczenia DON.

W **publikacji nr 2** porównano QoL pacjentów z DON po zakończeniu podstawowej terapii oraz po zastosowaniu 12 dodatkowych pulsów ivMP. Badanie wymagało użycia polskiej ustandaryzowanej wersji kwestionariusza opracowanego przez EUGOGO.

W **publikacji nr 3** dokonano szczegółowej analizy oraz podsumowania rezultatów uzyskanych dzięki zastosowaniu alternatywnych form leczenia DON: teprotumumabu, tocilizumabu, rytuksymabu, mykofenolanu mofetylu oraz radioterapii oczodołów. Po raz pierwszy przedstawiono dokładną liczbę pacjentów, u których poszczególne terapie okazały się skuteczne z uwzględnieniem, czy zostały zastosowane jako leczenie pierwszego rzutu lub jako alternatywa po nieskutecznej terapii z ivMP i OD.

#### **5. Założenia i cel pracy**

DON stanowi zagrażające utratą wzroku powikłanie GO, które wymaga pilnej diagnostyki oraz specjalistycznej terapii. Na podstawie przeglądu dostępnej literatury postawiono hipotezę, że zastosowanie dodatkowych pulsów ivMP po zakończeniu podstawowej terapii wpływa pozytywnie na poszczególne parametry kliniczne DON. Podjęto również próbę weryfikacji skuteczności potencjalnych metod leczenia DON.

Badania przeprowadzone w zakresie niniejszej pracy doktorskiej miały na celu:

1. analizę wpływu 12 cotygodniowych pulsów ivMP w kumulacyjnej dawce 4,5 g lub 7,5 g na poszczególne parametry kliniczne u pacjentów z DON po zakończeniu rekomendowanego leczenia z ivMP lub ivMP i OD;
2. zweryfikowanie skuteczności podstawowej terapii DON z zastosowaniem wysokich dawek ivMP lub ivMP i OD;
3. porównanie QoL pacjentów z DON na poszczególnych etapach leczenia;

4. szczegółowe podsumowanie rezultatów terapii DON uzyskanych za pomocą potencjalnych metod leczenia w dotychczas opublikowanych badaniach.






## 6. Prace tworzące cykl publikacji

### 6.1 Dysthyroid Optic Neuropathy: Treatment with Additional Intravenous Methylprednisolone Pulses after the Basic Schedule Is Associated with Stabilization or Further Improvement of Clinical Outcome

Article

## Dysthyroid Optic Neuropathy: Treatment with Additional Intravenous Methylprednisolone Pulses after the Basic Schedule Is Associated with Stabilization or Further Improvement of Clinical Outcome

Maryla Pelewicz , Joanna Rymuza, Katarzyna Pelewicz  and Piotr Miśkiewicz \* 

Department of Internal Medicine and Endocrinology, Medical University of Warsaw, 02-091 Warsaw, Poland; mpelewicz@gmail.com (M.P.); joanna.paplinska@wp.pl (J.R.); katarzyna.pelewicz@gmail.com (K.P.)

\* Correspondence: pmiskiewicz@wum.edu.pl; Tel.: +48-225-992-877

**Abstract:** Background: Dysthyroid optic neuropathy (DON) is a sight-threatening complication of Graves' orbitopathy (GO). Treatment of DON consists of the urgent administration of intravenous methylprednisolone (ivMP) in very high doses followed by orbital decompression if the response is poor or absent. It is advised to continue the therapy with pulses of ivMP in a weekly schedule. The purpose of this study was to evaluate the impact of the additional treatment with ivMP in a 12-week protocol on visual acuity (VA), color vision, clinical activity score (CAS) and proptosis in patients with DON. Methods: This study was performed on 19 patients with DON (26 eyes) treated with ivMP in very high doses, with further orbital decompression in 11 individuals (15 eyes). VA, color vision, CAS and proptosis were evaluated prior to the DON treatment, before and after the 12-week ivMP (first and last pulse). Additionally follow up was performed (22 eyes). Results: VA and color vision improved between the first and last pulse of the additional ivMP treatment ( $p = 0.04$  and  $p = 0.003$ , respectively). CAS and proptosis were reduced at the end of the 12-week ivMP therapy compared to observations at the beginning ( $p < 0.001$  and  $p = 0.04$ , respectively). Follow up confirmed stabilization of this achievement. Conclusions: The results of this study suggest that additional treatment with 12 pulses of ivMP improves or stabilizes the outcome of basic therapy in patients with DON.

**Keywords:** Graves' orbitopathy; Graves' ophthalmopathy; dysthyroid optic neuropathy; visual acuity; methylprednisolone; glucocorticoids



**Citation:** Pelewicz, M.; Rymuza, J.; Pelewicz, K.; Miśkiewicz, P. Dysthyroid Optic Neuropathy: Treatment with Additional Intravenous Methylprednisolone Pulses after the Basic Schedule Is Associated with Stabilization or Further Improvement of Clinical Outcome. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 2068. <https://doi.org/10.3390/jcm11082068>

Academic Editor: Roberta Lupoli

Received: 20 February 2022

Accepted: 4 April 2022

Published: 7 April 2022

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

### 1. Introduction

Graves' orbitopathy (GO) is the most frequent extrathyroidal manifestation of Graves' disease [1]. This autoimmune orbital disorder is characterized by pain, diplopia, disfiguring proptosis, swelling and redness of the eyelids [2,3]. The pathogenesis involves expansion of the orbital connective tissue and enlargement of the eye muscles caused by inflammation, adipogenesis and overproduction of glycosaminoglycans [4,5]. Dysthyroid optic neuropathy (DON) occurs in approximately 5% of patients with GO, and may lead to permanent loss of vision [6,7]. This severe complication results from optic nerve compression caused by swollen muscles and fat in the orbital apex [7,8]. Patients with DON may suffer from poor visual acuity (VA), impaired color vision and restricted visual field [4,6]. Diagnosis of DON is based on clinical, ophthalmological and radiological evaluation. Ophthalmological examination includes assessment of VA, color vision, visual fields, visual evoked potentials and optic fundus [9]. Radiological evaluation in the diagnosis of DON can be performed with magnetic resonance imaging (MRI) or computed tomography. It is used to assess apical optic nerve compression (apical crowding) and optic nerve stretching, and to exclude other orbital pathologies. In patients with insufficient response to the recommended basic treatment, radiological reassessment should be considered to establish further therapeutic measures [8,10,11].

It has been observed that a significant improvement in VA can be achieved by using very high doses of intravenous methylprednisolone (ivMP) or combination therapy with orbital decompression [12–14]. The 2021 European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) guidelines recommend ivMP pulse therapy (0.5–1 g for three consecutive days or on every second day) as the first-line treatment of DON, which may be repeated for another week. In case of poor or absent response, surgical decompression needs to be performed within 2 weeks. If DON has resolved or improved, it is suggested to include additional pulses of ivMP (0.5 g) in a weekly schedule as a further step of the therapeutic process [11].

Previous EUGOGO guidelines recommended continuing ivMP treatment in a 12-week protocol ( $6 \times 0.5$  g and  $6 \times 0.25$  g) when the basic treatment with very high doses of ivMP with/without decompression was completed [15,16]. Nevertheless, clear criteria of resolution of DON do not exist. The end point of basic therapy has not been specified. Improvement of VA is a crucial decision factor. However, some signs of DON often persist after completion of basic therapy (clinical: decreased visual acuity, visual field defects, reduced color vision; ophthalmic: swollen or pale optic disk; radiological: apical crowding). DON is a sight-threatening disease. Optimal therapy should be performed as early as possible because delay causes permanent changes in the optic nerve. The relapse or worsening of one or more signs of impaired optic nerve function after basic therapy were described in the previous studies [17,18].

Positive impact of the 12-week ivMP protocol on eye symptoms has been proven in moderate-to-severe and active GO [19]. So far, the influence of the additional 12-pulse ivMP therapy on DON patients was analyzed regarding only quality of life [20]. Therefore, we do not possess any data which verifies the purpose of the additional therapy with 12 pulses of ivMP or its effect on other features of DON once basic therapy has been completed.

The aim of this study was to evaluate the impact of the additional treatment with ivMP in a 12-week protocol on VA, color vision, clinical activity score (CAS) and proptosis in patients with DON.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Patients

Nineteen individuals diagnosed with DON were consecutively recruited from the Department of Internal Medicine and Endocrinology, Medical University of Warsaw, from 2011 to 2019. A total number of 26 eyes were affected with DON. The diagnosis of DON was based on at least two signs, including deterioration of VA ( $<1.0$ ), loss of color vision (more than two errors in Ishihara plates), optic disc swelling and signs of DON in MRI (i.e., presence of apical crowding, optic nerve stretching) [14]. The inclusion criterion was additional therapy with ivMP in a 12-week protocol after the treatment of DON. Patients who received at least 6 pulses were included. The exclusion criteria were other diseases affecting visual function, such as cataract, glaucoma, high myopia and corneal exposition.

### 2.2. Treatment

Treatment of DON was conducted as described in the EUGOGO guidelines [15,16]. Each individual received ivMP pulses in very high doses (0.5 g or 1 g for 3 consecutive days). Due to poor improvement, 9 individuals were administered two or more cycles of ivMP pulses ( $3 \times 0.5$  g or  $3 \times 1$  g). Orbital decompression was performed in 11 individuals, in a total number of 15 eyes with DON. Afterwards, all patients were qualified for treatment with additional ivMP pulses in a 12-week protocol. A cumulative dose of 4.5 g ( $6 \times 0.5$  g and  $6 \times 0.25$  g) was given to 18 individuals. One patient was qualified for 12 pulses of ivMP with a total dose of 7.5 g ( $6 \times 0.75$  g and  $6 \times 0.5$  g), but due to the increased level of aspartate and alanine aminotransferases (AST and ALT, respectively) received 9 pulses of ivMP (cumulative dose 6 g).

### 2.3. Laboratory and Ophthalmological Evaluation

The serum levels of free triiodothyronine (fT3), free thyroxine (fT4), thyroid-stimulating hormone (TSH) and thyrotropin receptor antibodies (TSHR-Ab) were measured with an electro-chemiluminescent immunoassay performed on a Cobas 6000 analyzer from Roche Diagnostics (Mannheim, Germany). The reference ranges were as follows: TSH 0.27–4.2  $\mu$ IU/mL; fT3 3.1–6.8 pmol/L; fT4 12–22 pmol/L; TSHR-Ab < 1.75 IU/L. VA was verified using Snellen charts and converted to logarithm of the minimum angle of resolution (logMAR) for statistical analysis. Color vision was tested using Ishihara plates. CAS was estimated for each eye based on two symptoms (orbital ache and gaze-evoked pain) and five signs (eyelid erythema or oedema, conjunctival redness, chemosis and swelling of the plica or caruncle). Active GO was diagnosed if CAS was  $\geq 3/7$  [11]. We used the Gorman score to evaluate and classify diplopia on a 4-point scale: 0, no diplopia; 1, intermittent diplopia; 2, inconstant diplopia; 3, constant diplopia [21]. Due to monocular vision in one of the patients, assessment of diplopia was performed in 18 individuals. Proptosis was measured in millimeters with a Hertel exophthalmometer at the same intercanthal distance for each patient. All parameters were evaluated at three time points: prior to the administration of ivMP as the first-line treatment for DON, before (first pulse) and after (last pulse) the additional ivMP treatment in a 12-week protocol.

After the therapy, a follow-up evaluation of the patients was made including assessment of VA, color vision, CAS, proptosis and TSHR-Ab.

The serum levels of glucose (GLU), AST, ALT, triglycerides (TG), total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDLC) and high-density lipoprotein cholesterol (HDL) were measured after a 10 h fasting period (Cobas 8000 System, Roche Diagnostics, Switzerland). The reference ranges were as follows: GLU < 100 mg/dL, AST 7–56 IU/L, ALT 7–56 IU/L, TG 50–150 mg/dL, TC 120–200 mg/dL, LDLC < 130 mg/dL, HDLC > 40 mg/dL. Body mass index (BMI) was calculated using the formula: BMI = weight (kg)/height (m<sup>2</sup>). Mean arterial pressure (MAP) was measured based on systolic and diastolic blood pressure (SBP and DBP, respectively) with the following formula: MAP = 1/3 SBP + 2/3 DBP. Each parameter was evaluated at the beginning and after the additional treatment with 12 pulses of ivMP.

### 2.4. Statistical Analysis

All analyses were performed using SPSS statistical software version 22.0 (IBM SPSS Statistics, New York, NY, USA). Continuous variables are expressed as median values with interquartile range (25th–75th percentile). The Shapiro–Wilk test was used to confirm or reject the normal distribution of each continuous variable. Comparisons between continuous data were performed using Wilcoxon rank sum test. Statistical significance was established for results with a two-tailed *p*-value < 0.05.

## 3. Results

Demographic details as well as clinical and laboratory characteristics are presented in Tables 1 and 2, respectively. The diagnosis of DON was made in 19 patients in a total number of 26 eyes (12 patients with unilateral DON and 7 patients with bilateral DON). Patients received a median cumulative dose of 7.5 (7.5–10.5) g ivMP.

**Table 1.** Baseline demographic characteristics.

Age, years	65 (50–72)
Male/female	6/13
Number of eyes with DON	26
Number of eyes with DON after decompression	15
Duration of GO, months	7 (4–31)
Duration of DON treatment, months	4 (4–6)
<b>Thyroid treatment before DON <sup>a</sup></b>	
Levothyroxine	1 (5.3)
Antithyroid drugs	8 (42.1)
Antithyroid drugs with levothyroxine	1 (5.3)
Radioiodine then levothyroxine	6 (31.6)
Thyroidectomy then levothyroxine	2 (10.5)
None	1 (5.3)
<b>Thyroid treatment during the additional therapy <sup>a,b</sup></b>	
Levothyroxine	8 (42.1)
Antithyroid drugs	3 (15.8)
Antithyroid drugs with levothyroxine	7 (36.8)
None	1 (5.3)

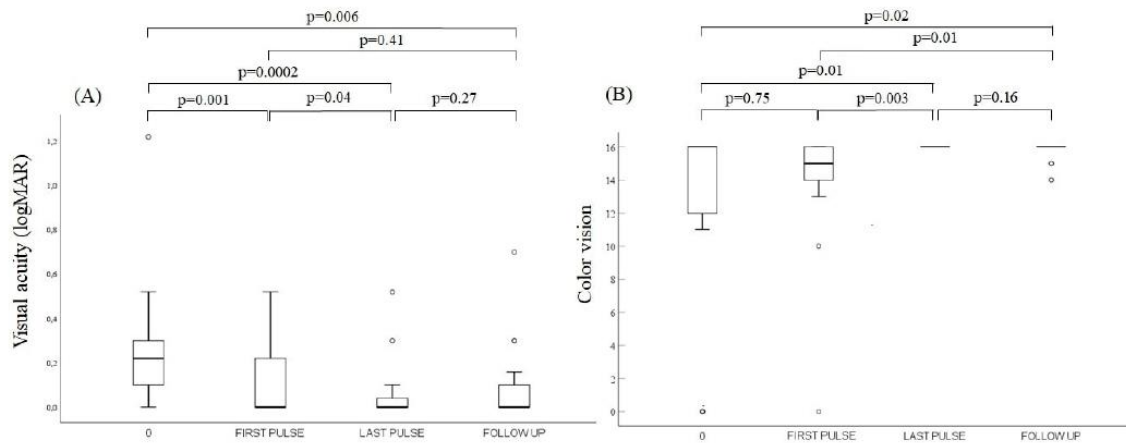
Continuous variables are presented as median (interquartile range) or number (percentage). <sup>a</sup> Number of patients. <sup>b</sup> Additional therapy of DON with 12 pulses of intravenous methylprednisolone. Abbreviations: DON, dysthyroid optic neuropathy; GO, Graves' orbitopathy.

**Table 2.** Laboratory and clinical characteristics at three time points.

	0	FIRST PULSE	LAST PULSE
<b>Laboratory characteristics of thyroid disease</b>			
TSH, $\mu$ U/mL	0.69 (0.25–2.25)	0.39 (0.02–1.25)	1.07 (0.46–1.6)
fT3, pmol/L	4.64 (4.24–7.0)	4.75 (4.08–7.16)	4.42 (3.99–4.77)
fT4, pmol/L	18.4 (16.0–20.0)	16.41 (15.1–20.7)	16.23 (14.36–18.07)
TSHR-Ab, IU/L	11.85 (2.39–14.02)	6.49 (0.95–7.71)	2.09 (0.71–3.89)
<b>Clinical characteristics of orbital disease</b>			
Gorman score <sup>a</sup>			
No diplopia	6 (33.3)	5 (27.8)	4 (22.2)
Intermittent diplopia	1 (5.6)	3 (16.7)	1 (5.6)
Inconstant diplopia	8 (44.4)	2 (11.1)	4 (22.2)
Constant diplopia	3 (16.7)	8 (44.4)	9 (50)
Visual acuity (logMAR)	0.22 (0.04–0.3)	0 (0–0.175)	0 (0–0.04)
CAS <sup>b</sup>	3.0 (3.0–4.0)	2.0 (1.0–3.0)	1.0 (0.0–2.0)
Proptosis	21.0 (19.5–22.3)	20.25 (18.0–23.0)	19.5 (18.0–2.5)
Eyes with active GO	27 (93.1)	15 (51.7)	4 (13.8)

Continuous variables are presented as median (interquartile range) or number (percentage). <sup>a</sup> Number of patients. <sup>b</sup> Activity was diagnosed if CAS was  $\geq 3/7$ . Abbreviations: CAS, clinical activity score; GO, Graves' orbitopathy; logMAR, logarithm of the minimum angle of resolution; TSH, thyroid-stimulating hormone; fT3, free triiodothyronine; fT4, free thyroxine; TSHR-Ab, thyrotropin receptor antibody; 0, diagnosis of dysthyroid optic neuropathy; FIRST PULSE and LAST PULSE, before and after the additional treatment with intravenous methylprednisolone pulses, respectively.

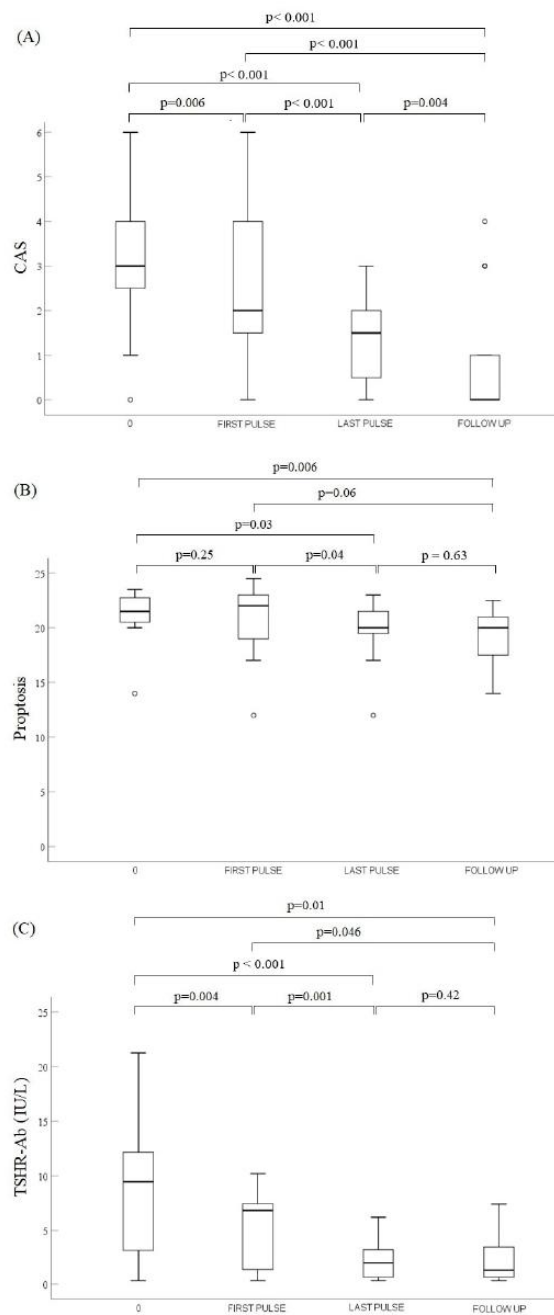
VA and color vision significantly improved between the first and last pulse of the ivMP treatment in a 12-week protocol ( $p = 0.04$  and  $p = 0.003$ , respectively). CAS, proptosis and TSHR-Ab reduced remarkably after the last pulse of the 12-week ivMP protocol compared to the first pulse ( $p < 0.001$ ,  $p = 0.04$  and  $p = 0.001$ , respectively). Median values of VA and color vision are shown in Figure 1. Median values of CAS, proptosis and TSHR-Ab are presented in Figure 2.



**Figure 1.** Comparison of variables during the treatment at three time points: 0, FIRST PULSE and LAST PULSE ( $n = 26$ ) and after the treatment at FOLLOW UP ( $n = 22$ ). (A) Visual acuity (logMAR). (B) Color vision. Vertical line ranges from maximum to minimum value. Data are shown as median values (line across the box) with interquartile (25th–75th percentile) range (the box). Bullets represent the outliers. Abbreviations: logMAR, logarithm of the minimum angle of resolution; 0, diagnosis of dysthyroid optic neuropathy; FIRST PULSE and LAST PULSE, before and after the additional treatment with intravenous methylprednisolone pulses, respectively; FOLLOW UP, post treatment evaluation after median time of 4.5 months.

Assessment of double vision was constricted due to the orbital decompression that was performed in 11 patients; we observed deterioration of double vision in 5 of them. Increased levels of AST and ALT (49 IU/L and 67 IU/L) were observed in one of the patients after the ninth ivMP pulse. No significant changes in the serum levels of GLU, AST, ALT, TG, TC, LDLC and HDLC, nor in BMI and MAP, were found between the first and the last pulse of the additional ivMP treatment. Median values are presented in Table 3.

Follow up was performed after the median time of 4.5 (3–10) months from the last ivMP pulse. Two patients (four eyes) were lost to follow up. VA and color vision remained stable comparing to the assessment after the last pulse in all 17 patients (22 eyes) available for evaluation ( $p = 0.27$  and  $p = 0.16$ , respectively). In the additional analysis between the first pulse of the additional treatment and the follow up, stabilization of VA and improvement of color vision ( $p = 0.41$  and  $p = 0.01$ , respectively) were stated in the patients available for the reassessment (22 eyes). Median values of VA and color vision at follow up are shown in Figure 1, while those for CAS, proptosis and TSHR-Ab are shown in Figure 2.



**Figure 2.** Comparison of variables during the treatment at three time points: 0, FIRST PULSE and LAST PULSE ( $n = 26$ ) and after the treatment at FOLLOW UP ( $n = 22$ ): (A) CAS, (B) proptosis and (C) TSHR-Ab. Vertical line ranges from maximum to minimum value. Data are shown as median values (line across the box) with interquartile (25th–75th percentile) range (the box). Bullets represent the outliers. Abbreviations: CAS, clinical activity score; TSHR-Ab, thyrotropin receptor antibodies; 0, diagnosis of dysthyroid optic neuropathy; FIRST PULSE and LAST PULSE, before and after the additional treatment with intravenous methylprednisolone pulses, respectively; FOLLOW UP, post-treatment evaluation after median time of 4.5 months.

**Table 3.** Laboratory characteristics of patients with dysthyroid optic neuropathy before and after additional treatment with pulses of intravenous methylprednisolone.

	FIRST PULSE	LAST PULSE	<i>p</i>
Glucose, mg/dL	88 (85–101)	94 (86–99)	0.73
Lipid profile			
Triglycerides, mg/dL	88 (82–97)	98 (85–131)	0.94
Total cholesterol, mg/dL	196 (180–242)	212 (166–235)	0.78
Low-density lipoprotein cholesterol, mg/dL	119 (104–136)	109 (84–151)	0.87
High-density lipoprotein cholesterol, mg/dL	62 (54–65)	65 (62–68)	0.36
Liver function			
Aspartate aminotransferase, IU/L	19 (16–21)	17.5 (15–23)	0.69
Alanine aminotransferase, IU/L	21 (13–25)	16 (15–24)	0.51
Body mass index, kg/m <sup>2</sup> <sup>a</sup>	24.5 (24.1–27.8)	25 (24–27.6)	0.92
Mean arterial pressure, mmHg <sup>b</sup>	86 (83–92)	90 (92–97)	0.31

Data are shown as median (interquartile range). <sup>a</sup> BMI was calculated using the formula: BMI = weight (kg)/height (m<sup>2</sup>). <sup>b</sup> MAP was established with the following formula: MAP = 1/3 SBP + 2/3 DBP. Abbreviations: BMI, body mass index; MAP, mean arterial pressure; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; FIRST PULSE and LAST PULSE, before and after the additional treatment with pulses of intravenous methylprednisolone, respectively.

#### 4. Discussion

According to the 2021 EUGOGO guidelines, the management of DON should involve the immediate administration of ivMP in very high doses followed by urgent orbital decompression in case of poor or absent response within 2 weeks. Furthermore, if DON has resolved or improved it is advised to implement additional pulses of ivMP (0.5 g) in every week schedule with cumulative dose < 8 g [11]. However, no study has investigated the benefits of this additional therapy, whether its main goal is to maintain the results of basic DON treatment or to accomplish further improvement.

Our study showed an improvement of VA and color vision after the additional ivMP therapy compared to at its beginning. Moreover, significant reductions in CAS, proptosis and TSHR-Ab were achieved. The positive effect of the additional ivMP therapy was observed in overall assessment including follow up (four eyes were lost to the analysis): stabilization of VA and improvement of color vision were stated. Further ivMP therapy was not required. The results of our study indicate that patients with DON may benefit from additional treatment with ivMP after basic DON therapy.

Furthermore, we observed an increase of VA obtained after the basic therapy of DON (very high doses of ivMP with or without orbital decompression), which confirms the validity and efficacy of this treatment [12,13].

According to the current EUGOGO guidelines, due to the higher rate of adverse effects, cumulative doses of ivMP in GO treatment should not exceed 8.0 g per cycle, with the exception of DON treatment [11]. Previous research proved that therapy of GO with higher doses (1.0 g) of ivMP in consecutive days is associated with higher risk of liver dysfunction than treatment with moderate doses (<0.5 g) in a 12-week protocol [22]. Another report showed that high doses of ivMP in a 12-week protocol may be considered relatively safe [23]. In our study, the cumulative dose of ivMP during the basic and additional therapy altogether exceeded 8 g in nine patients. Adverse effects (mild increase of transaminases) were experienced only by one of the patients. Due to the risk of permanent deterioration or loss of vision, DON must be treated aggressively with high ivMP doses. Our study proved the effectiveness and the lack of serious side effects of the additional therapy in patients with DON, and therefore it should be applied in the management of DON.

To our knowledge, this is the first study evaluating the impact of the additional treatment with 12 pulses of ivMP on VA, color vision, CAS and proptosis in patients with DON. The main limitations of our study are its retrospective character and the small number

of patients. However, the majority of the reports regarding DON have a small sample size due to the low prevalence of the disease. Moreover, delayed effects of basic DON treatment, especially after decompression, should be considered. The study would also have benefited from a randomized design: one group treated with additional ivMP therapy according to the 2021 EUGOGO guidelines, and the other without additional therapy.

## 5. Conclusions

Inclusion of additional treatment with 12 pulses of ivMP into the combined therapy of DON provided positive results in the study participants. Results suggest that once the basic treatment of DON is over (pulses with ivMP in very high doses with or without orbital decompression), stabilization or further improvement in clinical features of DON (e.g., VA, color vision) may be achieved. Moreover, clinical characteristics of GO, including CAS and proptosis, could be reduced significantly. Additional therapy may prevent the relapse of DON.

This study indicates that additional treatment with 12 pulses of ivMP improves or stabilizes the outcome of basic therapy in patients with DON.

**Author Contributions:** Conceptualization, P.M.; data curation, M.P. and K.P.; formal analysis, M.P. and J.R.; investigation, M.P. and P.M.; methodology, P.M.; project administration, P.M.; resources, P.M.; supervision, P.M.; validation, M.P. and P.M.; visualization, M.P. and J.R.; writing—original draft, M.P.; writing—review and editing, M.P., K.P. and P.M. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research received no external funding.

**Institutional Review Board Statement:** The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and approved by the Ethics Committee of the Medical University of Warsaw, Poland (KB 42/2011; 15 March 2011).

**Informed Consent Statement:** Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

**Data Availability Statement:** The data of this study are available on request from the corresponding author.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

- Bartalena, L.; Piantanida, E.; Gallo, D.; Lai, A.; Tanda, M.L. Epidemiology, Natural History, Risk Factors, and Prevention of Graves' Orbitopathy. *Front. Endocrinol.* **2020**, *11*, 615993. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Burch, H.B.; Wartofsky, L. Graves' ophthalmopathy: Current concepts regarding pathogenesis and management. *Endocr. Rev.* **1993**, *14*, 747–793. [[PubMed](#)]
- Weetman, A.P. Thyroid-associated eye disease: Pathophysiology. *Lancet* **1991**, *338*, 25–28. [[CrossRef](#)]
- Wiersinga, W.M. 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. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Bahn, R.S.; Heufelder, A.E. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *N. Engl. J. Med.* **1993**, *329*, 1468–1475.
- Bartley, G.B.; Fatourechi, V.; Kadmas, E.F.; Jacobsen, S.J.; Ilstrup, D.M.; Garrity, J.A.; Gorman, C.A. Clinical features of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort. *Am. J. Ophthalmol.* **1996**, *121*, 284–290. [[CrossRef](#)]
- Neigel, J.M.; Rootman, J.; Belkin, R.I.; Nugent, R.A.; Drance, S.M.; Beattie, C.W.; Spinelli, J.A. Dysthyroid optic neuropathy. The crowded orbital apex syndrome. *Ophthalmology* **1988**, *95*, 1515–1521. [[CrossRef](#)]
- Kennerdell, J.S.; Rosenbaum, A.E.; El-Hoshy, M.H. Apical optic nerve compression of dysthyroid optic neuropathy on computed tomography. *Arch. Ophthalmol.* **1981**, *99*, 807–809. [[CrossRef](#)]
- McKeag, D.; Lane, C.; Lazarus, J.H.; Baldeschi, L.; Boboridis, K.; Dickinson, A.J.; Hullo, A.I.; Kahaly, G.; Krassas, G.; Marcocci, C.; et al. Clinical features of dysthyroid optic neuropathy: A European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) survey. *Br. J. Ophthalmol.* **2007**, *91*, 455–458. [[CrossRef](#)]
- Kahaly, G.J. Imaging in thyroid-associated orbitopathy. *Eur. J. Endocrinol.* **2001**, *145*, 107–118. [[CrossRef](#)]
- Bartalena, L.; Kahaly, G.J.; Baldeschi, L.; Dayan, C.M.; Eckstein, A.; Marcocci, C.; Marinò, M.; Vaidya, B.; Wiersinga, W.M. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur. J. Endocrinol.* **2021**, *185*, G43–G67. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]



12. Wakelkamp, I.M.M.J.; Baldeschi, L.; Saeed, P.; Mourits, M.P.; Prummel, M.F.; Wiersinga, W.M. Surgical or medical decompression as a first-line treatment of optic neuropathy in Graves' ophthalmopathy? A randomized controlled trial. *Clin. Endocrinol.* **2005**, *63*, 323–328. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Currò, N.; Covelli, D.; Vannucchi, G.; Campi, I.; Pirola, G.; Simonetta, S.; Dazzi, D.; Guastella, C.; Pignataro, L.; Beck-Peccoz, P.; et al. Therapeutic outcomes of high-dose intravenous steroids in the treatment of dysthyroid optic neuropathy. *Thyroid* **2014**, *24*, 897–905. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Miśkiewicz, P.; Rutkowska, B.; Jabłońska, A.; Krzeski, A.; Trautsolt-Jeziorska, K.; Kęćik, D.; Milczarek-Banach, J.; Pirko-Kotela, K.; Samsel, A.; Bednarczuk, T. Complete recovery of visual acuity as the main goal of treatment in patients with dysthyroid optic neuropathy. *Endokrynol. Pol.* **2016**, *67*, 166–173. [[CrossRef](#)]
15. Bartalena, L.; Baldeschi, L.; Dickinson, A.; Eckstein, A.; Kendall-Taylor, P.; Marcocci, C.; Mourits, M.; Perros, P.; Boboridis, K.; Boschi, A.; et al. Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *Eur. J. Endocrinol.* **2008**, *158*, 273–285. [[CrossRef](#)]
16. Bartalena, L.; Baldeschi, L.; Boboridis, K.; Eckstein, A.; Kahaly, G.J.; Marcocci, C.; Perros, P.; Salvi, M.; Wiersinga, W.M. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *Eur. Thyroid J.* **2016**, *5*, 9–26. [[CrossRef](#)]
17. Ph Mourits, M.; Kalmann, R.; Sasim, I.V. Methylprednisolone pulse therapy for patients with dysthyroid optic neuropathy. *Orbit* **2001**, *20*, 275–280. [[CrossRef](#)]
18. Jeon, C.; Shin, J.H.; Woo, K.I.; Kim, Y.-D. Clinical profile and visual outcomes after treatment in patients with dysthyroid optic neuropathy. *Korean J. Ophthalmol.* **2012**, *26*, 73–79. [[CrossRef](#)]
19. Bartalena, L.; Marcocci, C.; Bogazzi, F.; Panicucci, M.; Lepri, A.; Pinchera, A. Use of corticosteroids to prevent progression of Graves' ophthalmopathy after radioiodine therapy for hyperthyroidism. *N. Engl. J. Med.* **1989**, *321*, 1349–1352. [[CrossRef](#)]
20. Pelewicz, M.; Rymuza, J.; Pelewicz, K.; Miśkiewicz, P. Impact of additional intravenous methylprednisolone pulse therapy on the quality of life in patients with dysthyroid optic neuropathy. *J. Med. Sci.* **2021**, *90*, e519. [[CrossRef](#)]
21. Bahn, R.S.; Gorman, C.A. Choice of therapy and criteria for assessing treatment outcome in thyroid-associated ophthalmopathy. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* **1987**, *16*, 391–407. [[CrossRef](#)]
22. Miśkiewicz, P.; Jankowska, A.; Brodzińska, K.; Milczarek-Banach, J.; Ambroziak, U. Influence of methylprednisolone pulse therapy on liver function in patients with graves' orbitopathy. *Int. J. Endocrinol.* **2018**, *2018*, 1978590. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Miśkiewicz, P.; Kryczka, A.; Ambroziak, U.; Rutkowska, B.; Głowczyńska, R.; Opolski, G.; Kahaly, G.; Bednarczuk, T. Is high dose intravenous methylprednisolone pulse therapy in patients with Graves' orbitopathy safe? *Endokrynol. Pol.* **2014**, *65*, 402–413. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

## 6.2 Impact of additional intravenous methylprednisolone pulse therapy on the quality of life in patients with dysthyroid optic neuropathy

ORIGINAL PAPER

JMS Journal  
of Medical Science

# Impact of additional intravenous methylprednisolone pulse therapy on the quality of life in patients with dysthyroid optic neuropathy

Maryla Pelewicz

Student Scientific Group "Endocrinus", Department of Internal Medicine and Endocrinology, Medical University of Warsaw, Poland



Joanna Rymuza

Department of Internal Medicine and Endocrinology, Medical University of Warsaw, Poland

<https://orcid.org/0000-0003-2427-0489>

Katarzyna Pelewicz

Department of Internal Medicine and Endocrinology, Medical University of Warsaw, Poland

<https://orcid.org/0000-0002-2333-2337>

Piotr Miśkiewicz

Department of Internal Medicine and Endocrinology, Medical University of Warsaw, Poland

<https://orcid.org/0000-0003-4015-6491>

Corresponding author: [pmiskiewicz@wum.edu.pl](mailto:pmiskiewicz@wum.edu.pl)

DOI: <https://doi.org/10.20883/medical.e519>

**Keywords:** Graves orbitopathy, dysthyroid optic neuropathy, quality of life, visual acuity, diplopia

**Published:** 2021-06-28

**How to Cite:** Pelewicz M, Rymuza J, Pelewicz K, Miśkiewicz P. Impact of additional intravenous methylprednisolone pulse therapy on the quality of life in patients with dysthyroid optic neuropathy. JMS. 2021 Jun; 28;90(2):e519. doi:10.20883/medical.e519



© 2021 by the author(s). This is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY-NC) license. Published by Poznan University of Medical Sciences

### ABSTRACT

**Introduction.** Dysthyroid optic neuropathy (DON) is a severe complication of Graves' orbitopathy (GO). Treatment of DON should involve immediate administration of intravenous methylprednisolone (ivMP) in very high doses. It is recommended to include additional 12 pulses of ivMP according to a weekly schedule as a further step of the treatment process. The purpose of this study was to evaluate the influence of a 12-week ivMP treatment on the quality of life (QoL) in DON patients.

**Material and Methods.** A retrospective study was conducted on 6 patients (the tests involved 8 individual eyes) with DON and treated with ivMP in very high doses, followed by orbital decompression in one patient. All patients were qualified for additional treatment with ivMP in a 12-week protocol and completed the Polish version of the GOQoL questionnaire before and after the therapy. Visual acuity (VA) and diplopia were examined prior to the administration of ivMP pulses for DON, as well as before and after the additional ivMP treatment.

**Results.** A minimal clinically important difference in QoL was observed in four patients at the end of the additional ivMP therapy. A significant increase in VA was observed following additional pulses of ivMP compared to the evaluation at the time of the DON diagnosis ( $p=0.04$ ).

**Conclusions.** Applying additional 12 pulses of ivMP following DON therapy may impact QoL. Performing QoL assessment throughout the entire therapy in patients with DON is particularly important in the clinical practice. Final evaluation of QoL should be performed after completing the entire therapeutic process, which involves surgical treatment to correct diplopia.

### Introduction

Graves' orbitopathy (GO) is an autoimmune orbital disorder manifested by disfiguring proptosis,

diplopia, pain, redness and swelling of the eyelids [1,2]. The pathogenesis is based on inflammation, adipogenesis, and the production of glycosaminoglycans, which may lead to the expansion of the

orbital connective tissue and the enlargement of the eye muscles [3]. Approximately 5% of the GO patients suffer from dysthyroid optic neuropathy (DON). This sight-threatening complication results from optic nerve compression caused by swollen muscles and fat in the orbital apex [4,5]. The first-line treatment of DON recommended by the European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) consists of intravenous methylprednisolone (ivMP) pulse therapy (500–1000 mg for 3 consecutive days). In the case of poor or absent response within 2 weeks, urgent orbital decompression should be performed. Furthermore, it is recommended that patients with a complete recovery receive additional treatment with 12 pulses of ivMP scheduled every week [6].

Up to now, there are no data to verify the influence of additional therapy with ivMP in a 12-week protocol on the quality of life (QoL) in DON patients. Nevertheless, it has been found that moderate-to-severe GO negatively affects patients' well-being. Persons with GO suffer from poorer QoL, both with regard to vision problems and compromised appearance, compared to healthy individuals [7,8]. By means of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) Du Y et al. demonstrated that vision-related QoL tends to be more impaired in GO patients with DON than in those not suffering from DON [9]. However, NEI VFQ-25 is not a specific QoL questionnaire for patients with GO, and it does not concern some of the unique issues affecting patients with GO, such as altered appearance.

According to EUGOGO, the evaluation of QoL should constitute an integral part of management in patients with GO. Therefore, it is recommended to use specific GOQoL questionnaire, which has been proven to be valid, reliable, and culturally applicable [10]. In 2015 a validated Polish version of the GOQoL questionnaire (GOQoLpl) was developed and subsequently published by EUGOGO as the recommended version for the assessment of QoL among Polish patients with GO in the clinical practice [11]. Since the development of the GOQoLpl only a handful of studies evaluating QoL of GO patients have been conducted, and no study has been performed regarding DON.

The purpose of this study was to evaluate the impact of additional ivMP treatment in a 12-week protocol on the quality of life of DON patients.

## Material and Methods

### Patients

Six individuals diagnosed with DON were retrospectively recruited in the study. A total number of 8 eyes were affected by DON. Patients were treated in the Department of Internal Medicine and Endocrinology, Medical University of Warsaw, between 2015 to 2018. The diagnosis of DON was based on at least two features, such as deterioration of visual acuity (VA) (< 1.0) and/or colour vision, optic disc swelling and/or signs of DON in magnetic resonance imaging (optic nerve stretching and/or presence of apical crowding) [12]. The inclusion criterion was an additional treatment with ivMP in a 12-week protocol following the treatment of DON. The exclusion criteria were: a previous history of ivMP therapy for GO, as well as a lack of a completed GOQoL questionnaire before or after the additional treatment with ivMP.

### Treatment

All patients were administered ivMP (3 × 1.0 g given within three consecutive days). Due to the poor improvement one individual received additional pulses of ivMP (3 × 1.0 g and 3 × 0,5 g – cumulative dose of 8 g) and another one underwent additional endoscopic intranasal orbital decompression. Subsequently each patient was qualified for treatment with 12 pulses of ivMP. Five patients received an additional cumulative dose of 4.5 g (0.5 g once weekly for 6 weeks, followed by 0.25 g once weekly for 6 weeks). One patient (treated with 8 g IVMP for DON) was qualified for 12 pulses of ivMP with a cumulative dose of 7.5 g (0.75 g once weekly for 6 weeks, followed by 0.5 g once weekly for 6 weeks), but due to the increased level of alanine and aspartate aminotransferases this patient received 9 pulses of ivMP.

### Laboratory and ophthalmic evaluation

The serum levels of thyroid-stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (fT3), free thyroxine (fT4) and TSH binding inhibitory immunoglobulin (TBII) were evaluated with an electro-chemiluminescent immunoassay performed on a Cobas 6000 analyser from Roche Diagnostics (Mannheim, Germany).

VA of the patients' eyes diagnosed with DON was verified using Snellen charts and expressed

as a decimal fraction. The Gorman score was used to evaluate and classify diplopia graded from 0 – 3: 0–no diplopia, 1-intermittent diplopia, 2-inconstant diplopia, 3-constant diplopia [13]. Each parameter was assessed at three time points: prior to the administration of the first-line treatment with ivMP pulses for DON, before and after the additional ivMP treatment.

### QoL questionnaire

At the beginning of and after the treatment with additional pulses of ivMP, all patients completed GOQoLpI. It consists of two subscales which assess: limitations in visual functioning (7 questions) and influence of the GO on appearance (8 questions). Each question is scored based on a 3-point scale referring to GO impact: 1–serious, 2–little, 3–no impact. The results are established on the basis of the following formula:  $(\text{total score} - \#) / (2 \times \#) \times 100$  where # indicates the number of completed items. The total QoL score is expressed as a number between 0 to 100, where a higher result indicates better QoL.

According to Wiersinga et al., a minimal clinically important difference (MCID) in the GOQoL for immunosuppression and surgical decompression is a change of  $\geq 10$  points [14].

### Statistical analysis

All the analyses were performed using SPSS statistical software version 22.0 (IBM SPSS Statistics, New York, US). The results were expressed as a mean ( $\pm$  standard deviation) except for the GOQoL score, which was expressed as a median (interquartile range). Categorical variables were expressed as numbers (n) and percentages (%). The Shapiro-Wilk test was applied to confirm or reject the normal distribution of each continuous variable. Comparisons between continuous data were performed using a paired t-test (for parameters with normal distribution), or the Wilcoxon rank sum test (for parameters with the distribution deviations). Statistical significance was established for the results with  $p < 0.05$ .

## Results

The demographic details and clinical characteristics are presented in Table 1. DON was diagnosed in 6 patients in the total of 8 eyes (2 patients with bilateral DON and 4 patients with unilateral DON). VA significantly increased following the additional treatment with ivMP compared to the baseline evaluation at the time of the diagnosis of DON

**Table 1.** Baseline demographic and clinical characteristics at three time points: prior to the administration of ivMP for DON, before and after the additional treatment with ivMP pulses

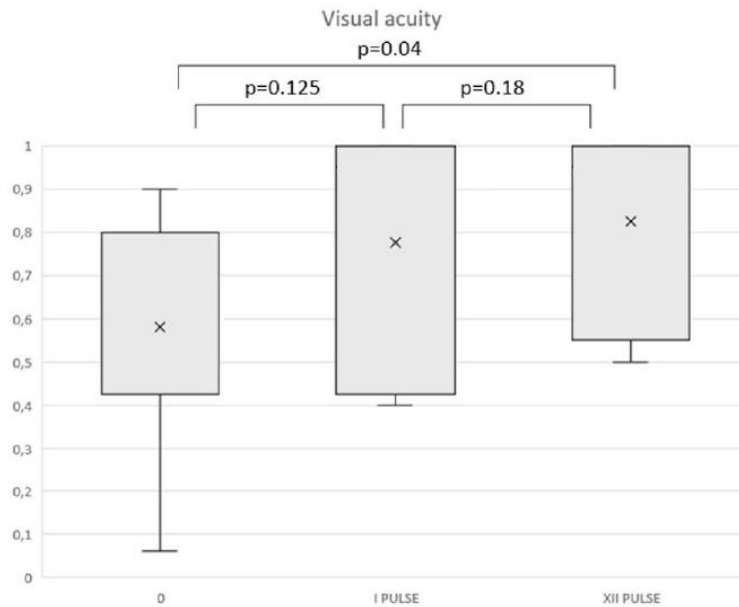
Demographics			
Age, years <sup>a</sup>	69.33 ( $\pm 5.79$ )		
Male/female <sup>b</sup>	2/4		
Number of eyes with DON	8		
	0	I PULSE	LAST PULSE
Clinical characteristics of thyroid disease			
TSH (0.27–4.2 $\mu\text{IU/mL}$ ) <sup>a</sup>	1.14 ( $\pm 1.42$ )	0.68 ( $\pm 0.52$ )	1.21 ( $\pm 0.79$ )
fT3 (3.1–6.8 pmol/L) <sup>a</sup>	4.64 ( $\pm 1.80$ )	4.66 ( $\pm 1.33$ )	4.33 ( $\pm 0.94$ )
fT4 (12–22 pmol/L) <sup>a</sup>	19.06 ( $\pm 4.28$ )	15.72 ( $\pm 2.61$ )	17.37 ( $\pm 3.33$ )
TBII (< 1.75 IU/L) <sup>a</sup>	10.44 ( $\pm 7.17$ )	6.24 ( $\pm 4.12$ )	3.47 ( $\pm 2.53$ )
Clinical characteristics of orbital disease			
Gorman score <sup>b</sup>			
No diplopia	3	1	2
Intermittent diplopia	1	1	1
Inconstant diplopia	1	1	1
Constant diplopia	1	3	2
Visual acuity <sup>a</sup>	0.58 ( $\pm 0.27$ )	0.78 ( $\pm 0.29$ )	0.83 ( $\pm 0.23$ )

<sup>a</sup> Data are presented as means ( $\pm$  standard deviation). <sup>b</sup> Data indicate the number of patients

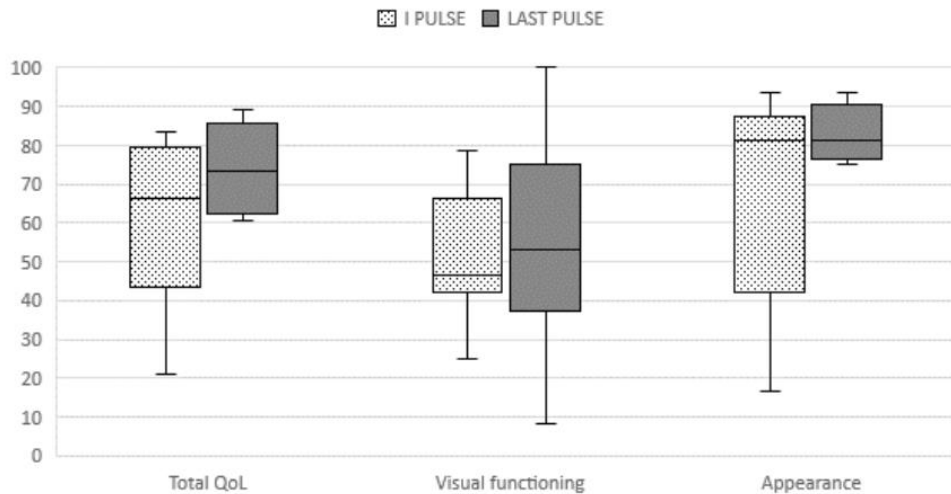
ivMP: intravenous methylprednisolone, DON: dysthyroid optic neuropathy. 0: diagnosis of DON, I PULSE and LAST PULSE: before and after the additional treatment with ivMP pulses respectively

( $p=0.04$ ). A significant improvement has not been observed either between the assessment prior to the treatment of DON and the beginning of the additional therapy ( $p=0.125$ ), or between the 1<sup>st</sup> and the last pulse of the additional therapy ( $p=0.18$ ). Mean values of VA are shown in Figure 1.

All six patients completed GOQoLpl. The median GOQoLpl total score, as well as subtotals for visual functioning and appearance before and after the ivMP treatment are provided in Figure 2. MCID was observed in four patients (2 patients – an improvement of QoL, 2 patients – a dete-



**Figure 1.** Visual acuity of 8 eyes in patients diagnosed with dysthyroid optic neuropathy (DON). A comparison of variables between the time of the diagnosis of DON (0), the 1<sup>st</sup> and the last pulse of additional intravenous methylprednisolone treatment. Vertical line ranges from a maximum to a minimum value. Bold square presents a standard deviation. x – mean



**Figure 2.** Total Graves' Orbitopathy Quality of Life (QoL) questionnaire score and its subscales: visual functioning and appearance were based on the following formula:  $(\text{total score} - \#) / (2 \times \#) \times 100$  where # indicates the number of completed items. The total QoL score varies from 0 to 100. Higher result indicates better QoL. A comparison of variables between the 1<sup>st</sup> and the last pulse of intravenous methylprednisolone treatment. Vertical line ranges from maximum to minimum value. Data are shown as median values (line across the box) with interquartile (25<sup>th</sup> – 75<sup>th</sup> percentile) range (the box)

rioration of QoL). In two patients MCID was not detected.

One of the patients with a deterioration of QoL after the additional treatment, who initially exhibited monocular vision in the course of DON, developed diplopia, due to the improvement of VA during the additional treatment. Furthermore, we found a reduction of eye motility with a deterioration of diplopia in another patient.

## Discussion

According to the EUGOGO, the treatment of DON involves immediate administration of ivMP in very high doses followed by urgent orbital decompression as a second-line treatment in the case of poor, or absent response within 2 weeks. Subsequently, patients with a complete recovery should be qualified for additional ivMP pulses in a 12-week protocol [6]. The main purpose of the additional therapy is to maintain the clinical improvement and minimize the inflammatory process. Nevertheless, its impact on QoL of the patients with DON has not been investigated until now.

Our study, performed on 6 patients with DON, showed no significant influence of the additional ivMP therapy on QoL. Simultaneously, an improvement in VA following the treatment was observed. A detailed analysis revealed that a decreased QoL after the additional treatment was associated with an exacerbation of diplopia and reduced motility of the eye muscles, which possibly deteriorated QoL, despite the improved VA. Furthermore, in some cases, the use of ivMP in high doses may lead to various side effects which can also interfere with QoL following the treatment [15], although generally it is considered to be highly efficient and mostly safe [16].

## Results

The results of this study indicate that an additional 12-week ivMP treatment should constitute an integral part of the strategy in the management of DON. In terms of analysing a comprehensive therapy of DON, we should also consider involving rehabilitative surgery of the extraocular muscles. As demonstrated in our study, some patients consider the presence of diplopia to be

a more relevant factor when assessing QoL, rather than improved VA. Therefore, strabismus surgery may have a positive impact on QoL.

To our knowledge, it is the first report evaluating changes in QoL in DON patient following the treatment with 12 pulses of ivMP. The main limitations of our study are its retrospective character and the small sample size. Nevertheless, the following conclusions may be drawn.

## Conclusions

Including the additional 12 pulses of ivMP into combined therapy of DON may impact QoL. The assessment of QoL is, therefore, particularly important and should constitute an integral part of routine clinical practice. For some patients, diplopia or decreased eye motility become the main factor deteriorating QoL following the therapy, despite increased VA. The final evaluation of QoL should be performed after completing the entire therapeutic process, which involves surgical treatment to correct diplopia.

Following the first and second-line treatments of DON, a multidisciplinary and individual approach is necessary to maximize the potential improvement of signs and symptoms of the disease.

## Acknowledgements

### Conflict of interest statement

The authors declare no conflict of interest.

### Funding sources

There are no sources of funding to declare.

## References

1. Burch HB, Wartofsky L. Graves' ophthalmopathy: Current concepts regarding pathogenesis and management. *Endocrine Reviews*. 1993;14(6):747-793. <https://doi.org/10.1210/edrv-14-6-747> PMID 10.1210/edrv-14-6-747
2. Weetman AP. Thyroid-associated eye disease: pathophysiology. *Lancet* (London, England). 1991 Jul;338(8758):25-28. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)90013-f](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)90013-f) PMID 10.1016/0140-6736(91)90013-f
3. Wiersinga WM. Autoimmunity in Graves' ophthalmopathy: The result of an unfortunate marriage between TSH receptors and IGF-1 receptors?. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011;96(8):2386-2394. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0307> PMID 10.1210/jc.2011-0307
4. Neigel JM, Rootman J, Belkin RI, Nugent RA, Drance SM, Beattie CW, Spinelli JA. Dysthyroid optic neu-

- ropathy. The crowded orbital apex syndrome.. *Ophthalmology*. 1988 Nov;95(11):1515-1521. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(88\)32978-7](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(88)32978-7) PMID 10.1016/s0161-6420(88)32978-7
5. Kennerdell JS, Rosenbaum AE, El-Hoshy MH. Apical optic nerve compression of dysthyroid optic neuropathy on computed tomography.. *Archives of ophthalmology* (Chicago, Ill.: 1960). 1981 May;99(5):807-809. <https://doi.org/10.1001/archophth.1981.03930010807002> PMID 10.1001/archophth.1981.03930010807002
  6. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marcocci C, Perros P, Salvi M, Wiersinga WM. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy.. *European thyroid journal*. 2016 Mar;5(1):9-26. <https://doi.org/10.1159/000443828> PMID 10.1159/000443828
  7. 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: official journal of the American Thyroid Association*. 1997 Dec;7(6):885-889. <https://doi.org/10.1089/thy.1997.7.885> PMID 10.1089/thy.1997.7.885
  8. Kulig G, Andrysiak-Mamos E, Sowińska-Przepiera E, Kulig J, Karakiewicz B, Brodowski J, Robaczyk M, Homa K, Letkiewicz M, Syrenicz A. Quality of life assessment in patients with Graves' disease and progressive infiltrative ophthalmopathy during combined treatment with methylprednisolone and orbital radiotherapy.. *Endokrynologia Polska*. 2009;60(3):158-165.
  9. Du Y, Ye H, Li K, Xiao X, Chen R, He J, Yang H. Vision-related quality of life tends to be more severely impaired in patients with dysthyroid optic neuropathy.. *Current eye research*. 2014 May;39(5):532-536. <https://doi.org/10.3109/02713683.2013.848901> PMID 10.3109/02713683.2013.848901
  10. Lee THB, Sundar G. Quality of Life in Thyroid Eye Disease: A Systematic Review.. *Ophthalmic plastic and reconstructive surgery*. 2020;36(2):118-126. <https://doi.org/10.1097/IOP.0000000000001446> PMID 10.1097/IOP.0000000000001446
  11. Sawicka-Gutaj N, Bednarczuk T, Daroszewski J, Waligórska-Stachura J, Miśkiewicz P, Sowiński J, Bolanowski M, Ruchała M. GO-QOL--disease-specific quality of life questionnaire in Graves' orbitopathy.. *Endokrynologia Polska*. 2015;66(4):362-366. <https://doi.org/10.5603/EP.2015.0046> PMID 10.5603/EP.2015.0046
  12. Miśkiewicz P, Rutkowska B, Jabłońska A, Krzeski A, Trautsolt-Jeziorska K, Kęćik D, Milczarek-Banach J, Pirko-Kotela K, Samsel A, Bednarczuk T. Complete recovery of visual acuity as the main goal of treatment in patients with dysthyroid optic neuropathy.. *Endokrynologia Polska*. 2016;67(2):166-173. <https://doi.org/10.5603/EP.a2016.0018> PMID 10.5603/EP.a2016.0018
  13. Bahn RS, Gorman CA. Choice of therapy and criteria for assessing treatment outcome in thyroid-associated ophthalmopathy.. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 1987 Jun;16(2):391-407.
  14. Wiersinga WM, Prummel MF, Terwee CB. Effects of Graves' ophthalmopathy on quality of life.. *Journal of endocrinological investigation*. 2004 Mar;27(3):259-264. <https://doi.org/10.1007/BF03345275> PMID 10.1007/BF03345275
  15. Vogel A, Elberling T, Hørding M, Dock J, Rasmussen AK, Feldt-Rasmussen U, Perrild H, Waldemar G. Affective symptoms and cognitive functions in the acute phase of Graves' thyrotoxicosis.. *Psychoneuroendocrinology*. 2007 Jan;32(1):36-43. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2006.09.012> PMID 10.1016/j.psyneuen.2006.09.012
  16. Miśkiewicz P, Kryczka A, Ambroziak U, Rutkowska B, Głównczyńska R, Opolski G, Kahaly G, Bednarczuk T. Is high dose intravenous methylprednisolone pulse therapy in patients with Graves' orbitopathy safe?. *Endokrynologia Polska*. 2014;65(5):402-413. <https://doi.org/10.5603/EP.2014.0056> PMID 10.5603/EP.2014.0056

## 6.3 Dysthyroid optic neuropathy: emerging treatment strategies

Journal of Endocrinological Investigation  
https://doi.org/10.1007/s40618-023-02036-0

REVIEW



### Dysthyroid optic neuropathy: emerging treatment strategies

M. Pelewicz-Sowa<sup>1</sup> · P. Miśkiewicz<sup>1</sup>

Received: 24 December 2022 / Accepted: 6 February 2023  
© The Author(s) 2023

#### Abstract

**Purpose** Dysthyroid optic neuropathy (DON) is a rare sight-threatening complication of Graves' disease. First-line treatment for DON consists of high-dose intravenous methylprednisolone (ivMP), followed by immediate orbital decompression (OD) if the response is poor or absent as recommended by the 2021 European Group on Graves' orbitopathy guidelines. The safety and efficacy of the proposed therapy have been proven. However, consensus regarding possible therapeutic options for patients with contraindications to ivMP/OD or resistant form of disease is missing. This paper aims to provide and summarize all available data regarding possible alternative treatment strategies for DON.

**Methods** A comprehensive literature search within an electronic database was performed including data published until December 2022.

**Results** Overall, 52 articles describing use of emerging therapeutic strategies for DON were identified. Collected evidence indicates that biologics, including teprotumumab and tocilizumab, may be considered as an important possible treatment option for DON patients. Rituximab should be avoided in DON due to conflicting data and risk of adverse events. Orbital radiotherapy could be beneficial for patients with restricted ocular motility classified as poor surgical candidates.

**Conclusion** Only a limited number of studies have been dedicated to the therapy of DON, mostly retrospective with a small sample size. Clear criteria regarding diagnosis and resolution of DON do not exist, which restricts comparison of therapeutic outcomes. Randomized clinical trials and comparison studies with long-term follow-ups are necessary to verify the safety and efficacy of each therapeutic option for DON.

**Keywords** Dysthyroid optic neuropathy · Graves' orbitopathy · Methylprednisolone · Teprotumumab · Tocilizumab · Rituximab

#### Introduction

Graves' orbitopathy (GO) is the major extrathyroidal manifestation of Graves' disease [1]. The pathogenesis of this autoimmune orbital disorder is based on inflammation, adipogenesis and excessive production of glycosaminoglycans, resulting in enlarged eye muscles and expansion of the orbital connective tissue [2]. It manifests with pain, diplopia, proptosis, redness and swelling of the eyelids, conjunctiva and caruncle [3, 4]. Treatment choice depends mostly on the clinical activity, severity and duration of GO.

Dysthyroid optic neuropathy (DON) is a sight-threatening complication which occurs in approximately 3–7% of

patients with GO [5, 6]. Diagnosis of DON is made following clinical, ophthalmological and radiological examination. Decreased visual acuity (VA), impaired color vision, visual field defects found in clinical evaluation, as well as optic disk swelling/pallor and relative afferent pupillary defect (RAPD) revealed during ophthalmological examination are indicative of DON [7]. Magnetic resonance imaging and/or computed tomography is used to assess compression of the optic nerve exerted by swollen extraocular muscles within the orbital apex (apical crowding) and/or rarely to visualize optic nerve stretching. Differential diagnosis should exclude other orbital pathologies affecting visual functioning, such as glaucoma, cataract, orbital tumors, idiopathic orbital inflammation, orbital arteriovenous malformations, as well as rare disorders including IgG4-related ophthalmic disease and Erdheim–Chester disease [8–10]. However, clear criteria regarding diagnosis and resolution of DON have not been established.

✉ P. Miśkiewicz  
piotr.miskiewicz@wum.edu.pl

<sup>1</sup> Department of Internal Medicine and Endocrinology,  
Medical University of Warsaw, 02-091 Warsaw, Poland



First-line treatment for DON recommended by the 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) guidelines consist of high-dose intravenous methylprednisolone (ivMP) pulse therapy with 0.5–1.0 g given for 3 consecutive days or on every second day which may be repeated for another week. If the response is poor or absent, orbital decompression (OD) must be performed promptly within 1–2 weeks [11]. The described therapy is also advised in the 2022 Consensus Statement by the American Thyroid Association and European Thyroid Association [12].

So far, the majority of the published literature concerning DON provides information regarding the effectiveness of the combined approach with ivMP and decompression [13–21]. However, vision recovery is not always possible to achieve with the recommended therapy [16, 22, 23] and deterioration of the optic nerve function, including relapse of DON following completion of the basic treatment, has also been described [20, 24–26]. Moreover, the recommended therapy cannot be applied in all patients or must be discontinued due to various contraindications and side effects [17, 27–31], especially in those with preexisting comorbidities [32, 33].

Clinical deterioration of ophthalmic signs and symptoms in moderate-to-severe and active GO requires implementation of second-line treatment. But, when it comes to DON, alternative treatment strategies are missing and only a limited number of studies have been dedicated to the therapy of DON, mostly retrospective with a small sample size. Therefore, as optimal therapy must be applied immediately due to possible permanent dysfunction in the optic nerve caused by any delay, managing patients with DON still remains a major challenge.

In this paper, we present and review emerging alternative treatments for DON.

## Dysthyroid optic neuropathy: basic treatment

### Intravenous methylprednisolone and orbital decompression

First-line treatment for DON comprises of high-dose ivMP (0.5–1.0 g) pulses given for 3 consecutive days or on every second day, repeated if necessary, and followed by immediate OD in case of insufficient response or disease deterioration. Several studies have analyzed the effectiveness of ivMP therapy in various doses combined with OD [15, 17–20], but only four studies, including one prospective, have described the efficacy of the recommended DON therapy [13, 14, 16, 22]. As clear criteria of DON resolution have not been established, diverse indicators of DON improvement have been applied in the published literature, which restricts comparison of the therapeutic outcomes. However, as DON may lead to

irreversible loss of vision, crucial treatment decisions depend mostly on improvement in VA.

Studies evaluating the recommended protocol described response (defined as VA 0.0–0.3 logMAR) rate to high-dose ivMP between 22 and 61%. Following OD, positive response increased to 67–87%. Additionally, randomized clinical trial (RCT) by Wakelkamp et al. [13] found that ivMP is a preferable treatment choice over OD. Surgery performed primarily did not result in a better outcome, and 83% patients required further ivMP pulses. In contrast, only 44% of patients treated first with ivMP needed subsequent OD.

Surgical decompression is conducted to directly reduce pressure within the orbital apex by extending the available orbital volume through orbital wall removal, which may be combined with fat excision in case of its hypertrophy. Inferomedial wall removal is generally considered the first approach in DON patients, as it reaches deeper into the apical complex where compression of the optic nerve is produced [34]. Several surgical approaches have been described, including transnasal, transcaruncular, transcutaneous and transtrantral. Recent studies show that transnasal endoscopic (TEOD) approach has become a widely used and efficient method when decompressing medial or inferior wall in patients with DON. It provides good visualization and access to the orbital apex, causing less damage to the muscles and ligaments without producing external scar [35–41]. Additionally, TEOD was described to result in significantly greater improvement in VA in DON patients compared to other popular approach, such as transcaruncular [42–44]. Severe cases may require additional lateral decompression which results in greater proptosis reduction [45–48].

According to Wakelkamp et al. [13], OD must be applied immediately in patients refractory to ivMP or with deterioration of clinical condition. However, direct indications regarding optimal timing for performing OD are missing. The World Health Organization defines mild vision impairment as VA > 0.3 logMAR, and moderate as VA > 0.5 logMAR. Additional factors such as older age, smoking, long-lasting disease, history of resistance to ivMP, poor initial VA, optic disk swelling, unstable thyroid function and high level of thyrotropin receptor antibodies have been described to be associated with potential need for immediate OD [14, 49]. Therefore, as rapid treatment decisions and personalized approach are required, patients should be referred to highly specialized centers with large surgical experience where combined endocrine, ophthalmological and surgical management is available.

## Dysthyroid optic neuropathy: alternative treatments

Diverse criteria of DON resolution were applied in the analyzed literature. Successful therapy was defined as disease stabilization with no need of further DON treatment with improvement in VA and/or color vision/visual field/RAPD.

### Additional intravenous methylprednisolone pulses

According to the 2021 EUGOGO guidelines, cumulative dose of ivMP in DON therapy should not exceed 8.0 g per cycle due to increased rate of adverse events [11]. However, the end point of the basic therapy with high-dose ivMP and OD has not been determined due to lack of specific criteria of DON resolution, and consensus regarding the optimal moment for performing OD is also missing. Signs of DON may persist even following the recommended therapy (clinical: decreased VA, reduced color vision, visual field defects; ophthalmological: swollen or pale optic disk, RAPD; radiological: apical crowding, optic nerve stretching).

Several studies have described the positive results obtained by applying additional ivMP pulses, both in patients with partial response to the first-line treatment [14, 16, 19] and in cases of persistent DON despite medical and surgical decompression [22]. A recently published study [50] found that applying additional ivMP pulses in a 12-week protocol (4.5 g or 7.5 g), once the DON treatment with high-dose ivMP with/without OD is completed, provides stabilization or further improvement of clinical outcome, including VA, color vision, clinical activity score (CAS) and proptosis. Further ivMP pulses may also impact quality of life of DON patients [51].

Neither of the reports described significant adverse events, although cumulative doses of ivMP exceeding 8.0 g were applied. However, as various studies proved ivMP to be associated with multiple side effects, thorough examination of patients, including assessment of aspartate and alanine aminotransferase serum levels, and blood pressure measurements, must be performed prior to administration of each pulse.

### Teprotumumab

The insulin-like growth factor 1 receptor (IGF-1R) plays a critical role in the expansion of the orbital tissues in patients with GO due to its overexpression in orbital fibroblasts and immune cells [52–54]. Teprotumumab, a human monoclonal antibody directed against IGF-1R, is the first FDA-approved treatment for active GO, administered intravenously every 3 weeks in eight infusions with an initial dose of 10 mg/kg

followed by 20 mg/kg [55]. The 2021 EUGOGO guidelines suggest applying teprotumumab as second-line treatment for moderate-to-severe and active GO.

Although patients with DON were excluded from the phase 2 and 3 clinical trials [53, 55], studies demonstrated reduction in the extraocular muscle size, also within the orbital apex, as well as significant improvement in CAS, proptosis, diplopia and quality of life in patients with GO compared to placebo, making teprotumumab a potential treatment option for DON.

To date, eight reports with a total number of 20 DON patients (29 eyes) managed with teprotumumab have been published [56–63] (Tables 1 and 2).

Teprotumumab was successful in 17 individuals (23 eyes). In 16 of them (22 eyes), teprotumumab was used as an alternative treatment. Previous therapy with ivMP with or without OD/orbital radiotherapy (ORT) failed or had to be discontinued due to intolerance. Three patients (6 eyes) resistant to teprotumumab had long-lasting DON (over 12 months) and were previously treated with ivMP, two of them also with OD.

The largest case series mentioned above [63] included 10 patients with DON (17 eyes) resistant to previous therapy. Teprotumumab (8 infusions; 10 mg/kg first infusion; 20 mg/kg for subsequent infusions) applied as alternative treatment resulted in significant improvement in VA, CAS and proptosis. Most patients experienced early response within two infusions. This rapid improvement is consistent with the clinical trials [53, 55].

### Tocilizumab

Interleukin-6 (IL-6) is a pro-inflammatory cytokine found in higher concentrations in patients with GO. Through T and B cell activation, IL-6 induces adipogenesis and synthesis of glycosaminoglycans promoting expansion of the orbital volume [64–66]. Tocilizumab (TCZ) is a recombinant humanized monoclonal antibody directed against the IL-6 receptor, which, according to the 2021 EUGOGO guidelines, may be considered as second-line treatment for moderate-to-severe and active GO [11].

TCZ (8 mg/kg in 4 monthly infusions) was found in RCT [67] to significantly reduce CAS and median proptosis values in patients with moderate-to-severe and active GO refractory to ivMP compared to placebo. Although generally well tolerated, a higher rate of infections and headaches was noted in patients treated with TCZ. Improvement in CAS, proptosis and diplopia following TCZ infusions was also described in a few retrospective studies [68–70]. One of the papers noted significant improvement in VA following first month of TCZ treatment [70]. These findings highlight the potential utility of TCZ in DON patients.

**Table 1** Summary of the analyzed studies regarding teprotumumab

Study	Design	Patients	Eyes	Previous treatment of DON with OP/ivMP/OD/ORT	Simultaneous treatment	Teprotumumab infusions <sup>f</sup>	Resolution of DON <sup>c</sup> : % of all eyes	FU <sup>g</sup>	Recurrence of DON during FU	OD after tocilizumab during FU
Cheng et al. [57]	Case report	1	1	OP, ivMP, OD	–	8	100%	51	Yes (after 51 weeks)	Yes (after 51 weeks)
Lopez et al. [59]	Case report	1	2	OP	OP <sup>b</sup>	8	100%	24	No	No
Sears et al. [58]	Case report	1	1	ivMP ORT	–	8	100%	21	No	No
Hwang et al. [56]	Case report	1	2	OP	–	8	100%	21	No	No
Slentz et al. [60]	Case report	1	1	–	–	8	100%	25	No	No
Sears et al. [63]	Case series	10	17	5 <sup>a</sup> OP 9 <sup>a</sup> ivMP 5 <sup>a</sup> OD 2 <sup>a</sup> ORT	–	8	64.7% <sup>f</sup>	121–54	No	No
Diniz et al. [62]	Case series	3	3	3 <sup>a</sup> ivMP 2 <sup>a</sup> OD	–	3/3/6 <sup>d</sup>	100%	9–19	No	No
Chiou et al. [61]	Case series	2	2	2 <sup>a</sup> ivMP	–	2/3 <sup>d</sup>	100%	7–9	No	No

*DON* dysthyroid optic neuropathy, *OP* oral prednisolone, *ivMP* intravenous methylprednisolone, *OD* orbital decompression, *ORT* orbital radiotherapy, *FU* follow-up, *VA* visual acuity, *RAPD* relative afferent pupillary defect

<sup>a</sup>Number of patients receiving treatment

<sup>b</sup>OP with the first three infusions of teprotumumab

<sup>c</sup>Number of infusions (initial dose of 10 mg/kg, followed by 20 mg/kg intravenously)

<sup>d</sup>Number of infusions each patient received

<sup>e</sup>Defined as stabilization of disease with no need of further DON treatment and improvement in VA and/or color vision/visual field/RAPD

<sup>f</sup>7 patients and 11 eyes

<sup>g</sup>FU in weeks

**Table 2** Clinical features of eyes with DON before and after treatment with teprotumumab

Study	Before teprotumumab			After teprotumumab		
	VA <sup>a</sup>	Proptosis <sup>b,c</sup>	Additional findings <sup>c</sup>	VA <sup>a</sup>	Proptosis <sup>b,c</sup>	Additional findings <sup>c,d,e</sup>
Cheng et al. [57]	0.6	20.5	Impaired CV	0.0	15.5	Restoration of CV
Lopez et al. [59]	0.3	25	Impaired CV	0.1	18	Restoration of CV
	0.4	27	Impaired CV	0.0	21	Restoration of CV
Sears et al. [58]	0.8	23	Impaired CV	0.2	19	Restoration of CV
Hwang et al. [56]	0.7	20.5	Impaired CV	0.3	15.5	Restoration of CV
	HM	20.5	Impaired CV	0.7	16.0	Improvement in CV
Slentz et al. [60]	0.1	25	VFD	0.0	20	Restoration of VF
Chiou et al. [61]	0.1	26.5	RAPD VFD Red color desaturation	0.1	23.5	Resolution of RAPD Restoration of CV and VF
	0.1	20	RAPD VFD	0.1	15	Resolution of RAPD Restoration of VF
Diniz et al. [62]	1.2	Missing	RAPD Impaired CV	0.0	Missing	Resolution of RAPD Restoration of CV
	0.3	Missing	RAPD Impaired CV VFD	0.5	Missing	Resolution of RAPD Improvement in CV and VF
	1.0	Missing	RAPD Impaired CV VFD	0.4	Missing	Resolution of RAPD Restoration of CV Improvement in VF
	HM	30	Impaired CV	1.6	27	Impaired CV
Sears et al. [63]	HM	30	Impaired CV	1.6	28	Impaired CV
	HM	28	Impaired CV	1.6	25	Impaired CV
	HM	29	Impaired CV	1.6	26	Impaired CV
	1.0	30	Impaired CV	0.4	26	Restoration of CV
	1.0	29	Impaired CV	0.2	24	Restoration of CV
	0.2	Missing	Impaired CV	0.0	Missing	Restoration of CV
	0.3	Missing	VFD	0.1	Missing	Missing
	0.8	Missing	RAPD Impaired CV	0.1	Missing	Resolution of RAPD Restoration of CV
	0.7	Missing	RAPD Impaired CV	0.1	Missing	Resolution of RAPD Restoration of CV
	0.1	Missing	RAPD	0.0	Missing	Resolution of RAPD
	0.7	30	Impaired CV	0.1	29	Restoration of CV
	0.5	30	RAPD Impaired CV	0.3	29	Resolution of RAPD Restoration of CV
	0.2	27	Missing	0.0	22	Missing
	0.3	26	RAPD	0.0	23	Resolution of RAPD
	0.7	Missing	Impaired CV	0.5	Missing	Impaired CV
HM	Missing	RAPD	1.0	Missing	RAPD	

*DON* dysthyroid optic neuropathy, *VA* visual acuity, *HM* hand motion, *CV* color vision, *VFD* visual field defect, *VF* visual field, *RAPD* relative afferent pupillary defect, *logMAR* logarithm of the minimum angle of resolution

<sup>a</sup>VA presented as logMAR

<sup>b</sup>Proptosis expressed in mm

<sup>c</sup>Missing indicates that authors of the study did not provide the information

<sup>d</sup>Restoration expresses full recovery

<sup>e</sup>Improvement expresses partial recovery

Until now, seven reports with a total number of 14 DON patients (16 eyes) treated with TCZ have been published (Tables 3 and 4) [70–76].

TCZ (4–8 infusions) was successful in 6 patients (8 eyes). In five of them (6 eyes), TCZ was applied as alternative treatment following unsuccessful therapy with ivMP with or without OD/ORT [71–75]. One patient (2 eyes) received TCZ as first-line treatment with no previous use of glucocorticoids (GCs) [71].

Alternative treatment with TCZ was insufficient in 8 patients (8 eyes) resistant to ivMP and OD. A group of seven of them (7 eyes) was analyzed together in one retrospective study which found no significant improvement in VA after 1 year of treatment with TCZ [70, 76].

### Rituximab

Rituximab (RTX) is a chimeric mouse–human monoclonal antibody directed against the CD20 antigen on B lymphocytes resulting in depletion of circulating B lymphocytes and transient (4–6 months) immunosuppression [77]. The 2021 EUGOGO guidelines [11] suggest considering RTX as second-line treatment for moderate-to-severe and active GO excluding patients with potential risk of developing DON. Although current recommendations do not address the use of RTX in DON patients, previous guidelines clearly advised against its administration due to conflicting data and risk of adverse events [78].

To date, four reports (overall 43 patients) described the occurrence of DON in 8 patients (18.6%; number of eyes missing) with moderate-to-severe and active GO following RTX infusions in various doses [79–82]. Additionally, two studies (overall 32 patients) evaluating the efficacy of RTX in moderate-to-severe and active GO observed 3 cases (9.1%) of severe cytokine release syndrome causing vision impairment with marked periorbital edema [81, 83].

Nevertheless, due to promising results in moderate-to-severe and active GO [83, 84] and despite potential adverse events, six reports describing 13 DON patients (number of eyes missing) treated with RTX have been published [83, 85–89].

In 11 DON cases, alternative combination treatment with RTX (various doses: 0.01–2.0 g) and GCs/ORT/OD was successful. Previous therapy with ivMP with/without OD failed [83, 87–89]. RTX (2 × 1.0 g) was insufficient in 2 cases, either as first-line treatment for DON or following ivMP pulses (3.0 g). Although transient (2–4 months) improvement in VA was achieved following RTX, further OD was required due to recurrence of DON with deterioration of vision [85, 86].

### Mycophenolate mofetil

Mycophenolate mofetil (MMF) is an inosine monophosphate dehydrogenase inhibitor, which suppresses proliferation of B and T lymphocytes, decreasing the production of antibodies. MMF induces apoptosis of activated T lymphocytes, reducing chemotaxis and immune cell recruitment [90]. Moreover, it disturbs fibroblast function and proliferation [91, 92]. The 2021 EUGOGO guidelines [11] decided to include MMF into the first-line treatment for moderate-to-severe and active GO in combination with ivMP, as it was found to result in significantly greater improvement in CAS and orbital signs and symptoms compared to ivMP alone [93, 94]. This highlights the potential utility of including MMF into the basic DON treatment, but consensus regarding the use of MMF in DON is missing.

However, two reports (overall 136 patients) [94, 95] evaluating the safety and efficacy of MMF (0.72 g daily for 24 weeks) in combination with ivMP pulses (1.5–4.5 g) in patients with moderate-to-severe and active GO observed occurrence of DON in 12 patients (8.8%; number of eyes missing) during the treatment.

So far, only one study [96] evaluated the effects of additional treatment with MMF in ten DON patients previously treated with ivMP with or without OD/ORT (various doses). MMF was applied during or directly after ivMP for a median time of 76 weeks. Significant improvement was observed only in CAS. Overall, three patients experienced relapse of DON within 78 weeks from baseline.

### Orbital radiotherapy

Ionizing radiation induces cell death by breaking double-stranded DNA [97]. Radiotherapy may interfere with the natural course of GO through apoptosis and disruption in functioning of orbital fibroblasts, macrophages and lymphocytes, which play a crucial role in the pathophysiology of the disease [2]. The 2021 EUGOGO guidelines recommend a combination of ORT with GCs as second-line treatment for moderate-to-severe and active GO, especially in patients with reduced eye muscle motility, excluding those with diabetic or hypertensive retinopathy and younger than 35 years [11]. According to ATA, including ORT into DON treatment may be considered [12]. Nevertheless, clear consensus regarding the use of ORT in DON patients is missing.

Several retrospective studies described the use of radiotherapy in DON patients, but they are mostly limited to a small sample size with distinct concurrent treatments, usually with oral GCs and OD [98–112]. So far, only one study described the use of ORT in combination with ivMP (20 Gy and 4.5 g) in a total number of 9 DON patients (number of eyes missing) obtaining resolution of DON in

**Table 3** Summary of the analyzed studies regarding tocilizumab

Study	Design	Patients	Eyes	Previous treatment of DON with ivMP/OD/ORT	Simultaneous treatment	Tocilizumab infusions <sup>a</sup>	Resolution of DON <sup>c</sup> -% of all eyes	FU in weeks	Recurrence of DON during FU	OD after Tocilizumab during FU
Mehmet et al. [72]	Case report	1	2	ivMP, ORT	-	4	100%	12	No	No
Kaplan et al. [76]	Case report	1	1	ivMP, OD, ORT	-	11	100%	84	Yes <sup>e</sup>	No
Pascual-Camps et al. [71]	Case report	1	2	-	-	4	100%	64	No	No
Maldiney et al. [75]	Case report	1	1	ivMP	ivMP	8	100%	28	No	No
Rodríguez et al. [74]	Case report	1	1	ivMP, OD	-	6	100%	16	No	No
Sy et al. [73]	Case series	2	2	ivMP, OD	-	4/4 <sup>b</sup>	100%	12	No	No
Sánchez-Bilbao et al. [70]	Case series	7	7	ivMP, OD	Missing	Missing	Improvement in VA insignificant	65 <sup>d</sup>	Missing	Missing

*DON* dysthyroid optic neuropathy, *ivMP* intravenous methylprednisolone, *OD* orbital decompression, *ORT* orbital radiotherapy, *FU* follow-up, *VA* visual acuity, *RAPD* relative afferent pupillary defect

<sup>a</sup>Number of infusions (8 mg/kg every 4 weeks, intravenously)

<sup>b</sup>Number of infusions each patient received

<sup>c</sup>Defined as stabilization of disease with no need of further DON treatment and improvement in VA and/or color vision/visual field/RAPD

<sup>d</sup>Mean time

<sup>e</sup>Recurrence of DON after 10 months following the first six infusions of tocilizumab; patient received five additional infusions obtaining again resolution of DON

**Table 4** Clinical features of eyes with DON before and after treatment with tocilizumab

Study	Before tocilizumab		After tocilizumab	
	VA <sup>a</sup>	Additional findings <sup>b</sup>	VA <sup>a</sup>	Additional findings <sup>b,c</sup>
Mehmet et al. [72]	0.5	VFD	0.2	Improvement in VF
	0.4	VFD	0.0	Improvement in VF
Sy et al. [73]	HM	Missing	0.3	Missing
	HM	Missing	0.4	Missing
Pascual-Camps et al. [71]	1.0	VFD	0.0	Improvement in VF
	1.0	VFD	0.0	Improvement in VF
Rodríguez et al. [74]	1.3	Missing	0.0	Missing

*DON* dysthyroid optic neuropathy, *VA* visual acuity, *HM* hand motion, *VFD* visual field defect, *VF* visual field, *RAPD* relative afferent pupillary defect, *logMAR* logarithm of the minimum angle of resolution

<sup>a</sup>VA presented as logMAR

<sup>b</sup>Missing indicates that authors of the study did not provide the information

<sup>c</sup>Improvement expresses partial recovery

all cases with no recurrence during the 12-month follow-up and no major side effects [113].

The largest case series (104 patients, 163 eyes) described resolution of DON, defined as no need of urgent OD during acute phase of the disease in 98 patients (94.2%) and 152 eyes (93.3%) treated with oral GCs and ORT (20 Gy) as first-line treatment. Significant improvement in VA, color vision, visual field and RAPD was observed. Nevertheless, the retrospective character of the study with a long period of patient recruitment (22 years) should be considered while evaluating the results [98].

Moreover, ORT in addition to ivMP (20 Gy and 4.5 g) was described by Shams et al. [114] to prevent occurrence of DON in moderate-to-severe and active GO. None of the 91 patients developed DON, following combined therapy compared to 25 (17%) patients receiving ivMP alone (after average time of 3.2 years).

In contrast, ORT may also cause transient swelling of the orbital connective tissue, which may result in deterioration of DON despite simultaneous administration of ivMP (6 Gy and 3 g) as described by Hersh et al. [108].

### Limitations of the study

1. Clear criteria of DON recognition and resolution do not exist, which restricts comparison of the therapeutic outcomes.
2. Data evaluating management of DON is scarce and comprised mostly of retrospective studies, small case series, case reports and only a few RCTs.
3. Analyzed reports apply various criteria of DON resolution and provide limited information regarding follow-up results.

### Conclusions

1. High-dose ivMP, followed by OD remains the treatment of choice in DON as described in the 2021 EUGOGO guidelines.
2. Biologics, including FDA-approved teprotumumab and TCZ, may be considered as an important treatment option for DON.
3. ORT can be considered in DON patients classified as poor surgical candidates with restricted ocular motility.
4. RTX should be avoided in patients with DON due to conflicting data and risk of adverse events.
5. Consensus regarding alternative treatment strategies for DON is missing and its establishment is highly required. Further RCTs and comparison studies with long-term follow-ups are necessary to evaluate the safety and effectiveness of each therapeutic option in the treatment of DON.

**Author contributions** Maryla Pelewicz-Sowa and Piotr Miśkiewicz drafted the manuscript and performed literature search and data analysis. Piotr Miśkiewicz had the idea for the article and critically revised the work.

**Data availability** The datasets generated during and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

### Declarations

**Conflict of interest** The authors have no relevant financial or non-financial interests to disclose.

**Ethical approval** Not applicable.

**Research involving human participants and/or animals** Not applicable.

**Informed consent** Not applicable.

**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

## References

- Bartalena L, Piantanida E, Gallo D, Lai A, Tanda ML (2020) Epidemiology, natural history, risk factors, and prevention of graves' orbitopathy. *Front Endocrinol* 11:615993
- Wiersinga WM (2011) Autoimmunity in graves' ophthalmopathy: the result of an unfortunate marriage between TSH receptors and IGF-1 receptors? *J Clin Endocrinol Metab* 96(8):2386–2394
- Neag EJ, Smith TJ (2022) 2021 update on thyroid-associated ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest* 45(2):235–259
- Kahaly GJ (2020) Management of graves thyroidal and extrathyroidal disease: an update. *J Clin Endocrinol Metab* 105(12):3704–3720
- Bartley GB, Fatourehchi V, Kadmas EF, Jacobsen SJ, Ilstrup DM, Garrity JA et al (1996) Clinical features of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort. *Am J Ophthalmol* 121(3):284–290
- Blandford AD, Zhang D, Chundury RV, Perry JD (2017) Dys-thyroid optic neuropathy: update on pathogenesis, diagnosis, and management. *Expert Rev Ophthalmol* 12(2):111–121
- Dolman PJ (2021) Dys-thyroid optic neuropathy: evaluation and management. *J Endocrinol Invest* 44(3):421–429
- Pelewicz-Sowa M, Kajfasz M, Maślińska M, Szczepański M, Pelewicz K, Miśkiewicz P (2022) IgG4-related disease: sight-threatening orbital disease, spectacular improvement after Rituximab therapy. *Pol Arch Intern Med*. 133(1):16360
- Chrostowska P, Drozd-Sokolowska J, Miśkiewicz P (2022) Erdheim-Chester disease with orbital involvement and progressive impairment of vision. *Polish Arch Intern Med*. 132(4):16193
- Marinò M, Ionni I, Lanzolla G, Sframeli A, Latrofa F, Rocchi R et al (2020) Orbital diseases mimicking Graves' orbitopathy: a long-standing challenge in differential diagnosis. *J Endocrinol Invest* 43(4):401–411
- Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, Dayan CM, Eckstein A, Marcocci C et al (2021) The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol* 185(4):G43–67
- Burch HB, Perros P, Bednarczuk T, Cooper DS, Dolman PJ, Leung AM et al (2022) Management of thyroid eye disease: a consensus statement by the American Thyroid Association and the European Thyroid Association. *Eur Thyroid J*. <https://doi.org/10.1530/ETJ-22-0189>
- Wakelkamp IMMJ, Baldeschi L, Saeed P, Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM (2005) Surgical or medical decompression as a first-line treatment of optic neuropathy in Graves' ophthalmopathy? A randomized controlled trial. *Clin Endocrinol* 63(3):323–328
- Currò N, Covelli D, Vannucchi G, Campi I, Pirola G, Simonetta S et al (2014) Therapeutic outcomes of high-dose intravenous steroids in the treatment of dysthyroid optic neuropathy. *Thyroid* 24(5):897–905
- Xu J, Ye H, Chen G, Chen J, Chen R, Yang H (2020) The therapeutic effect of combination of orbital decompression surgery and methylprednisolone pulse therapy on patients with bilateral dysthyroid optic neuropathy. *J Ophthalmol* 2020:9323450
- Wen Y, Yan J-H (2019) The effect of intravenous high-dose glucocorticoids and orbital decompression surgery on sight-threatening thyroid-associated ophthalmopathy. *Int J Ophthalmol* 12(11):1737–1745
- Rezar-Dreindl S, Papp A, Baumann A, Neumayer T, Eibenberger K, Stifter E et al (2022) Management of patients with dysthyroid optic neuropathy treated with intravenous corticosteroids and/or orbital decompression surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 260(11):3683–3691
- Garip Kuebler A, Wiecha C, Reznicek L, Klingsenstein A, Halfter K, Priglinger S et al (2020) Evaluation of medical and surgical decompression in patients with dysthyroid optic neuropathy. *Eye* 34(9):1702–1709
- Tramunt B, Imbert P, Grunenwald S, Boutault F, Caron P (2019) Sight-threatening Graves' orbitopathy: Twenty years' experience of a multidisciplinary thyroid-eye outpatient clinic. *Clin Endocrinol* 90(1):208–213
- Jeon C, Shin JH, Woo KI, Kim Y-D (2012) Clinical profile and visual outcomes after treatment in patients with dysthyroid optic neuropathy. *Korean J Ophthalmol* 26(2):73–79
- Guy JR, Fagien S, Donovan JP, Rubin ML (1989) Methylprednisolone pulse therapy in severe dysthyroid optic neuropathy. *Ophthalmology* 96(7):1043–1048
- Miśkiewicz P, Rutkowska B, Jabłońska A, Krzeski A, Trautsołt-Jeziorska K, Kęcik D et al (2016) Complete recovery of visual acuity as the main goal of treatment in patients with dysthyroid optic neuropathy. *Endokrynol Pol* 67(2):166–173
- Zhang-Nunes SX, Dang S, Garneau HC, Hwang C, Isaacs D, Chang S-H et al (2015) Characterization and outcomes of repeat orbital decompression for thyroid-associated orbitopathy. *Orbit* 34(2):57–65
- Ph Mourits M, Kalmann R, Sasim IV (2001) Methylprednisolone pulse therapy for patients with dysthyroid optic neuropathy. *Orbit* 20(4):275–280
- Kauh CY, Gupta S, Douglas RS, Elner VM, Nelson CC, Niziol LM et al (2015) Compressive optic neuropathy and repeat orbital decompression: a case series. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 31(5):385–390
- Wenz R, Levine MR, Putterman A, Bersani T, Feldman K (1994) Extraocular muscle enlargement after orbital decompression for Graves' ophthalmopathy. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 10(1):34–41
- Miśkiewicz P, Kryczka A, Ambroziak U, Rutkowska B, Głównczyńska R, Opolski G et al (2014) Is high dose intravenous methylprednisolone pulse therapy in patients with Graves' orbitopathy safe? *Endokrynol Pol* 65(5):402–413
- Zang S, Ponto KA, Kahaly GJ (2011) Clinical review: Intravenous glucocorticoids for Graves' orbitopathy: efficacy and morbidity. *J Clin Endocrinol Metab* 96(2):320–332
- Marcocci C, Watt T, Altea MA, Rasmussen AK, Feldt-Rasmussen U, Orgiazzi J et al (2012) 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* 166(2):247–253
- Garrity JA, Fatourehchi V, Bergstralh EJ, Bartley GB, Beatty CW, DeSanto LW et al (1993) Results of transantral orbital



- decompression in 428 patients with severe Graves' ophthalmopathy. *Am J Ophthalmol* 116(5):533–547
31. Jernfors M, Välimäki MJ, Setälä K, Malmberg H, Laitinen K, Pitkäranta A (2007) Efficacy and safety of orbital decompression in treatment of thyroid-associated ophthalmopathy: long-term follow-up of 78 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 67(1):101–107
  32. Marinó M, Morabito E, Brunetto MR, Bartalena L, Pinchera A, Marocci C (2004) Acute and severe liver damage associated with intravenous glucocorticoid pulse therapy in patients with Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 14(5):403–406
  33. Le Moli R, Baldeschi L, Saeed P, Regensburg N, Mourits MP, Wiersinga WM (2007) Determinants of liver damage associated with intravenous methylprednisolone pulse therapy in Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 17(4):357–362
  34. Jefferis JM, Jones RK, Currie ZI, Tan JH, Salvi SM (2018) Orbital decompression for thyroid eye disease: methods, outcomes, and complications. *Eye* 32(3):626–636
  35. Zah-Bi G, Abeillon-du Payrat J, Vie AL, Bournaud-Salinas C, Jouanneau E, Berhouma M (2019) Minimal-access endoscopic endonasal management of dysthyroid optic neuropathy: the dysthose study. *Neurosurgery* 85(6):E1059–E1067
  36. Poślednik KB, Czerwaty K, Ludwig N, Molińska-Glura M, Jabłońska-Pawlak A, Miśkiewicz P et al (2022) Treatment results of endoscopic transnasal orbital decompression for graves' orbitopathy—a single-center retrospective analysis in 28 orbits of 16 patients. *J Pers Med*. 12(10):1714
  37. Tu Y, Xu M, Kim AD, Wang MTM, Pan Z, Wu W (2021) Modified endoscopic transnasal orbital apex decompression in dysthyroid optic neuropathy. *Eye Vis* 8(1):19
  38. Singh S, Curragh DS, Selva D (2019) Augmented endoscopic orbital apex decompression in dysthyroid optic neuropathy. *Eye* 33(10):1613–1618
  39. Lv Z, Selva D, Yan W, Daniel P, Tu Y, Wu W (2016) Endoscopic orbital fat decompression with medial orbital wall decompression for dysthyroid optic neuropathy. *Curr Eye Res* 41(2):150–158
  40. Schaefer SD, Soliemanzadeh P, Della Rocca DA, Yoo G-P, Maher EA, Milite JP et al (2003) Endoscopic and transconjunctival orbital decompression for thyroid-related orbital apex compression. *Laryngoscope* 113(3):508–513
  41. Kingdom TT, Davies BW, Durairaj VD (2015) Orbital decompression for the management of thyroid eye disease: an analysis of outcomes and complications. *Laryngoscope* 125(9):2034–2040
  42. Nishimura K, Takahashi Y, Katahira N, Uchida Y, Ueda H, Ogawa T (2019) Visual changes after transnasal endoscopic versus transcaruncular medial orbital wall decompression for dysthyroid optic neuropathy. *Auris Nasus Larynx* 46(6):876–881
  43. Shorr N, Baylis HI, Goldberg RA, Perry JD (2000) Transcaruncular approach to the medial orbit and orbital apex. *Ophthalmology* 107(8):1459–1463
  44. Perry JD (2006) Transcaruncular orbital decompression: an alternate procedure for graves ophthalmopathy with compressive optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 142:889 (Author reply 889–90)
  45. Korkmaz S, Konuk O (2016) Surgical treatment of dysthyroid optic neuropathy: long-term visual outcomes with comparison of 2-wall versus 3-wall orbital decompression. *Curr Eye Res* 41(2):159–164
  46. Cheng S-N, Yu Y-Q, You Y-Y, Chen J, Pi X-H, Wang X-H et al (2021) Comparison of 2-wall versus 3-wall orbital decompression against dysthyroid optic neuropathy in visual function: a retrospective study in a Chinese population. *Medicine* 100(8):e24513
  47. Dallan I, Cristofani-Mencacci L, Fiacchini G, Benettini G, Picariello M, Lanzolla G et al (2022) Functional outcomes and complications in refractory dysthyroid optic neuropathy management: Experience with 3 different surgical protocols. *Am J Otolaryngol* 43(3):103451
  48. Choe CH, Cho RI, Elnor VM (2011) Comparison of lateral and medial orbital decompression for the treatment of compressive optic neuropathy in thyroid eye disease. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 27(1):4–11
  49. Tagami M, Honda S, Azumi A (2020) Preoperative clinical factors and visual outcomes following orbital decompression with dysthyroid optic neuropathy. *BMC Ophthalmol* 20(1):30
  50. Pelewicz M, Rymuza J, Pelewicz K, Miśkiewicz P (2022) Dysthyroid optic neuropathy: treatment with additional intravenous methylprednisolone pulses after the basic schedule is associated with stabilization or further improvement of clinical outcome. *J Clin Med* 11(8):2068
  51. Pelewicz M, Rymuza J, Pelewicz K, Miśkiewicz P (2021) Impact of additional intravenous methylprednisolone pulse therapy on the quality of life in patients with dysthyroid optic neuropathy. *J Med Sci [Internet]*. 28;90(2 SE-Original Papers):e519. Available from: <https://jms.ump.edu.pl/index.php/JMS/article/view/519>. Accessed 28 Nov 2022
  52. Tsui S, Naik V, Hoa N, Hwang CJ, Afifyan NF, Sinha Hikim A et al (2008) Evidence for an association between thyroid-stimulating hormone and insulin-like growth factor 1 receptors: a tale of two antigens implicated in Graves' disease. *J Immunol* 181(6):4397–4405
  53. Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, Fleming JC, Dailey RA, Tang RA et al (2017) Teprotumumab for thyroid-associated ophthalmopathy. *N Engl J Med* 376(18):1748–1761
  54. Douglas RS, Naik V, Hwang CJ, Afifyan NF, Gianoukakis AG, Sand D et al (2008) B cells from patients with Graves' disease aberrantly express the IGF-1 receptor: implications for disease pathogenesis. *J Immunol* 181(8):5768–5774
  55. Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A, Sile S, Thompson EHZ, Perdok R et al (2020) Teprotumumab for the treatment of active thyroid eye disease. *N Engl J Med* 382(4):341–352
  56. Hwang CJ, Nichols EE, Chon BH, Perry JD (2022) Bilateral dysthyroid compressive optic neuropathy responsive to teprotumumab. *Eur J Ophthalmol* 32(3):NP46–NP49
  57. Cheng OT, Schlachter DM (2022) Teprotumumab in advanced reactivated thyroid eye disease. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 26:101484
  58. Sears CM, Azad AD, Dosiou C, Kossler AL (2021) Teprotumumab for dysthyroid optic neuropathy: early response to therapy. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 37(3S):S157–S160
  59. Lopez MJ, Herring JL, Thomas C, Bertram BA, Thomas DA (2022) Visual recovery of dysthyroid optic neuropathy with teprotumumab. *J Neuro-ophthalmol* 42(2):e491–e493
  60. Slentz DH, Smith TJ, Kim DS, Joseph SS (2021) Teprotumumab for optic neuropathy in thyroid eye disease. *JAMA Ophthalmol*. 139:244–247
  61. Chiou CA, Reshef ER, Freitag SK (2021) Teprotumumab for the treatment of mild compressive optic neuropathy in thyroid eye disease: a report of two cases. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 22:101075
  62. Diniz SB, Cohen LM, Roelofs KA, Rootman DB (2021) Early experience with the clinical use of teprotumumab in a heterogeneous thyroid eye disease population. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 37(6):583–591
  63. Sears CM, Wang Y, Bailey LA, Turbin R, Subramanian PS, Douglas R et al (2021) Early efficacy of teprotumumab for the treatment of dysthyroid optic neuropathy: a multicenter study. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 23:101111

64. Hiromatsu Y, Yang D, Bednarczuk T, Miyake I, Nonaka K, Inoue Y (2000) Cytokine profiles in eye muscle tissue and orbital fat tissue from patients with thyroid-associated ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 85(3):1194–1199
65. Slowik M, Urbaniak-Kujda D, Bohdanowicz-Pawlak A, Kapelko-Slowik K, Dybko J, Wolowiec D et al (2012) CD8+CD28-lymphocytes in peripheral blood and serum concentrations of soluble interleukin 6 receptor are increased in patients with Graves' orbitopathy and correlate with disease activity. *Endocr Res* 37(2):89–95
66. Lehmann GM, Feldon SE, Smith TJ, Phipps RP (2008) Immune mechanisms in thyroid eye disease. *Thyroid* 18(9):959–965
67. Perez-Moreiras JV, Gomez-Reino JJ, Maneiro JR, Perez-Pampin E, Romo Lopez A, Rodríguez Alvarez FM et al (2018) Efficacy of tocilizumab in patients with moderate-to-severe corticosteroid-resistant graves orbitopathy: a randomized clinical trial. *Am J Ophthalmol* 195:181–190
68. Pérez-Moreiras JV, Varela-Agra M, Prada-Sánchez MC, Prada-Ramallal G (2021) Steroid-resistant graves' orbitopathy treated with tocilizumab in real-world clinical practice: a 9-year single-center experience. *J Clin Med* 10(4):706
69. Ceballos-Macías José J, Rivera-Moscoso R, Flores-Real Jorge A, Vargas-Sánchez J, Ortega-Gutiérrez G, Madriz-Prado R et al (2020) Tocilizumab in glucocorticoid-resistant graves orbitopathy. A case series report of a mexican population. *Ann Endocrinol* 81(2–3):78–82
70. Sánchez-Bilbao L, Martínez-López D, Revenga M, López-Vázquez Á, Valls-Pascual E, Atienza-Mateo B et al (2020) Anti-IL-6 receptor tocilizumab in refractory graves' orbitopathy: national multicenter observational study of 48 patients. *J Clin Med* 9(9):2816
71. Pascual-Camps I, Molina-Pallete R, Bort-Martí MA, Todolí J, España-Gregori E (2018) Tocilizumab as first treatment option in optic neuropathy secondary to Graves' orbitopathy. *Orbit* 37(6):450–453
72. Mehmet A, Panagiotopoulou EK, Konstantinidis A, Papagoras C, Skendros P, Dardabounis D et al (2021) A case of severe thyroid eye disease treated with tocilizumab. *Acta Medica Hradec Kral.* 64(1):64–69
73. Sy A, Eliasieh K, Silkiss RZ (2017) Clinical response to tocilizumab in severe thyroid eye disease. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 33(3):e55–e57
74. Gómez Rodríguez L, Cárdenas Aranzana MJ, Avilés MC (2014) Effectiveness and safety of tocilizumab in corticoid refractory Graves' orbitopathy. *Farm Hosp* 38:448–450
75. Maldiney T, Deschasse C, Bielefeld P (2020) Tocilizumab for the management of corticosteroid-resistant mild to severe Graves' ophthalmopathy, a report of three cases. *Ocul Immunol Inflamm* 28:281–284
76. Kaplan D, Erickson B, Kossler A, Chen J, Dosiou C (2020) SAT-500 response to tocilizumab retreatment in refractory thyroid eye disease. *J Endocr Soc.* 4(1):SAT-500
77. Salvi M, Vannucchi G, Beck-Peccoz P (2013) Potential utility of rituximab for Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 98(11):4291–4299
78. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marcocci C et al (2016) The 2016 European thyroid association/European group on Graves' orbitopathy guidelines for the management of Graves' orbitopathy. *Eur Thyroid J* 5(1):9–26
79. Stan MN, Garrity JA, Carranza Leon BG, Prabin T, Bradley EA, Bahn RS (2015) Randomized controlled trial of rituximab in patients with Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 100(2):432–441
80. Krassas GE, Stafilidou A, Boboridis KG (2010) Failure of rituximab treatment in a case of severe thyroid ophthalmopathy unresponsive to steroids. *Clin Endocrinol* 72:853–855
81. Vannucchi G, Campi I, Covelli D, Currò N, Lazzaroni E, Palomba A et al (2021) efficacy profile and safety of very low-dose rituximab in patients with Graves' orbitopathy. *Thyroid* 31(5):821–828
82. Insull EA, Sipkova Z, David J, Turner HE, Norris JH (2019) Early low-dose rituximab for active thyroid eye disease: an effective and well-tolerated treatment. *Clin Endocrinol* 91(1):179–186
83. Salvi M, Vannucchi G, Currò N, Campi I, Covelli D, Dazzi D et al (2015) 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* 100(2):422–431
84. Salvi M, Vannucchi G, Campi I, Currò N, Dazzi D, Simonetta S et al (2007) Treatment of Graves' disease and associated ophthalmopathy with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab: an open study. *Eur J Endocrinol* 156(1):33–40
85. Salvi M, Vannucchi G, Campi I, Currò N, Simonetta S, Covelli D et al (2009) Rituximab treatment in a patient with severe thyroid-associated ophthalmopathy: effects on orbital lymphocytic infiltrates. *Clin Immunol* 131(2):360–365
86. Gess AJ, Silkiss RZ (2014) Orbital B-lymphocyte depletion in a treatment failure of rituximab for thyroid eye disease. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 30(1):e11–e13
87. Mitchell AL, Gan EH, Morris M, Johnson K, Neoh C, Dickinson AJ et al (2013) The effect of B cell depletion therapy on anti-TSH receptor antibodies and clinical outcome in glucocorticoid-refractory Graves' orbitopathy. *Clin Endocrinol* 79(3):437–442
88. Khanna D, Chong KKL, Afifiyan NF, Hwang CJ, Lee DK, Garneau HC et al (2010) Rituximab treatment of patients with severe, corticosteroid-resistant thyroid-associated ophthalmopathy. *Ophthalmology* 117(1):133–139.e2
89. Zhang B, Li Y, Xu W, Peng B, Yuan G (2020) Use of rituximab after orbital decompression surgery in two Grave's ophthalmopathy patients progressing to optic neuropathy. *Front Endocrinol* 11:583565
90. Allison AC, Eugui EM (2000) Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology* 47(2–3):85–118
91. Roos N, Poulalhon N, Farge D, Madelaine I, Mauviel A, Verrecchia F (2007) In vitro evidence for a direct antifibrotic role of the immunosuppressive drug mycophenolate mofetil. *J Pharmacol Exp Ther* 321(2):583–589
92. Azzola A, Havryk A, Chhajed P, Hostettler K, Black J, Johnson P et al (2004) Everolimus and mycophenolate mofetil are potent inhibitors of fibroblast proliferation after lung transplantation. *Transplantation* 77(2):275–280
93. Ye X, Bo X, Hu X, Cui H, Lu B, Shao J et al (2017) Efficacy and safety of mycophenolate mofetil in patients with active moderate-to-severe Graves' orbitopathy. *Clin Endocrinol* 86(2):247–255
94. Kahaly GJ, Riedl M, König J, Pitz S, Ponto K, Diana T et al (2018) Mycophenolate plus methylprednisolone versus methylprednisolone alone in active, moderate-to-severe Graves' orbitopathy (MINGO): a randomised, observer-masked, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 6(4):287–298
95. Riedl M, Kuhn A, Krämer I, Kolbe E, Kahaly GJ (2016) Prospective, systematically recorded mycophenolate safety data in Graves' orbitopathy. *J Endocrinol Invest* 39(6):687–694
96. Quah Qin Xian N, Alnahrawy A, Akshikar R, Lee V (2021) Real-world efficacy and safety of mycophenolate mofetil in active moderate-to-sight-threatening thyroid eye disease. *Clin Ophthalmol* 15:1921–1932
97. Grudzinski S, Raths A, Conrad S, Rube CE, Löbrich M (2010) Inducible response required for repair of low-dose radiation damage in human fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107(32):14205–14210

98. Gold KG, Scofield S, Isaacson SR, Stewart MW, Kazim M (2018) Orbital radiotherapy combined with corticosteroid treatment for thyroid eye disease-compressive optic neuropathy. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 34(2):172–177
99. Kazim M, Trokel S, Moore S (1991) Treatment of acute Graves orbitopathy. *Ophthalmology* 98(9):1443–1448
100. Li Yim JFT, Sandinha T, Kerr JM, Ritchie D, Kemp EG (2011) Low dose orbital radiotherapy for thyroid eye disease. *Orbit* 30(6):269–274
101. Beckendorf V, Maalouf T, George JL, Bey P, Leclere J, Luporsi E (1999) Place of radiotherapy in the treatment of Graves' orbitopathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43(4):805–815
102. Ravin JG, Sisson JC, Knapp WT (1975) Orbital radiation for the ocular changes of Graves' disease. *Am J Ophthalmol* 79(2):285–288
103. Covington EE, Lobes L, Sudarsanam A (1977) Radiation therapy for exophthalmos: report of seven cases. *Radiology* 122(3):797–799
104. Panzo GJ, Tomsak RL (1983) A retrospective review of 26 cases of dysthyroid optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 96(2):190–194
105. Claridge KG, Ghabrial R, Davis G, Tomlinson M, Goodman S, Harrad RA et al (1997) Combined radiotherapy and medical immunosuppression in the management of thyroid eye disease. *Eye* 11(Pt 5):717–722
106. Palmer D, Greenberg P, Cornell P, Parker RG (1987) Radiation therapy for Graves' ophthalmopathy: a retrospective analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13(12):1815–1820
107. Zhang S, Wang Y, Zhong S, Liu X, Huang Y, Fang S et al (2018) Orbital radiotherapy plus three-wall orbital decompression in a patient with rare ocular manifestations of thyroid eye disease: case report. *BMC Endocr Disord* 18(1):7
108. Hersh D, Kinnar M (2014) Acute dysthyroid optic neuropathy exacerbated by orbital radiotherapy. *Orbit* 33(5):385–387
109. Rush S, Winterkorn JM, Zak R (2000) Objective evaluation of improvement in optic neuropathy following radiation therapy for thyroid eye disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47(1):191–194
110. Threlkeld A, Miller NR, Wharam M (1989) The efficacy of supervoltage radiation therapy in the treatment of dysthyroid optic neuropathy. *Orbit* 8(4):253–264. <https://doi.org/10.3109/01676838909012334>
111. Trobe JD, Glaser JS, Laflamme P (1978) Dysthyroid optic neuropathy. Clinical profile and rationale for management. *Arch Ophthalmol* 96(7):1199–1209
112. Hurbli T, Char DH, Harris J, Weaver K, Greenspan F, Shelene G (1985) Radiation therapy for thyroid eye diseases. *Am J Ophthalmol* 99(6):633–637
113. Kim JW, Han SH, Son BJ, Rim TH, Keum KC, Yoon JS (2016) Efficacy of combined orbital radiation and systemic steroids in the management of Graves' orbitopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 254(5):991–998
114. Shams PN, Ma R, Pickles T, Rootman J, Dolman PJ (2014) Reduced risk of compressive optic neuropathy using orbital radiotherapy in patients with active thyroid eye disease. *Am J Ophthalmol* 157(6):1299–1305

**Publisher's Note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

## 7. Podsumowanie

Niniejszą rozprawę doktorską tworzy cykl publikacji, w których w sposób spójny poruszono tematykę leczenia DON. Przeprowadzone badania analizują zarówno wyniki uzyskane za pomocą ivMP i OD, jak również rezultaty terapii z zastosowaniem alternatywnych metod leczenia (Rycina 1.).

W **pracy nr 1** po raz pierwszy dokonano analizy wpływu leczenia 12 cotygodniowymi pulsami ivMP o łącznej dawce 4,5 g lub 7,5 g na poszczególne parametry kliniczne u pacjentów z DON po zakończeniu podstawowej terapii z ivMP lub ivMP i OD. Całkowity czas leczenia od momentu rozpoczęcia podstawowej terapii DON i podania pierwszego pulsu ivMP do zakończenia leczenia 12 dodatkowymi pulsami ivMP wynosił 4 miesiące (mediana; pierwszy i trzeci kwartyl: 4-6 miesięcy).

Udowodniono, że terapia 12 dodatkowymi pulsami ivMP ma pozytywny wpływ na następujące parametry: VA, widzenie kolorów, wskaźnik klinicznej aktywności choroby (ang. *clinical activity score*, CAS), stopień wytrzeszczu oraz stężenie TSHR-Ab. Po podaniu dwunastego pulsu ivMP uzyskano znaczącą poprawę w zakresie VA i widzenia kolorów oraz istotną redukcję wytrzeszczu, CAS i TSHR-Ab w odniesieniu do wartości przed podaniem pierwszego dodatkowego pulsu. Opisane rezultaty utrzymywały się w trakcie wizyty kontrolnej po 4,5 miesiącach (mediana; zakres czasowy: 3-24 miesiące), co wskazuje, że terapia 12 pulsami ivMP zapewnia stabilizację stanu klinicznego pacjentów z DON i może zapobiegać nawrotom choroby.

Dodatkowo potwierdzono skuteczność podstawowej terapii DON rekomendowanej przez EUGOGO. Po zastosowaniu ivMP w wysokich dawkach z lub bez OD uzyskano statystycznie istotną poprawę z zakresu VA, widzenia kolorów, wytrzeszczu, CAS i TSHR-Ab.

Przedstawione badanie potwierdziło bezpieczeństwo stosowania wysokich dawek GCS u pacjentów z DON. Zgodnie z rekomendacjami towarzystw endokrynologicznych kumulacyjna dawka GCS nie powinna przekraczać 8 g/cykl. W powyższym badaniu u 37% pacjentów zastosowano dawkę wyższą. Tylko 5% (jeden pacjent) doświadczyło skutków ubocznych w postaci umiarkowanego wzrostu wartości enzymów wątrobowych. Pacjenci otrzymali kumulacyjną dawkę ivMP w wysokości 7,5 g (mediana; pierwszy i trzeci kwartyl: 7,5-10,5 g).

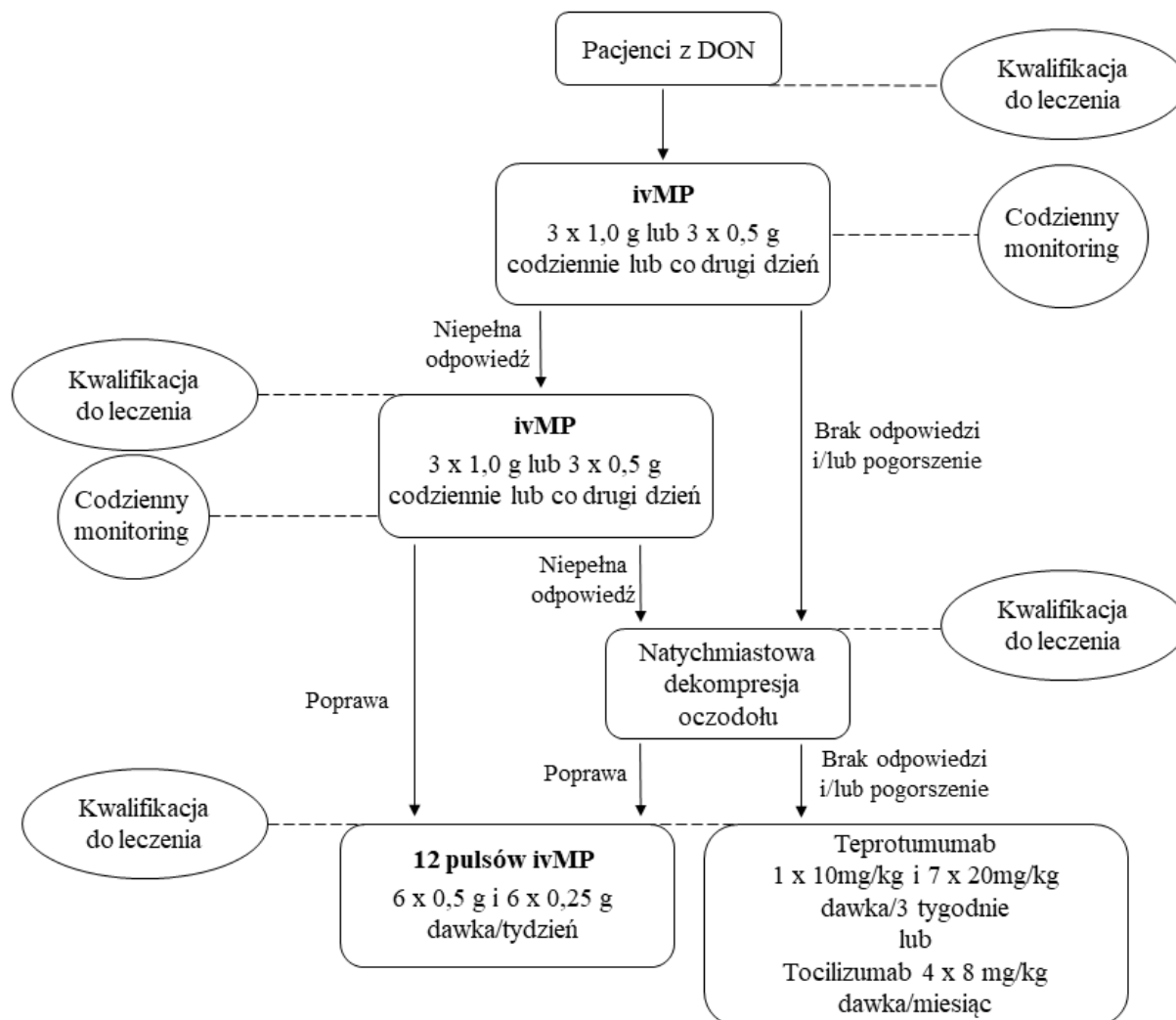
DON jest czynnikiem negatywnie wpływającym na QoL pacjentów (55). W **pracy nr 2** po raz pierwszy porównano QoL chorych z DON po zakończeniu podstawowej terapii oraz po zastosowaniu 12 dodatkowych pulsów ivMP. Analiza została przeprowadzona

za pomocą polskiej ustandaryzowanej wersji kwestionariusza opracowanego przez EUGOGO (56). Zaobserwowano, że leczenie dodatkowymi pulsami ivMP nie miało statystycznie istotnego wpływu na QoL, co może świadczyć o stabilizacji choroby, oraz że dalsza terapia z zastosowaniem 12 pulsów ivMP nie wpływa negatywnie na samopoczucie pacjentów z DON. Powyższe badania podkreśla konieczność przeprowadzenia oceny QoL u każdego chorego z neuropatią, co umożliwi dobór adekwatnej do potrzeb pacjenta terapii. Ze względu na złożony charakter choroby każdy pacjent z DON wymaga indywidualnego podejścia zapewniającego maksymalną redukcję objawów.

Dotychczas rekomendacje odnośnie dalszego postępowania w przypadku nieskuteczności lub przeciwwskazań do podstawowej terapii DON, a także nawrotu choroby nie zostały określone.

W **pracy nr 3** przeprowadzono szczegółową analizę dostępnej literatury opisującej zastosowanie alternatywnych metod leczenia DON z użyciem teprotumumabu, tocilizumabu, rytuksymabu, mykofenolanu mofetylu oraz radioterapii oczodołów. W publikacji po raz pierwszy podsumowano rezultaty poszczególnych terapii ze wskazaniem dokładnej liczby skutecznie leczonych pacjentów, jednocześnie uwzględniając, czy wymienione metody zastosowano jako terapię pierwszego rzutu, czy kolejną linię leczenia. Przeprowadzana analiza potwierdza, że leki biologiczne, a w szczególności teprotumumab i tocilizumab, mogą w przyszłości stanowić istotny element terapii DON. Ponadto przegląd wyników prezentowanych w dostępnej literaturze wskazuje, że radioterapia oczodołów daje pozytywne efekty w przypadku pacjentów z neuropatią ze znacznie ograniczoną ruchomością gałek ocznych i przeciwwskazaniami do zabiegu dekompresji. Z uwagi na sprzeczne doniesienia i ryzyko działań niepożądanych stwierdzono, że rytuksymab jest lekiem niezalecanym w terapii DON.

Znacznie ograniczona liczba badań, w szczególności o charakterze prospektywnym, prezentujących przede wszystkim opisy przypadków, stanowiła główne ograniczenie przeprowadzonej analizy. Należy jednak podkreślić, że DON jest chorobą rzadką, która z uwagi na ryzyko nieodwracalnego uszkodzenia nerwu wzrokowego wymaga podejmowania natychmiastowych decyzji. W związku z czym powyższe podsumowanie może stanowić użyteczne narzędzie w codziennej praktyce klinicznej, w szczególności w przypadku nieskuteczności lub przeciwwskazań do rekomendowanej terapii DON z użyciem ivMP i OD.



**Rycina 1.** Proponowany schemat leczenia DON.

## 8. Wnioski

Wyniki przeprowadzonych badań potwierdziły słuszność wskazanych we wstępie rozprawy hipotez badawczych i umożliwiły sformułowanie następujących wniosków.

1. Terapia z zastosowaniem 12 cotygodniowych pulsów ivMP o łącznej dawce 4,5 g lub 7,5 g wdrożona po zakończeniu podstawowego leczenia DON (wysokie dawki ivMP z lub bez OD) umożliwia dalszą poprawę w zakresie VA, widzenia kolorów, wytrzeszczu, CAS i TSHR-Ab.
2. Włączenie 12 dodatkowych pulsów ivMP po zakończeniu podstawowej terapii DON zapewnia stabilizację uzyskanych rezultatów leczenia oraz może zapobiegać nawrotom choroby.
3. Leczenie wysokimi dawkami ivMP z lub bez OD stanowi skuteczną terapię DON.
4. Ocena QoL pacjentów z DON powinna stanowić integralną część postępowania na każdym z etapów leczenia.
5. DON wymaga leczenia w wysokospecjalistycznych ośrodkach zapewniających opiekę w dziedzinie endokrynologii, okulistyki, laryngologii i radiologii, co umożliwi dobór adekwatnej do potrzeb pacjenta terapii.
6. Leki biologiczne, a w szczególności teprotumumab i tocilizumab, mogą w przyszłości stanowić istotny element terapii DON.
7. Radioterapia oczodołów stanowi potencjalną metodę leczenia w przypadku pacjentów z DON ze znacznie ograniczoną ruchomością gałek ocznych i przeciwwskazaniami do zabiegu dekompresji.
8. Rytuksymab jest lekiem niezalecanym w terapii DON z uwagi na sprzeczne doniesienia i ryzyko działań niepożądanych.

## 9. Piśmiennictwo

1. Smith TJ, Hegedüs L. Graves' Disease. *N Engl J Med*. 2016 Oct;375(16):1552–65.
2. Abraham-Nordling M, Byström K, Törring O, Lantz M, Berg G, Calissendorff J, et al. Incidence of hyperthyroidism in Sweden. *Eur J Endocrinol*. 2011 Dec;165(6):899–905.
3. Carlé A, Pedersen IB, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Rasmussen LB, et al. Epidemiology of subtypes of hyperthyroidism in Denmark: a population-based study. *Eur J Endocrinol*. 2011 May;164(5):801–9.
4. Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 2010 Feb;362(8):726–38.
5. Wiersinga WM. Quality of life in Graves' ophthalmopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012 Jun;26(3):359–70.
6. Perros P, Hegedüs L, Bartalena L, Marcocci C, Kahaly GJ, Baldeschi L, et al. Graves' orbitopathy as a rare disease in Europe: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) position statement. *Orphanet J Rare Dis*. 2017 Apr;12(1):72.
7. Tanda ML, Piantanida E, Liparulo L, Veronesi G, Lai A, Sassi L, et al. 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 Apr;98(4):1443–9.
8. Bartalena L, Fatourechi V. Extrathyroidal manifestations of Graves' disease: a 2014 update. *J Endocrinol Invest*. 2014 Aug;37(8):691–700.
9. 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(8):2386–94.
10. Khong JJ, McNab AA, Ebeling PR, Craig JE, Selva D. Pathogenesis of thyroid eye disease: review and update on molecular mechanisms. *Br J Ophthalmol*. 2016 Jan;100(1):142–50.
11. Wang Y, Smith TJ. Current concepts in the molecular pathogenesis of thyroid-associated ophthalmopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014 Mar;55(3):1735–48.



12. Smith TJ, Janssen JAMJL. Insulin-like Growth Factor-I Receptor and Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *Endocr Rev.* 2019 Feb;40(1):236–67.
13. Eckstein AK, Lösch C, Glowacka D, Schott M, Mann K, Esser J, et al. Euthyroid and primarily hypothyroid patients develop milder and significantly more asymmetrical Graves ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol.* 2009 Aug;93(8):1052–6.
14. Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, Dayan CM, Eckstein A, Marcocci C, et al. The 2021 European Group on Graves’ orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves’ orbitopathy. *Eur J Endocrinol.* 2021 Aug;185(4):G43–67.
15. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marcocci C, et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves’ Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves’ Orbitopathy. *Eur Thyroid J.* 2016 Mar;5(1):9–26.
16. Bartley GB, Fatourehchi V, Kadrmas EF, Jacobsen SJ, Ilstrup DM, Garrity JA, et al. Clinical features of Graves’ ophthalmopathy in an incidence cohort. *Am J Ophthalmol.* 1996 Mar;121(3):284–90.
17. Blandford AD, Zhang D, Chundury R V, Perry JD. Dysthyroid optic neuropathy: update on pathogenesis, diagnosis, and management. *Expert Rev Ophthalmol.* 2017;12(2):111–21.
18. Neigel JM, Rootman J, Belkin RI, Nugent RA, Drance SM, Beattie CW, et al. Dysthyroid optic neuropathy. The crowded orbital apex syndrome. *Ophthalmology.* 1988 Nov;95(11):1515–21.
19. Lee JH, Lee SY, Yoon JS. Risk factors associated with the severity of thyroid-associated orbitopathy in Korean patients. *Korean J Ophthalmol.* 2010 Oct;24(5):267–73.
20. Khong JJ, Finch S, De Silva C, Rylander S, Craig JE, Selva D, et al. Risk Factors for Graves’ Orbitopathy; the Australian Thyroid-Associated Orbitopathy Research (ATOR) Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Jul;101(7):2711–20.

21. Dolman PJ. Dysthyroid optic neuropathy: evaluation and management. *J Endocrinol Invest.* 2021 Mar;44(3):421–9.
22. Wong Y, Dickinson J, Perros P, Dayan C, Veeramani P, Morris D, et al. A British Ophthalmological Surveillance Unit (BOSU) study into dysthyroid optic neuropathy in the United Kingdom. *Eye (Lond).* 2018 Oct;32(10):1555–62.
23. McKeag D, Lane C, Lazarus JH, Baldeschi L, Boboridis K, Dickinson AJ, et al. Clinical features of dysthyroid optic neuropathy: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) survey. *Br J Ophthalmol.* 2007 Apr;91(4):455–8.
24. Jeon C, Shin JH, Woo KI, Kim Y-D. Clinical profile and visual outcomes after treatment in patients with dysthyroid optic neuropathy. *Korean J Ophthalmol.* 2012 Apr;26(2):73–9.
25. Marinò M, Ionni I, Lanzolla G, Sframeli A, Latrofa F, Rocchi R, et al. Orbital diseases mimicking graves' orbitopathy: a long-standing challenge in differential diagnosis. *J Endocrinol Invest.* 2020 Apr;43(4):401–11.
26. Pelewicz-Sowa M, Kajfasz M, Maślińska M, Szczepański M, Pelewicz K, Miśkiewicz P. IgG4-Related Disease: sight-threatening orbital disease, spectacular improvement after Rituximab therapy. *Polish Arch Intern Med.* 2022 Oct;
27. Chrostowska P, Drozd-Sokołowska J, Miśkiewicz P. Erdheim-Chester disease with orbital involvement and progressive impairment of vision. *Polish Arch Intern Med.* 2022 Apr;132(4).
28. Miśkiewicz P, Kryczka A, Ambroziak U, Rutkowska B, Głowczyńska R, Opolski G, et al. Is high dose intravenous methylprednisolone pulse therapy in patients with Graves' orbitopathy safe? *Endokrynol Pol.* 2014;65(5):402–13.
29. Tsetsos N, Daskalakis D, Tzakri D, Blioskas S, Goudakos J, Markou K. Endoscopic transnasal orbital decompression for Graves. *Rhinology.* 2020 Feb;58(1):2–9.
30. Zah-Bi G, Abeillon-du Payrat J, Vie AL, Bournaud-Salinas C, Jouanneau E, Berhouma M. Minimal-Access Endoscopic Endonasal Management of Dysthyroid Optic Neuropathy: The Dysthone Study. *Neurosurgery.* 2019 Dec;85(6):E1059–67.

31. Chu EA, Miller NR, Lane AP. Selective endoscopic decompression of the orbital apex for dysthyroid optic neuropathy. *Laryngoscope*. 2009 Jun;119(6):1236–40.
32. Poślednik KB, Czerwaty K, Ludwig N, Molińska-Glura M, Jabłońska-Pawlak A, Miśkiewicz P, et al. Treatment Results of Endoscopic Transnasal Orbital Decompression for Graves' Orbitopathy-A Single-Center Retrospective Analysis in 28 Orbits of 16 Patients. *J Pers Med*. 2022 Oct;12(10).
33. Nishimura K, Takahashi Y, Katahira N, Uchida Y, Ueda H, Ogawa T. Visual changes after transnasal endoscopic versus transcaruncular medial orbital wall decompression for dysthyroid optic neuropathy. *Auris Nasus Larynx*. 2019 Dec;46(6):876–81.
34. Wakelkamp IMMJ, Baldeschi L, Saeed P, Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM. Surgical or medical decompression as a first-line treatment of optic neuropathy in Graves' ophthalmopathy? A randomized controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 Sep;63(3):323–8.
35. Currò N, Covelli D, Vannucchi G, Campi I, Pirola G, Simonetta S, et al. Therapeutic outcomes of high-dose intravenous steroids in the treatment of dysthyroid optic neuropathy. *Thyroid*. 2014 May;24(5):897–905.
36. Wen Y, Yan J-H. The effect of intravenous high-dose glucocorticoids and orbital decompression surgery on sight-threatening thyroid-associated ophthalmopathy. *Int J Ophthalmol*. 2019;12(11):1737–45.
37. Miśkiewicz P, Rutkowska B, Jabłońska A, Krzeski A, Trautsolt-Jeziorska K, Kęćik D, et al. Complete recovery of visual acuity as the main goal of treatment in patients with dysthyroid optic neuropathy. *Endokrynol Pol*. 2016;67(2):166–73.
38. Kemchoknatee P, Tangon D, Srisombut T. A single-center analysis of visual outcomes and associated factors after intravenous methylprednisolone treatment for dysthyroid optic neuropathy. *BMC Ophthalmol*. 2023 Jan;23(1):32.
39. Längericht J, Krämer I, Kahaly GJ. Glucocorticoids in Graves' orbitopathy: mechanisms of action and clinical application. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2020;11:2042018820958335.

40. Oray M, Abu Samra K, Ebrahimiadib N, Meese H, Foster CS. Long-term side effects of glucocorticoids. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(4):457–65.
41. 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 Sep;90(9):5234–40.
42. Zang S, Ponto KA, Kahaly GJ. Clinical review: Intravenous glucocorticoids for Graves' orbitopathy: efficacy and morbidity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Feb;96(2):320–32.
43. Riedl M, Kolbe E, Kampmann E, Krämer I, Kahaly GJ. Prospectively recorded and MedDRA-coded safety data of intravenous methylprednisolone therapy in Graves' orbitopathy. *J Endocrinol Invest.* 2015 Feb;38(2):177–82.
44. Miśkiewicz P, Jankowska A, Brodzińska K, Milczarek-Banach J, Ambroziak U. Influence of methylprednisolone pulse therapy on liver function in patients with graves' orbitopathy. *Int J Endocrinol.* 2018;
45. Miśkiewicz P, Milczarek-Banach J, Rutkowska-Hinc B, Kondracka A, Bednarczuk T. High-dose intravenous methylprednisolone therapy in patients with Graves' orbitopathy is associated with the increased activity of factor VIII. *J Endocrinol Invest.* 2019 Feb;42(2):217–25.
46. Pelewicz K, Szewczyk S, Miśkiewicz P. Treatment with Intravenous Methylprednisolone in Patients with Graves' Orbitopathy Significantly Affects Adrenal Function: Assessment of Serum, Salivary Cortisol and Serum Dehydroepiandrosterone Sulfate. *J Clin Med.* 2020 Oct;9(10).
47. Marocchi C, Watt T, Altea MA, Rasmussen AK, Feldt-Rasmussen U, Orgiazzi J, et al. 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 Feb;166(2):247–53.
48. Sisti E, Coco B, Menconi F, Leo M, Rocchi R, Latrofa F, et al. Age and Dose Are Major Risk Factors for Liver Damage Associated with Intravenous Glucocorticoid Pulse Therapy for Graves' Orbitopathy. *Thyroid.* 2015 Jul;25(7):846–50.

49. Jurek-Matusiak O, Brożek-Mądry E, Jastrzębska H, Krzeski A. Orbital decompression for thyroid eye disease: surgical treatment outcomes in endocrinological assessment. *Endokrynol Pol.* 2021;72(6):609–17.
50. Tramunt B, Imbert P, Grunenwald S, Boutault F, Caron P. Sight-threatening Graves' orbitopathy: Twenty years' experience of a multidisciplinary thyroid-eye outpatient clinic. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019 Jan;90(1):208–13.
51. Zhang-Nunes SX, Dang S, Garneau HC, Hwang C, Isaacs D, Chang S-H, et al. Characterization and outcomes of repeat orbital decompression for thyroid-associated orbitopathy. *Orbit.* 2015 Apr;34(2):57–65.
52. Ph Mourits M, Kalmann R, Sasim I V. Methylprednisolone pulse therapy for patients with dysthyroid optic neuropathy. *Orbit.* 2001 Dec;20(4):275–80.
53. Kauh CY, Gupta S, Douglas RS, Elner VM, Nelson CC, Niziol LM, et al. Compressive Optic Neuropathy and Repeat Orbital Decompression: A Case Series. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2015;31(5):385–90.
54. Wenz R, Levine MR, Putterman A, Bersani T, Feldman K. Extraocular muscle enlargement after orbital decompression for Graves' ophthalmopathy. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 1994 Mar;10(1):34–41.
55. Du Y, Ye H, Li K, Xiao X, Chen R, He J-F, et al. Vision-related quality of life tends to be more severely impaired in patients with dysthyroid optic neuropathy. *Curr Eye Res.* 2014 May;39(5):532–6.
56. Sawicka-Gutaj N, Bednarczuk T, Daroszewski J, Waligórska-Stachura J, Miśkiewicz P, Sowiński J, et al. GO-QOL--disease-specific quality of life questionnaire in Graves' orbitopathy. *Endokrynol Pol.* 2015;66(4):362–6.

## 10. Opinia Komisji Bioetycznej



### Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym

Tel.: 022/ 57 - 20 -303  
Fax: 022/ 57 - 20 -165

ul. Żwirki i Wigury nr 61  
02-091 Warszawa

e-mail: komisja.bioetyczna@wum.edu.pl  
www.komisja-bioetyczna.wum.edu.pl

KB.....<sup>42</sup>...../2011

Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym  
po zapoznaniu się z wnioskiem /wymienić wnioskodawcę/ - w dniu 15 marca 2011r.  
Dr Piotr Miśkiewicz, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii,  
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa,

dotyczącym: wyrażenia opinii w sprawie badania pt.: " Nowe markery biochemiczne i molekularne oceniające ciężkość i przebieg choroby Gravesa i Basedowa."

Uwagi Komisji-verte

wyraża następującą  
opinię

- stwierdza, że są one dopuszczalne i zgodne z zasadami naukowo-etycznymi\*.
- ~~stwierdza, że są one niedopuszczalne i niezgodne z zasadami naukowo-etycznymi.\*~~

**Pouczenie**-w ciągu 14 dni od otrzymania decyzji wnioskodawcy przysługuje Prawo odwołania do Komisji Odwoławczej za pośrednictwem Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym.

Komisja działa na podstawie art.29 ustawy z dnia 5.12.1996r. o zawodzie lekarza /Dz.U.nr 28/97 poz.152 wraz z późn.zm./, zarządzenia MZiOS z dn.11.05.1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych /Dz.U.nr 47 poz.480/, Ustawy prawo farmaceutyczne z dnia 6 września 2001r. (Dz.U.Nr 126, poz. 1381 z późn. zm.) Zarządzenie nr 56/2007 z dnia 15 października 2007 r.w sprawie działania Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym /Regulamin Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym/.

Komisja działa zgodnie z zasadami GCP.

W załączeniu- skład Komisji oraz lista obecności.

Przewodniczący  
Komisji Bioetycznej

Prof. nadzw.dr hab. n.med. Bożena Tarchalska-Kryńska

\*niepotrzebne skreślić

## 11. Oświadczenia współautorów

Warszawa, 01.03.2023 r.

### Oświadczenie o współautorstwie

**Tytuł artykułu:** Dysthyroid Optic Neuropathy: Treatment with Additional Intravenous Methylprednisolone Pulses after the Basic Schedule Is Associated with Stabilization or Further Improvement of Clinical Outcome.

**Autorzy:** Maryla Pelewicz, Joanna Rymuza, Katarzyna Pelewicz, Piotr Miśkiewicz

**Dane bibliometryczne:** Journal of Clinical Medicine. 2022;11(8):2068.

**Współautor:** lek. Maryla Pelewicz-Sowa

Oświadczam, że mój wkład w powstanie powyższej publikacji polegał na przeglądzie piśmiennictwa, współudziale w tworzeniu koncepcji i projektu badania, gromadzeniu i zestawieniu danych oraz na przygotowanie oryginalnego tekstu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu powyższej publikacji szacuję na około 40%.

Podpis współautora:



Warszawa, 22.02.2023 r.

### Oświadczenie o współautorstwie

**Tytuł artykułu:** Dysthyroid Optic Neuropathy: Treatment with Additional Intravenous Methylprednisolone Pulses after the Basic Schedule Is Associated with Stabilization or Further Improvement of Clinical Outcome.

**Autorzy:** Maryla Pelewicz, Joanna Rymuza, Katarzyna Pelewicz, Piotr Miśkiewicz

**Dane bibliometryczne:** Journal of Clinical Medicine. 2022;11(8):2068.

**Współautor:** dr n. med. Joanna Rymuza

Oświadczam, że mój wkład w powstanie powyższej publikacji polegał na przeglądzie piśmiennictwa, współudziale w zestawieniu danych, opracowaniu statystycznym danych, napisaniu części publikacji oraz przygotowaniu ostatecznej wersji manuskryptu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu powyższej publikacji szacuję na około 5%.

Podpis współautora:





Warszawa, 01.03.2023 r.

### **Oświadczenie o współautorstwie**

**Tytuł artykułu:** Dysthyroid Optic Neuropathy: Treatment with Additional Intravenous Methylprednisolone Pulses after the Basic Schedule Is Associated with Stabilization or Further Improvement of Clinical Outcome.

**Autorzy:** Maryla Pelewicz, Joanna Rymuza, Katarzyna Pelewicz, Piotr Miśkiewicz

**Dane bibliometryczne:** Journal of Clinical Medicine. 2022;11(8):2068.

**Współautor:** lek. Katarzyna Pelewicz

Oświadczam, że mój wkład w powstanie powyższej publikacji polegał na przeglądzie piśmiennictwa, współdziałanie w zestawieniu danych, opracowaniu statystycznym danych, napisaniu części publikacji oraz przygotowaniu ostatecznej wersji manuskryptu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu powyższej publikacji szacuję na około 10%.

Podpis współautora:



Warszawa, 01.03.2023 r.

### **Oświadczenie o współautorstwie**

**Tytuł artykułu:** Dysthyroid Optic Neuropathy: Treatment with Additional Intravenous Methylprednisolone Pulses after the Basic Schedule Is Associated with Stabilization or Further Improvement of Clinical Outcome.

**Autorzy:** Maryla Pelewicz, Joanna Rymuza, Katarzyna Pelewicz, Piotr Miśkiewicz

**Dane bibliometryczne:** Journal of Clinical Medicine. 2022;11(8):2068.

**Współautor:** dr hab. n. med. Piotr Miśkiewicz

Oświadczam, że mój wkład w powstanie powyższej publikacji polegał na określeniu tematu, szczegółowym zaplanowaniu koncepcji pracy, przeglądzie piśmiennictwa, współudziale w napisaniu wszystkich części publikacji, przygotowaniu ostatecznej wersji manuskryptu oraz ocenie merytorycznej i recenzji pracy.

Mój udział procentowy w przygotowaniu powyższej publikacji szacuję na około 45%.

Podpis współautora:



Warszawa, 01.03.2023 r.

### **Oświadczenie o współautorstwie**

**Tytuł artykułu:** Impact of additional intravenous methylprednisolone pulse therapy on the quality of life in patients with dysthyroid optic neuropathy.

**Autorzy:** Maryla Pelewicz, Joanna Rymuza, Katarzyna Pelewicz, Piotr Miśkiewicz

**Dane bibliometryczne:** Journal of Medical Science. 2021;90(2):65-70.

**Współautor:** lek. Maryla Pelewicz-Sowa

Oświadczam, że mój wkład w powstanie powyższej publikacji polegał na przeglądzie piśmiennictwa, współudziale w tworzeniu koncepcji i projektu badania, gromadzeniu i zestawieniu danych oraz na przygotowanie oryginalnego tekstu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu powyższej publikacji szacuję na około 40%.

Podpis współautora:

*Maryla Pelewicz-Sowa*

Warszawa, 22.02.2023 r.

### **Oświadczenie o współautorstwie**

**Tytuł artykułu:** Impact of additional intravenous methylprednisolone pulse therapy on the quality of life in patients with dysthyroid optic neuropathy.

**Autorzy:** Maryla Pelewicz, Joanna Rymuza, Katarzyna Pelewicz, Piotr Miśkiewicz

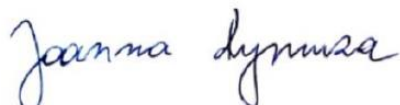
**Dane bibliometryczne:** Journal of Medical Science. 2021;90(2):65-70.

**Współautor:** dr n. med. Joanna Rymuza

Oświadczam, że mój wkład w powstanie powyższej publikacji polegał na przeglądzie piśmiennictwa, współudziale w zestawieniu danych, opracowaniu statystycznym danych, napisaniu części publikacji oraz przygotowaniu ostatecznej wersji manuskryptu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu powyższej publikacji szacuję na około 10%.

Podpis współautora:



Warszawa, 01.03.2023 r.

### Oświadczenie o współautorstwie

**Tytuł artykułu:** Impact of additional intravenous methylprednisolone pulse therapy on the quality of life in patients with dysthyroid optic neuropathy.

**Autorzy:** Maryla Pelewicz, Joanna Rymuza, Katarzyna Pelewicz, Piotr Miśkiewicz

**Dane bibliometryczne:** Journal of Medical Science. 2021;90(2):65-70.

**Współautor:** lek. Katarzyna Pelewicz

Oświadczam, że mój wkład w powstanie powyższej publikacji polegał na przeglądzie piśmiennictwa, współudziale w zestawieniu danych, opracowaniu statystycznym danych, napisaniu części publikacji oraz przygotowaniu ostatecznej wersji manuskryptu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu powyższej publikacji szacuję na około 10%.

Podpis współautora:

*Katarzyna Pelewicz*

Warszawa, 01.03.2023 r.

### **Oświadczenie o współautorstwie**

**Tytuł artykułu:** Impact of additional intravenous methylprednisolone pulse therapy on the quality of life in patients with dysthyroid optic neuropathy.

**Autorzy:** Maryla Pelewicz, Joanna Rymuza, Katarzyna Pelewicz, Piotr Miśkiewicz

**Dane bibliometryczne:** Journal of Medical Science. 2021;90(2):65-70.

**Współautor:** dr hab. n. med. Piotr Miśkiewicz

Oświadczam, że mój wkład w powstanie powyższej publikacji polegał na określeniu tematu, szczegółowym zaplanowaniu koncepcji pracy, przeglądzie piśmiennictwa, współudziale w napisaniu wszystkich części publikacji, przygotowaniu ostatecznej wersji manuskryptu oraz ocenie merytorycznej i recenzji pracy.

Mój udział procentowy w przygotowaniu powyższej publikacji szacuję na około 40%.

Podpis współautora:



Warszawa, 01.03.2023 r.

### **Oświadczenie o współautorstwie**

**Tytuł artykułu:** Dysthyroid optic neuropathy: emerging treatment strategies.

**Autorzy:** Maryla Pelewicz-Sowa, Piotr Miśkiewicz

**Dane bibliometryczne:** Journal of Endocrinological Investigation (2023).

doi: 10.1007/s40618-023-02036-0

**Współautor:** lek. Maryla Pelewicz-Sowa

Oświadczam, że mój wkład w powstanie powyższej publikacji polegał na przeglądzie piśmiennictwa, współudziale w tworzeniu koncepcji i projektu badania, gromadzeniu i zestawieniu danych oraz na przygotowanie oryginalnego tekstu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu powyższej publikacji szacuję na około 50%.

Podpis współautora:

Maryla Pelewicz-Sowa

Warszawa, 01.03.2023 r.

### **Oświadczenie o współautorstwie**

**Tytuł artykułu:** Dysthyroid optic neuropathy: emerging treatment strategies.

**Autorzy:** Maryla Pelewicz-Sowa, Piotr Miśkiewicz

**Dane bibliometryczne:** Journal of Endocrinological Investigation (2023).

doi: 10.1007/s40618-023-02036-0

**Współautor:** dr hab. n. med. Piotr Miśkiewicz

Oświadczam, że mój wkład w powstanie powyższej publikacji polegał na określeniu tematu, szczegółowym zaplanowaniu koncepcji pracy, przeglądzie piśmiennictwa, współudziale w napisaniu wszystkich części publikacji, przygotowaniu ostatecznej wersji manuskryptu oraz ocenie merytorycznej i recenzji pracy.

Mój udział procentowy w przygotowaniu powyższej publikacji szacuję na około 50%.

Podpis współautora:

