

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 45 ods. 1 písm c) zákona 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov vydáva štandardný postup:

Diagnostika a liečba endokrinnnej orbitopatie štandardný diagnostický a terapeutický postup

Autorský kolektív:

prof. MUDr. Petr Kolář, PhD., MPH, MBA
doc. MUDr. Nora Majtánová, PhD., MPH, MBA
MUDr. Adriana Takáčová
MUDr. Lenka Oravcová, PhD.
MUDr. Iveta Wildová
MUDr. Patrícia Páleníková, PhD.
MUDr. Peter Vaňuga, PhD., MPH
prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., MPH, FRCP, FEFIM

Špecializačný odbor:

Endokrinológia
Oftalmológia

Recenzenti:

prof. MUDr. Peter Jackuliak, PhD., MPH, FRCP, FEFIM; doc. MUDr. Martin Kužma, PhD.; doc. MUDr. Peter Žiak, PhD. (hodnotitelia AGREE II.); hlavní odborníci MZ SR príslušných špecializačných odborov; členovia multidisciplinárnych odborných spoločností; pacientske organizácie zastrešené AOPP v Slovenskej republike; Sekcia zdravia MZ SR; Sekcia farmácie a liekovej politiky MZ SR; Sekcia financovania MZ SR; Sekcia legislatívy a práva MZ SR; Odbor zdravotníckeho vzdelávania MZ SR.

Členovia Komisie MZ SR pre ŠDTP: Mgr. Daniela Bukšárová; PharmDr. Gabriela Cveková Švecová; Mgr. Miloš Čakloš, PhD.; doc. MUDr. Róbert Čellár, PhD., MPH; MUDr. Ingrid Dúbravová; Mgr. Milada Eštoková, PhD.; prof. MUDr. Jozef Glasa, CSc.; MUDr. Darina Haščíková, MPH; MUDr. Beata Havelková, MPH, MBA, LL.M; prof. MUDr. Peter Jackuliak, PhD., MPH, FRCP, FEFIM; MUDr. Jana Kelemenová; MUDr. Branislav Koreň; MUDr. Marta Kullačová; doc. MUDr. Štefan Laššán, PhD., MPH; prof. MUDr. Ivica Lazúrová, CSc., FRCP; Ing. Jana Netriová, PhD., MPH; Mgr. Daniela Ondrčková, MPH; PharmDr. Ivana Pankuchová; prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., MPH, FRCP, FEFIM; Mgr. Petra Páneková; MUDr. Darina Sedláková, MPH; PhDr. Mgr. Vladimír Stanislav, PhD., MPH; MUDr. Marianna Šestinová; Mgr. Andrej Vyskoč, PhD., MPH

Stanoviská: Slovenská endokrinologická spoločnosť, Slovenská oftalmologická spoločnosť, Slovenská spoločnosť pre otorinolaryngológiu a chirurgiu hlavy a krku

Národný projekt s názvom „Tvorba štandardných postupov na výkon prevencie, štandardných diagnostických postupov a štandardných terapeutických postupov pre poskytovateľov všeobecnej ambulantnej starostlivosti a podporu prevencie“ (kód ITMS21+: 401405B874) je spolufinancovaný z prostriedkov Programu Slovensko.

Odborný garant projektu: prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., MPH, FRCP, FEFIM

Odborný koordinátor: prof. MUDr. Peter Jackuliak, PhD., MPH, FRCP, FEFIM

Číslo ŠP	Dátum predloženia Komisie MZ SR pre ŠDTP	Status	Dátum účinnosti schválenia ministrom zdravotníctva SR
0322	9. decembra 2025	schválený	1. január 2026

Kľúčové slová

endokrinná orbitopatia, Gravesova-Basedowova choroba, exoftalmus, štítna žľaza, hypertyreóza, protilátky proti TSH receptoru, glukokortikoidy, rádioaktívny jód

Zoznam skratiek a vymedzenie základných pojmov

CAS	skóre klinickej aktivity
CNS	centrálny nervový systém
CT	počítačová tomografia
DON	dystyroidná optická neuropatia
EO	endokrinná orbitopatia
FT4, FT3	voľné hormóny štítnej žľazy
GBCH	Gravesova-Basedowova choroba
GK	glukokortikoidy
IGF-1R	receptor inzulínu podobného rastového faktora 1
MR	magnetická rezonancia
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NÚ	nežiaduce účinky
OCT	optická koherenčná tomografia
QOL	kvalita života
RAJ	rádioaktívny jód
RAPD	relatívny aferentný pupilárny defekt
RT	rádioterapia
TRAb	autoprotilátky proti TSH receptoru
TRAK	protilátky proti TSH receptoru
TSH	Thyroid-Stimulating Hormon/tyreotropný hormón
TSHR	receptor TSH
USG	ultrazvuk

Kompetencie

Lekár so špecializáciou v špecializačnom odbore endokrinológia (endokrinológ): riadi liečbu štítnej žľazy, určuje potrebu systémovej terapie EO a monitoruje liečebnú odpoveď.

Lekár so špecializáciou v špecializačnom odbore oftalmológia (oftalmológ): hodnotí závažnosť a aktivitu ochorenia, odporúča lokálnu alebo chirurgickú intervenciu.

Lekár so špecializáciou v špecializačnom odbore všeobecné lekárstvo (všeobecný lekár): identifikuje očné symptómy EO a odosiela pacienta k oftalmológovi, alebo ak sa jedná o pacienta s hypertyreózou, k endokrinológovi.

Úvod

Endokrinná orbitopatia (EO) ostáva v oblasti diagnostiky a liečby neustálou výzvou pre lekárov. Manažment pacientov s týmto ochorením je náročný vzhľadom na rôznorodosť klinických prejavov a odpovedí na liečbu. V posledných rokoch sa objavili nové terapeutické možnosti, ktorých presné miesto v liečebných algoritmoch sa ešte definuje. Väčšina pacientov s EO rozvíja očné prejavy počas liečby hypertyreózy, a preto majú endokrinológovia kľúčovú úlohu včas rozpoznať ochorenie a určiť, ktorí pacienti vyžadujú špecializovanú starostlivosť. Tieto diagnostické a terapeutické odporúčania vznikli ako potreba jednotného postupu v starostlivosti o pacientov s EO.

Epidemiológia

Endokrinná orbitopatia je autoimunitné ochorenie, ktoré je hlavným extratyreoidálnym prejavom Gravesovej-Basedowovej choroby (GBCH), zriedkavo sa vyskytuje aj u pacientov s eutyreózou alebo anamnézou chronickej autoimunitnej tyreoiditídy [1]. Odhadovaná incidencia je 0,54 – 0,9 prípadov/100 000/rok u mužov, 2,67 – 3,3 prípadov/100 000/rok u žien, pričom častejšie sa vyskytujú mierne a neprogresívne formy [2,3].

Celková prevalencia EO u pacientov s GBCH je až 40 %. Stredne závažná až závažná EO sa v súčasnosti vyskytuje u ~6 % a zrak ohrozujúca u 0,5 % pacientov s GBCH [5].

Existuje úzky časový vzťah medzi nástupom hypertyreózy spôsobenej GBCH a EO u pacientov s obomi ochoreniami, v 80 % takýchto prípadov sa hypertyreóza aj EO vyvinú do 2 rokov [5]. EO sa takmer vždy pozoruje v spojení s cirkulujúcimi protilátkami proti receptoru tyreotropínu (TSH) (TRAb ev. TRAK) [4].

Prejavy EO u pacientov väčšinou vznikajú počas dispenzarizácie a liečby hypertyreózy u endokrinológa. Z toho dôvodu majú endokrinológovia dôležitú úlohu vo včasnej diagnostike, manažmente a výbere tých pacientov, ktorí si vyžadujú odoslanie do špecializovaného centra. Spolupráca medzi endokrinológmi a oftalmológmi zohráva kľúčovú úlohu najmä v starostlivosti o pacientov so stredne závažnou až závažnou a zrak ohrozujúcou EO.

Patogenéza

EO vzniká na podklade autoimunitného zápalu spojivového tkaniva v extraokulárnych svaloch a intraorbitálnom tuku. Dôsledkom pôsobenia cytokínov je akcelerácia produkcie glykozaminoglykánov s nadbytkom kyseliny hyalurónovej a tvorba kolagénu, ktorý paralelne infiltruje okohybné svaly a tukové tkanivo orbity. Úzke prepojenie medzi EO a protilátkami proti receptorom TSH podporuje hypotézu, že receptor TSH (TSHR) je primárnym autoantigénom. Receptor inzulínu podobného rastového faktora 1 (IGF-1R), s ktorým TSHR tvorí funkčný signálny komplex na orbitálnych fibroblastoch, je tiež zapojený do orbitálneho zápalu, adipogenézy a remodelácie tkaniva.

Histopatologické zmeny korelujú s prirodzeným priebehom a poskytujú mechanický základ pre pochopenie klinických príznakov EO. Charakteristickými nálezmi v aktívnej fáze ochorenia sú infiltrácia orbitálnych tkanív lymfocytmi, akumulácia hydrofilných glykozaminoglykánov, intersticiálny edém a zvýšená adipogenéza. V neaktívnej fáze sa pozoruje fibróza a tuková infiltrácia postihnutých tkanív [5].

Riziká pre rozvoj EO a možnosti prevencie

Medzi nemodifikovateľné riziká vzniku a závažnosti EO patrí vyšší vek, mužské pohlavie a genetické faktory.

Medzi modifikovateľné rizikové faktory patrí fajčenie, dysfunkcia štítnej žľazy a liečba rádioaktívnym jódom (RAJ). Ďalšími potenciálne modifikovateľnými faktormi sú oxidačný stres a zvýšené hladiny TRAb v sére, pričom tieto sú ovplyvnené výberom liečby hypertyreózy. Epidemiologické štúdie nedávno ukázali, že liečba statínmi je spojená so zníženým rizikom vzniku EO u pacientov s GBCH [29]. Používanie steroidnej profylaxie u pacientov liečených RAJ, normalizácia hladín hormónov štítnej žľazy a suplementácia selénom u pacientov s mierne aktívnym ochorením môžu ovplyvniť prirodzený priebeh EO [3].

Priebeh ochorenia

Pôvodný opis troch fáz od Rundlea a Wilsona zostáva všeobecne akceptovaným zobrazením prirodzeného priebehu EO. Počiatočná aktívna fáza je charakterizovaná zápalovými zmenami, po ktorej nasleduje krátka statická fáza a nakoniec neaktívna fáza, do ktorej pacienti zvyčajne vstupujú 12 – 18 mesiacov po nástupe ochorenia. Hoci v druhom období dochádza k zlepšeniu znakov a prejavov zápalu,

exoftalmus a dysfunkcia extraokulárnych svalov sa často nenormalizujú bez intervencie a môžu pretrvávať až u 50 % pacientov [5].

Včasná diagnostika a odporúčanie do špecializovaného centra starostlivosti o pacientov s EO

Pre optimálnu liečbu pacientov s EO je nevyhnutných päť komponentov:

- Multidisciplinárne rozhodovanie založené na úzkej komunikácii medzi odborníkmi a pacientmi s využitím spoločného rozhodovania (časť II.).
- Koordinovaná starostlivosť, ktorá zahŕňa liečbu ochorení štítnej žľazy aj orbity (tabuľky 5, 6, 11, schéma 2, časť IV.).
- Zručnosti a odborné znalosti pre diagnostiku, hodnotenie a liečbu EO špecialistami z oblasti endokrinológie, oftalmológie, ortoptiky a podľa potreby otorinolaryngológie /maxilofaciálnej /plastickej chirurgie, klinickej psychológie/poradenstva (s odbornými znalosťami v oblasti zvládania zhoršenej kvality života súvisiacej s EO), nukleárnej medicíny, rádiológie a radiačnej onkológie (tabuľky 1,2,3,4,5,6,7,8,9,14,15, obr.1,2,3).
- Dostupnosť liečby založenej na dôkazoch (tabuľky 12, 13, 14, 15).
- Včasné poskytovanie liečby (schéma 1,2).

Formát takejto starostlivosti poskytnú špecializované centrá pre liečbu EO, ktoré na podklade multidisciplinárneho prístupu zabezpečia kvalitnú a včasnú starostlivosť o týchto pacientov (tabuľka 10). Špecializované oftalmologické centrá realizujú aj doplňujúce vyšetrenia (tabuľka 7), ktorých rozsah je indikovaný voliteľne na základe klinického obrazu u konkrétneho pacienta.

Posúdenie aktivity a závažnosti ochorenia

Pri hodnotení EO je prvoradá posúdiť faktory, ktoré ovplyvňujú liečbu a predpovedajú výsledky (tabuľka 11). Je potrebné stanoviť **zápalovú aktivitu**, ktorá sa prejavuje retrobulbárnou bolesťou, začervenaním a edémom mihalníc, a **závažnosť ochorenia** vrátane exoftalmu, nesprávnej polohy mihalníc, expozičnej keratopatie, poruchy očnej motility a optickej neuropatie.

Ak nie je jednoznačné, či je ochorenie aktívne, opakované vyšetrenie po 4 - 6 týždňoch zvyčajne umožní posúdiť aktivitu na základe objektívneho zhoršenia symptómov a klinických prejavov. U malého podielu pacientov s EO, ktorí následne progredujú do formy ohrozujúcej zrak, je možné riziko často odhaliť už z anamnézy a fyzikálneho vyšetrenia. Tieto prípady si vyžadujú dôkladné a pravidelné sledovanie [5].

Endokrinológovia by mali ovládať základné prvky oftalmologického vyšetrenia u pacientov s EO, aby mohli hodnotiť závažnosť a aktivitu ochorenia podľa viac postihnutého oka (obr. 1, 3).

Najčastejšie používaným **nástrojom na hodnotenie aktivity EO je skóre klinickej aktivity (CAS)**, ktoré hodnotí retrobulbárnu bolesť, začervenanie a edém mihalníc. Pri vstupnom vyšetrení sa odporúča 7-bodová verzia CAS (Iniciálne hodnotenie: 1 - 7 bodov), zatiaľ čo 10-bodová verzia (Hodnotenie po 1 až 3 mesiacoch: 1 - 10 bodov) slúži na sledovanie zmien v čase a pridáva tri kritériá: zhoršenie exoftalmu, očnej motility a zrakovej ostrosti (**tabuľka 2**).

Výhodou CAS je použitie výlučne klinických parametrov a určitá schopnosť predikcie odpovede na imunomodulačnú liečbu. Nevýhodou je binárny charakter hodnotenia, rovnaká váha parametrov s rôznym klinickým významom a náchylnosť na falošne pozitívne (napr. kongestívna orbitopatia) i falošne negatívne výsledky (napr. u starších pacientov alebo osôb s tmavšou pokožkou).

Závažnosť EO sa klasifikuje na základe objektívne merateľných parametrov a vplyvu na kvalitu života pacienta (tabuľka 3).

Hodnotenie kvality života

EO má výrazný negatívny vplyv na kvalitu života (QOL). Zhoršenie zrakových funkcií môže obmedzovať každodenné aktivity (čítanie, šoférovanie, práca na počítači, sledovanie televízie) a spôsobovať suché oko, fotofóbiu a retrobulbárnu bolesť. Zmeny vzhľadu môžu viesť k psychosociálnemu postihnutiu. Negatívny dopad na QOL spravidla koreluje s aktivitou a závažnosťou ochorenia a môže pretrvávať roky [4,5]. Vplyv EO na QOL je podmienený aj kultúrnymi a psychosociálnymi faktormi jednotlivého pacienta a je dôležitým parametrom pri rozhodovaní o liečbe (v prílohe uvádzame dotazník QOL).

Nasledujúce tabuľky a schémy obsahujú štandardný diagnostický a liečebný postup, ktorý vznikol z odporúčaní Európskej skupiny pre Gravesovu orbitopatiu z roku 2021 [4], konsenzu Americkej asociácie pre štítnu žľazu a Európskej asociácie pre štítnu žľazu z roku 2022 [5] a odporúčaní Českej endokrinologickej spoločnosti [6].


I. Správna diagnostika ochorenia

Kľúčové laboratórne testy na správnu diagnostiku endokrinnej orbitopatie sú :

TSH, FT4, podľa klinickej situácie aj FT3, TRAb, anti-TPO, anti-Tg, podľa klinickej situácie aj parametre zápalu (CRP, FW) a lipidogram.


Pri interpretácii výsledkov hodnôt TRAb je potrebné zohľadniť metodiku použitého imunoanalytického testu (väzbový/funkčný) a stav pacienta (terapia, biotínová interferencia, gravidita).

Tabuľka 1

 Diagnostika endokrinnej orbitopatie (upravené podľa 6)			
	Klinické prejavy	Gravesova-Basedowova choroba alebo Hashimotova tyreoiditída (aj v minulosti)	Protilátky proti TSH receptoru
Potvrdená EO	Áno	Áno	Áno
Pravdepodobná EO	Áno	Nie	Áno
	Áno	Áno	Nie
Nepravdepodobná EO – pátrať po inej príčine (anamnéza, zobrazovacie vyšetrenia)	Áno	Nie	Nie


EO – endokrinná orbitopatia

Tabuľka 2

 Diagnostika podľa skóre klinickej aktivity CAS endokrinnnej orbitopatie (upravené podľa 4)	
Iniciálne hodnotenie (1 – 7 bodov)	Spontánna retrobulbárna bolesť
	Retrobulbárna bolesť vyvolaná pohybom očí
	Začervenanie mihalníc
	Začervenanie spojoviek (hyperémia)
	Edém caruncula lacrimalis a/alebo plica semilunaris
	Edém mihalníc
	Chemóza (edém spojoviek)
Hodnotenie po 1 až 3 mesiacoch (1 – 10 bodov)	Zväčšenie exoftalmu ≥ 2 mm
	Zhoršenie očnej motility v ktoromkoľvek smere $\geq 8^\circ$
	Pokles zrakovej ostroti ≥ 1 riadok na Snellenovom optotype
<p>Jeden príznak znamená jeden bod.</p> <p>Iniciálne hodnotenie - maximálne skóre 7</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktívna EO $\geq 3/7$ príznakov • Neaktívna EO $< 3/7$ príznakov <p>Každé ďalšie hodnotenie aktivity - maximálne skóre 10</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktívna EO $\geq 4/10$ príznakov • Neaktívna EO $< 4/10$ príznakov 	

CAS – clinical activity score (skóre klinickej aktivity); EO – endokrinná orbitopatia

Tabuľka 3


 Diagnostika závažnosti endokrinnnej orbitopatie (upravené podľa 4)	
Závažnosť	Charakteristika
Mierna EO	<p>Prejavy EO majú malý vplyv na kvalitu života pacienta¹ a neodôvodňujú potrebu systémovej imunomodulačnej a/alebo chirurgickej terapie.</p> <p>Je prítomný jeden alebo viac z nasledujúcich znakov:</p> <ul style="list-style-type: none"> - retrakcia mihalnice < 2 mm - mierne postihnutie mäkkých tkanív (začervenanie a edém) - exoftalmus < 3 mm nad horný limit² pre danú rasu a pohlavie - žiadna alebo intermitentná³ diplopia - expozičné poškodenie rohovky dobre kontrolovateľné lubrikáciami
Stredne závažná až závažná EO	<p>Kvalita života pacienta je ovplyvnená významne¹ na odôvodnenie rizika imunomodulačnej (pri aktívnej EO) alebo chirurgickej (pri neaktívnej EO) terapie. Sú prítomné 2 alebo viac nasledujúcich znakov:</p> <ul style="list-style-type: none"> - retrakcia mihalnice \geq 2 mm - stredne závažné alebo závažné postihnutie mäkkých tkanív - exoftalmus \geq 3 mm nad horný limit pre danú rasu a pohlavie - nekonštantná alebo konštantná³ diplopia
Zrak ohrozujúca (veľmi závažná) EO	<p>Prítomná je dystyroidná optická neuropatia (DON) a/alebo poškodenie rohovky nedostatočne kontrolované lubrikáciami a/alebo sublúxia bulbu.</p>

¹viď. dotazník kvality života;

²horný limit je závislý na pohlaví a rase; belosi: ženy 19 mm a muži 21 mm, afroameričania: ženy 23 mm a muži 24 mm, aziati: ženy 16 mm a muži 17 mm (Thajčania) alebo 18,6 mm (Číňania); pre stredne závažnú až závažnú formu svedčí tiež stranová asymetria a zmena v čase o \geq 3 mm;






³intermitentná diplopia: prítomná iba po záťaži očí, nekonštantná diplopia: prítomná iba v niektorom pohľadovom smere, konštantná diplopia: prítomná aj v primárnom postavení; EO: endokrinná orbitopatia

Tabuľka 4

 NOSPECS systém hodnotenia a dokumentácie klinickej závažnosti EO na základe očných príznakov pri Gravesovej-Basedowovej chorobe (27)		
Trieda	Stupeň	Hodnotenie
0		Bez príznakov a subjektívnych ťažkostí (symptómov)
I		Iba mihalnicové príznaky (retrakcia mihalníc, lagoftalmus), bez symptómov
II		Postihnutie mäkkých tkanív (edém a začervenanie mihalníc alebo spojoviek)
	0	neprítomné
	a	minimálne
	b	mierne
	c	výrazné
III		Exoftalmus (axiálna protrúzia ≥ 3 mm nad hornú hranicu normy) s/bez príznakov) *
	0	neprítomný
	a	3-4 mm nad hornú hranicu normy
	b	5-7 mm nad hornú hranicu normy
	c	≥ 8 mm
IV		Postihnutie extraokulárnych svalov (zvyčajne aj s diplopiou)
	0	neprítomné
	a	obmedzená pohyblivosť oka pri extrémnych pohľadoch v jednom zo smerov
	b	viditeľné obmedzenie pohyblivosti
	c	fixovaná poloha oka/očí v určitej polohe
V		Postihnutie rohovky (na podklade lagoftalmu)
	0	neprítomné
	a	infiltrácia
	b	ulcerácia
	c	nekróza, perforácia
VI		Porucha zraku (na základe poškodenia zrakového nervu)
	0	neprítomná
	a	porucha farbcitu, vyblednutie TZN, útlak TZN alebo výpadky v ZP, zraková ostrosť 20/20 - 20/60**
	b	porucha farbcitu, vyblednutie TZN, útlak TZN alebo výpadky v ZP, zraková ostrosť 20/70 - 20/200**
	c	slepota, zraková ostrosť $< 20/200$

*horná hranica normy závislá od pohlavia a rasy, **TZN - terč zrakového nervu, ZP - zorné pole

Obr. 1 Príznaky EO (upravené podľa 28)

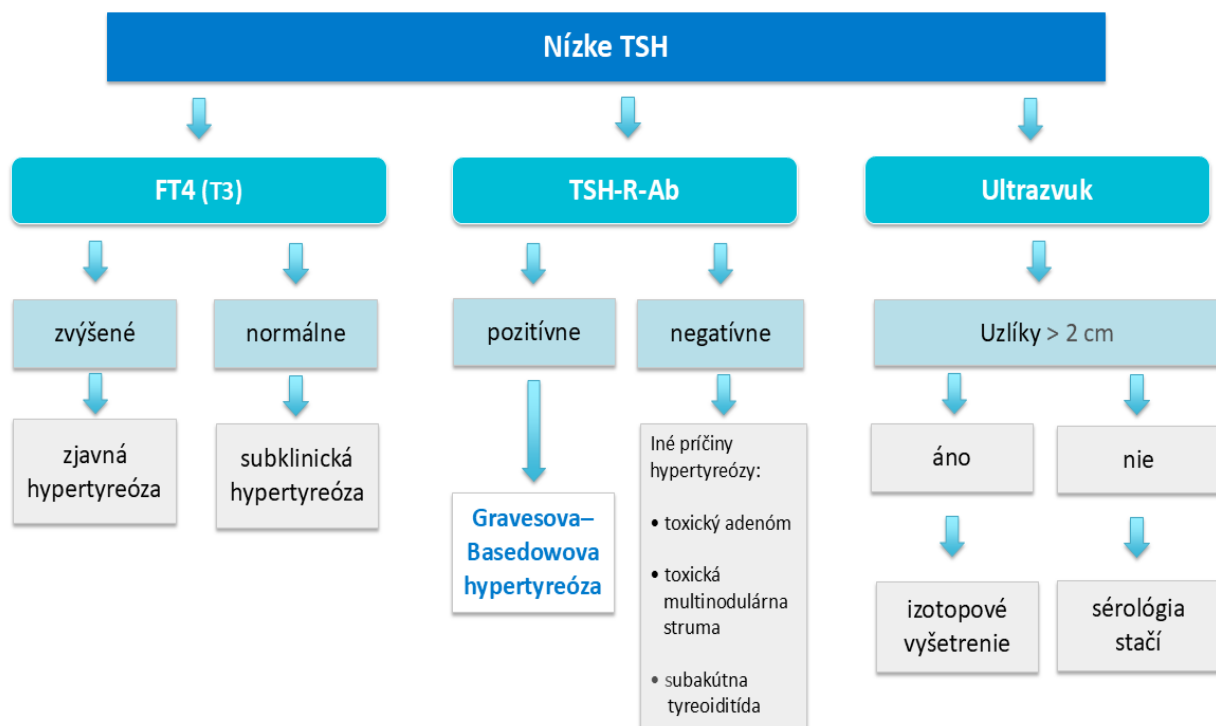
Príznaky EO	
Darlympleho príznak – retrakcia ľavej mihalnice zrejماً pri pohľade dopredu (obnažená skléra hore)	
Graefeho príznak - retrakcia pravej mihalnice pri pohľade nadol	
Opuch mihalníc a lagoftalmus v dôsledku kombinácie retrakcie mihalnice a exoftalmu	
Exoftalmus ľavého oka sprevádzaný retrakciou mihalnice, postihnutý je obzvlášť dolný priamy sval, čo vedie k hypotropii oka (stočenie nadol)	
Vysokoaktívna EO s už rozvinutou kompresívnou neuropatiou zrakového nervu bilat., preseptálny opuch mihalníc, vačky pod očami, začervenanie a chemóza spojovky a opuch karunkuly	

II. Multidisciplinárny manažment pacientov s endokrinnou orbitopatiou (upravené podľa 5)

Úlohy endokrinológa:


- diagnostika a liečba dysfunkcie štítnej žľazy (obr. 2, tabuľka 5),
- upozornenie všetkých pacientov na možné riziko vzniku EO (edukačné materiály),
- diagnostika EO u pacientov s Gravesovou-Basedowovou chorobou (obr. 1,3, tabuľka 1),
- zavedenie všeobecných opatrení a odporúčaní týkajúcich sa životného štýlu (tabuľka 6),
- zváženie podávania selénu p.o. 2x denne 100 µg po dobu 6 mesiacov (ďalej podľa efektu), kontrola hladín 25-hydroxyvitamínu D a lipidov (voliteľné),
- odoslanie k oftalmológovi tých pacientov, u ktorých je diagnóza alebo závažnosť EO nejasná,
- odoslanie všetkých pacientov so stredne závažnou až závažnou a zrak ohrozujúcou EO do špecializovaného EO centra (urgencia postupu podľa schémy 1),
- účasť na ďalšej starostlivosti v spolupráci so špecializovaným centrom pre EO (spôsob podávania systémovej liečby, monitorovanie nežiaducich účinkov).

Obr. 2: Algoritmus endokrinologických vyšetrení pacienta s podozrením na Gravesovu-Basedowovu hypertyreózu (upravené podľa 1)



TSH – tyreotropný hormón, TSH-R-Ab – protilátky proti receptoru TSH


Tabuľka 5

 Stratégia liečby Gravesovej-Basedowovej choroby u pacienta s EO (upravené podľa 6)			
Terapia	Výhody	Nevýhody	Kontraindikácie
Snaha o dosiahnutie remisie tyreostatikami (methimazol, tiamazol)¹	<ul style="list-style-type: none"> - 40 – 60 % pravdepodobnosť remisie s vyhasnutím autoimunitného procesu a poklesom TRAK - v remisii väčšinou nie je nutná substitúcia - žiadne operačné riziká 	<ul style="list-style-type: none"> - riziko relapsu 40–60% - u žien nutnosť používať účinnú antikoncepciu 	<ul style="list-style-type: none"> - relaps Gravesovej-Basedowovej choroby - nemožnosť udržať stabilnú tyreoidálnu funkciu (opakované kolísanie tyreoidálnej funkcie z hyper- do hypothyreózy a naopak)
Rádiojód ¹³¹I	<ul style="list-style-type: none"> - žiadne operačné riziká - minimálna záťaž pre pacienta 	<ul style="list-style-type: none"> - riziko zhoršenia EO (10 – 15 %)² - niekedy nutné opakovať (10 – 15 %) - zvýšenie TRAK po terapii - väčšinou doživotná substitúcia 	<ul style="list-style-type: none"> - stredne závažná až závažná a zrak ohrozujúca EO - gravidita a dojčenie
Totálna tyreoidektómia	<ul style="list-style-type: none"> - žiadne riziko relapsu - vyhasnutie autoimunitného procesu s poklesom TRAK 	<ul style="list-style-type: none"> - doživotná substitúcia - operačné komplikácie - dlhšia rekonvalescencia - najvyššie náklady - jazva 	<ul style="list-style-type: none"> - komorbidity, ktoré nedovoľujú bezpečný chirurgický výkon

¹Pokiaľ chceme dosiahnuť dlhodobú remisiu tyreostatikami, odporúča sa pred ukončením farmakoterapie vyšetriť protilátky TRAK a ak nie sú negatívne, pokračovať v terapii malými dávkami ďalších 12-18 mesiacov.

²Preveniou je súbežné podávanie p.o. prednizónu 0,3-0,5 mg/kg/telesnej hmotnosti ako počiatočná dávka, postupne znižovaná a vysadená po 6 týždňoch. EO: endokrinná orbitopatia; TRAK: protilátky proti TSH receptoru;

Tabuľka 6

 Všeobecné opatrenia v manažmente všetkých pacientov s endokrinnou orbitopatiou.	
<ul style="list-style-type: none"> - Zanechanie fajčenia. - Stabilizácia tyreoidálnej eufunkcie (viď. tabuľka 5), vyhýbať sa iatrogénnej hypothyreóze. - Liečba hypercholesterolémie, ak je prítomná. - Stabilizácia povrchu oka (topické lubrikanciá bez konzervačných látok, preferovane cez deň kvapky, na noc masť alebo gél). 	

Obr. 3. Dotazník pre endokrinológa ako súčasť vyšetrenia pacienta s podozrením na endokrinnú orbitopatiu (pomôcka k odosielaniu pacienta na oftalmologické vyšetrenie) (upravené podľa 28)

Wyšetrenie pacienta s podozrením na endokrinnú orbitopatiu

ZHODNOŇTE ODPOVEDE PACIENTA NA OTÁZKY (NOVO VZNIKNUTÉ ŤAŽKOSTI)	ÁNO	NIE
<i>Pozorujete opuch alebo plnosť jedného alebo oboch horných očných viečok?</i>		
<i>Všimli ste si na sebe vačky pod očami?</i>		
<i>Vnímate dvojité videnie, ktoré mizne po zakrytí jedného oka?</i>		
<i>Pozorujete na sebe začervenanie očných viečok alebo trvalé začervenanie očí?</i>		
<i>Všimli ste si na sebe zmenu vzhľadu (vypúlené oko/oči, oko/oči sa „tlačia von“)?</i>		
<i>Máte bolesť oka/očí alebo pocit tlaku/ťahu za okom v pokoji alebo pri pohybe očami?</i>		

Vyhodnotenie:

Na očné vyšetrenie do spádovej oftalmologickej ambulancie odošlite pacienta ak popisuje:

- jeden veľký príznak (**červený text**) spolu s akýmkoľvek ďalším príznakom s požiadavkou na vyšetrenie do 2 – 4 týždňov,
- akýkoľvek jeden z uvedených príznakov s požiadavkou na vyšetrenie do 4 – 6 týždňov.

Ak bude indikovaná systémová imunosupresívna liečba, odporúčame pacienta odoslať do špecializovaného centra.

ZHODNOŇTE TIETO KLINICKÉ PRÍZNAKY ENDOKRINNEJ ORBITOPATIE	ÁNO	NIE
<i>Je pri zatvorenom oku viditeľná rohovka/skléra (prítomnosť lagoftalmu)?</i>		
<i>Je akokoľvek obmedzený pohyb jedného/oboch očí (vníma pacient diplopiu)?</i>		
<i>Vidíte voľným okom zakalenie rohovky?</i>		
<i>Je prítomná výrazná či asymetrická retrakcia viečok/viečka (pri priamom pohľade alebo pohľade nadol)?</i>		
<i>Je prítomný novo vzniknutý exoftalmus (protrúzia) oka?</i>		
<i>Vidíte abnormálne začervenanie/opuch viečka alebo spojovky?</i>		

Vyhodnotenie:

Na očné vyšetrenie do spádovej oftalmologickej ambulancie odošlite pacienta, ak zistíte novo vzniknutý:

- akýkoľvek veľký príznak (**červený text**) s požiadavkou na vyšetrenie do 2 týždňov,
- akýkoľvek malý príznak (**modrý text**) samostatne alebo v kombinácii, s požiadavkou na vyšetrenie do 4 – 6 týždňov.

Ak bude indikovaná systémová imunosupresívna liečba, odporúčame pacienta odoslať do špecializovaného centra.


Úlohy oftalmológa:

- diagnostika alebo potvrdenie EO (tabuľky 2,3,7),
- manažment pacientov s miernou formou EO, zavedenie všeobecných opatrení a odporúčaní týkajúcich sa životného štýlu, zväženie podávania selénu p.o. 2x denne 100 µg po dobu 6 mesiacov (ďalej podľa efektu),
- odoslanie pacientov so stredne závažnou až závažnou a zrak ohrozujúcou EO do špecializovaného centra (urgencia postupu podľa schémy 1).


Úlohy špecializovaného centra

- diagnostika alebo potvrdenie EO - špecializované oftalmologické pracovisko centra pre EO (tabuľky 2,3,4,7,8,9),
- optimalizácia liečby ochorenia štítnej žľazy a cielená medikamentózna liečba EO - špecializované endokrinologické pracovisko centra pre EO (tabuľky 12,13,14, schéma 2),
- chirurgická liečba pacientov so stredne závažnou až závažnou a zrak ohrozujúcou EO - špecializované oftalmologické pracovisko centra pre EO (tabuľka 15).

Tabuľka 7

 Očné vyšetrenie u pacienta s endokrinnou orbitopatiou (upravené podľa 6)	
Oftalmologická ambulancia	
<ul style="list-style-type: none">- zhodnotenie symptómov (príznaky suchého oka, dvojité videnie, bolesť za očami, bolesť pri pohyboch očí),- korigovaná zraková ostrosť do diaľky i do blízka,- vyšetrenie predného a zadného segmentu oka vrátane vyšetrenia zreníc (o.i. vylúčenie RAPD – relatívny aferentný pupilárny defekt),- vnútroočný tlak,- postavenie očí (krycí test, Hirschbergov test), motilita očí,- vyšetrenie zorného poľa (statická perimetria),- zhodnotenie farbcitu (pri podozrení na útlak zrakového nervu),- fotodokumentácia.	
Špecializované oftalmologické centrum – doplňujúce vyšetrenia:	
<ul style="list-style-type: none">– kvantifikácia exoftalmu (Hertelova exoftalmometria),– vyšetrenia zamerané na suché oko (Schirmerov test, break-up time test),– postavenie mihalníc (meranie retrakcie mihalníc a veľkosti očnej štrbiny – lagofthalmus),– vyšetrenie a kvantifikácia latentného a manifestného strabizmu (prizmatický krycí test, Maddoxov kríž),– motilita očí (Hessovo plátno),– optická koherenčná tomografia (OCT).	

Tabuľka 8

 Zobrazovacie metódy v diagnostike endokrínnej orbitopatie (upravené podľa 6)			
Indikácie: <ul style="list-style-type: none"> - podozrenie na inú etiológiu exoftalmu než EO,¹ - pochybnosti o závažnosti alebo aktivite a teda o účelnosti systémovej imunomodulačnej liečby, - monitorovanie efektu systémovej imunomodulačnej liečby, - podozrenie na relaps (reaktiváciu) EO alebo zrak ohrozujúcu formu EO, - plánovanie chirurgického zákroku v orbite alebo operácie strabizmu. <p><i>Pokiaľ je klinický obraz jasný a rozhodnutie o liečbe je možné na jeho základe, zobrazovacie vyšetrenie nie je nevyhnutné a môže byť doplnené neskôr.</i></p>			
	Výhody	Nevýhody	Indikácia
USG okohybných svalov	<ul style="list-style-type: none"> - rýchle - lacné - dostupné - bez radiačnej záťaže - dobre zobrazí zápalovú aktivitu na okohybných svaloch 	<ul style="list-style-type: none"> - nutná skúsenosť vyšetrujúceho - zlá štandardizácia vyšetrenia - veľká interindividuálna variabilita hodnotenia - zobrazuje iba predné 2/3 orbity - náročné zobrazenie vertikálnych okohybných svalov (hlavne m. rectus inferior) - nevylúči inú etiológiu exoftalmu 	<ul style="list-style-type: none"> - zhodnotenie zápalovej aktivity okohybných svalov – rozhodnutie o indikácii imunomodulačnej liečby (aktívna EO) alebo chirurgického výkonu (inaktívna EO) - monitorovanie efektu liečby
CT (natívne) hlavy a orbít	<ul style="list-style-type: none"> - rýchle - lacné - dostupné - dobre zobrazuje kosti 	<ul style="list-style-type: none"> - radiačná záťaž - nemusí vždy odhaliť inú etiológiu 	<ul style="list-style-type: none"> - podozrenie na kompresiu optického nervu - vylúčenie inej etiológie exoftalmu - plánovanie chirurgického zákroku
MR hlavy a orbít	<ul style="list-style-type: none"> - lepšie zobrazenie mäkkých tkanív - lepšie zobrazenie aktivity na okohybných svaloch (než CT) - bez radiačnej záťaže 	<ul style="list-style-type: none"> - horšia dostupnosť - finančne nákladnejšia - čakacie lehoty - dlhší čas vyšetrenia 	<ul style="list-style-type: none"> - vylúčenie inej etiológie exoftalmu - monitorovanie ochorenia pri nedostatočnom klinickom vyšetrení a USG

¹Pri atypickom klinickom obraze, neprítomnosti protilátok TRAK a pri výrazne asymetrickom poškodení je nevyhnutné vylúčiť iné expanzie (napr. meningeóm, lymfóm orbity, zápalový pseudotumor orbity, myozitídu, karotidokavernóznou fistulu, aneurizmy, tumory CNS a iné).

USG: ultrazvuk; CT: počítačová tomografia; MR: magnetická rezonancia; TRAK: protilátky proti TSH receptoru; CNS: centrálny nervový systém

Tabuľka 9


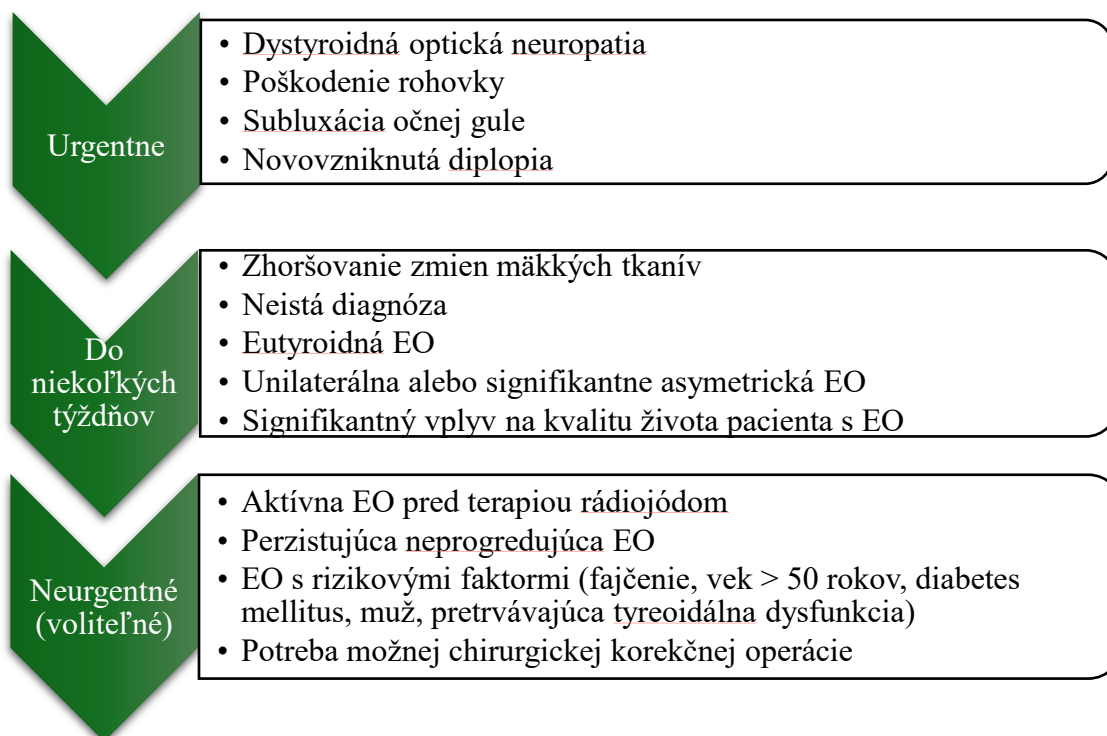

 Normatívne hodnoty šírky okohybných svalov podľa Byrne et al. 1991 (7)	
Komplex musculus rectus superior/levator palpebrae	3,9 – 6,8 mm
Musculus rectus lateralis	2,2 – 3,8 mm
Musculus rectus inferior	1,6 – 3,6 mm
Musculus rectus medialis	2,3 – 4,7 mm

Schéma 1: Odporúčania pre odoslanie pacienta do špecializovaného centra (upravené podľa 5).



Tabuľka 10

 Zoznam špecializovaných centier
Univerzitná nemocnica Bratislava Očná klinika SZU a UNB V. interná klinika LF UK a UNB
FNSP F. D. Roosevelta Banská Bystrica II. Očná klinika SZU II. Interná klinika SZU
Národný endokrinologický a diabetologický ústav n.o. v Lubochni Endokrinologické oddelenie II. Očná klinika SZU FNSP F. D. Roosevelta Banská Bystrica
Univerzitná nemocnica L. Pasteura Košice Očné oddelenie, Rastislavova 43 I. interná klinika UPJŠ LF a UNLP, Tr.SNP č.1

III. Manažment pacienta s EO

Tabuľka 11


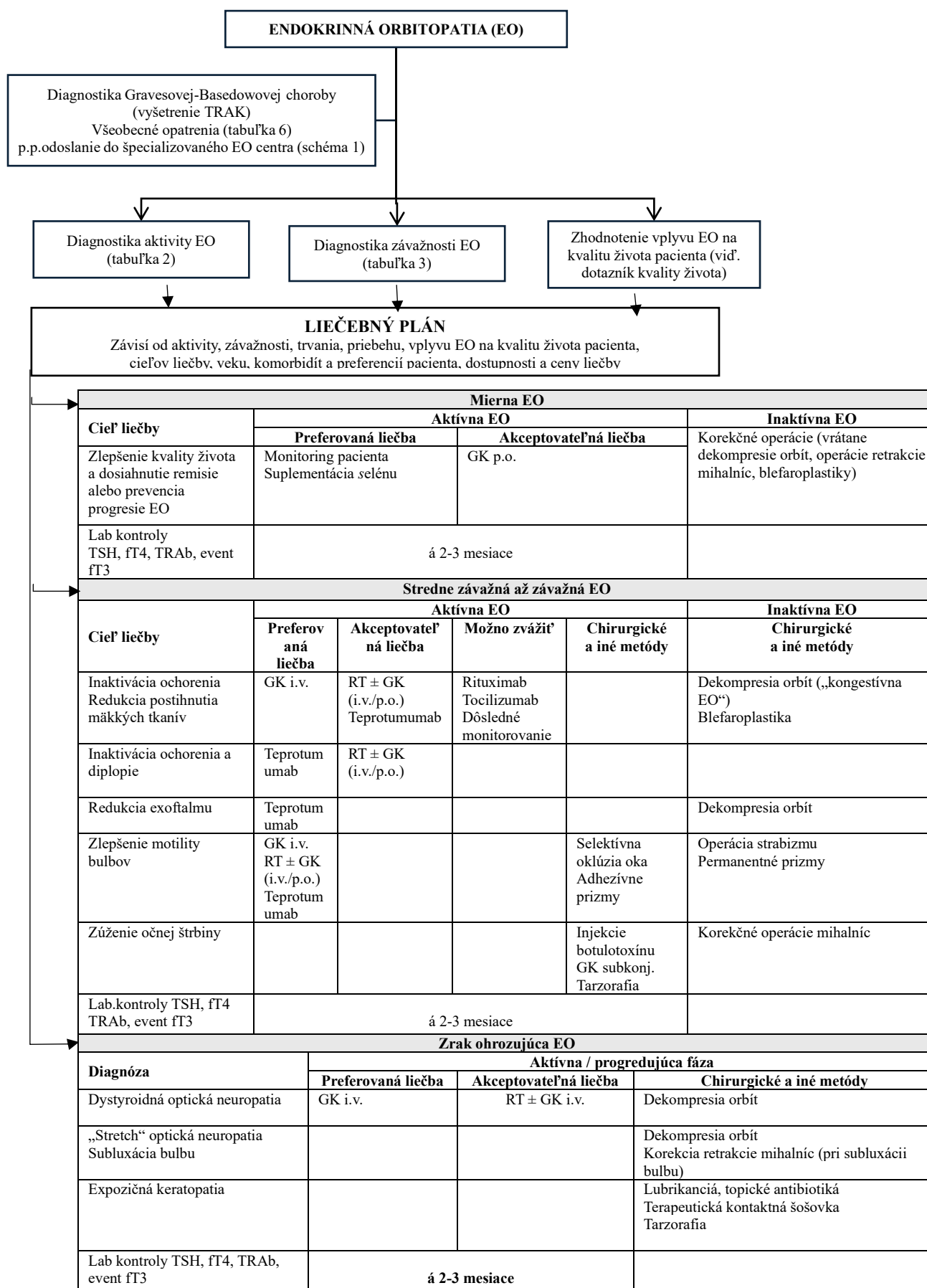
 Rizikové faktory (upravené podľa 5)	
Faktory	
Neovplyviteľné	<ul style="list-style-type: none">- vyšší vek- mužské pohlavie- genetické faktory
Ovplyviteľné	<ul style="list-style-type: none">- fajčenie- dysfunkcia štítnej žľazy- liečba rádioaktívnym jódom (RAJ)- oxidačný stres- zvýšené hladiny TRAb v sére
	Charakteristiky pacienta s vysokým rizikom
Všeobecné	<ul style="list-style-type: none">- mužské pohlavie- vek > 50 rokov- fajčenie
Anamnéza	<ul style="list-style-type: none">- nestabilná funkcia štítnej žľazy- diabetes mellitus- liečba rádiojódom za posledných 6 mesiacov- progredujúce znaky a príznaky endokrinnej orbitopatie- bolesti v orbite- diplopia
Príznaky	<ul style="list-style-type: none">- viditeľné znaky zápalu mäkkých tkanív oka- lagoftalmus- porucha motility


Schéma 2: Manažment pacienta s EO (upravené podľa 5)




EO – endokrinná orbitopatia; GK – glukokortikoidy; RT – rádioterapia

IV. Liečba endokrinnnej orbitopatie

Tabuľka 12

	Odporúčania pre podávanie glukokortikoidov pri EO (upravené podľa 5)
Intravenózne pulzné dávkovanie:	
<ul style="list-style-type: none">- pri stredne závažnej až závažnej EO modifikácia s ohľadom na závažnosť EO a komorbidity:<ul style="list-style-type: none">• základná schéma: metylprednisolón 6x 0,5 g + 6x 0,25 g (kumulatívna dávka 4,5 g)• vyššie dávky: metylprednisolón 6x 0,75 g + 6x 0,5 g (kumulatívna dávka 7,5 g)• alternatívne:<ul style="list-style-type: none">○ metylprednizolón 1.mesiac 1 g i.v. D1,2,3 (následne 1 mesiac prednizón 20 mg p.o.)2.mesiac 0,5-1 g i.v. D1,2,3 (následne 1 mesiac prednizón 10 mg p.o.)3.mesiac 0,5 g i.v. D1,2,3 ((následne 1 mesiac prednizón 5 mg p.o.)4.mesiac kontrola u oftalmológa, p.p. 4.pulz 0,5 g i.v. D1,2,3- pri zrak ohrozujúcej EO 1 g i.v. metylprednizolónu 3 dni po sebe- Vyšetrenia pred začatím a počas liečby:- krvný obraz (5 parametrov s difer.rozpočtom), krvný tlak, pulz, pečenevé testy (AST, ALT, GMT, ALP) a glykémia nalačno pred a 1x za 2 týždne počas liečby,- priebežné laboratórne monitorovanie – zahŕňa stanovenie TSH, FT4, resp aj FT3, pečenevých testov, glykémie, lipidogramu a podľa klinickej potreby aj elektrolytov a zápalových markerov- zhodnotenie anamnézy kardiovaskulárnych chorôb, diabetu, hepatálnych ochorení, tromboembolickej choroby, vredov žalúdka a duodena, osteoporózy, psychiatrických ochorení a glaukómu (zvážiť pomer „riziko vs. benefit“).- Absolútne kontraindikácie: nedávna vírusová hepatitída, závažná hepatálna dysfunkcia, závažné kardiovaskulárne alebo psychiatrické ochorenie.- Neprekračovať kumulatívnu dávku 8 g metylprednizolónu i.v. na 1 cyklus.- Rýchlosť infúzie: 1 – 2 hodiny.<ul style="list-style-type: none">• Počas liečby podávať suplementáciu draslíka a vitamínu D (800 – 1200 IU denne), prevencia tromboembolických príhod.- Inhibitory protónovej pumpy zvážiť u rizikových pacientov.	
Perorálne podanie GK:	
<ul style="list-style-type: none">- Nie je evidence based, ale ak nie je možná i.v. GK pulzná terapia (negatívny postoj pacienta k parenterálnej liečbe, insuficientný žilový prístup), tak sa odporúča 1mg/kg telesnej hmotnosti prednizónu/prednizolónu a postupne znižovať o 5 – 10 mg/týždeň až do vysadenia (po dobu 4 – 6 mesiacov). Účinnjšie je kombinovať ich s externou rádioterapiou alebo liečbou 2. línie (cyklosporinom/azatioprinom).- Ak sa podávajú medzi pulzy p.o. GK v dávke ≥ 20 mg prednizónu denne dlhšie ako mesiac, potom v prítomnosti iného imunosupresívneho faktora zvážiť prevenciu infekcie (trimetoprim/sulfametoxazol 80/400 mg 1x denne alebo 160/800 mg 3x týždenne).- Pri p.o. prednizóne v dávke ≥ 5mg denne dlhšie ako 3 mesiace vyšetriť kostnú denzitu, event. kostné markery a liečiť prípadnú osteoporózu/osteopéniu.	
Lokálne (parabulbárne/subkonjunktíválne) podanie GK:	
<ul style="list-style-type: none">- redukcia diplopie a šírky extraokulárnych svalov po parabulbárnom podaní triamcinolón acetátu v jednej randomizovanej štúdií (10),- redukcia opuchu a retrakcie mihalníc po subkonjunktíválnom podaní triamcinolón acetátu (20mg 1x týždenne) v jednej prospektívnej randomizovanej štúdií (11),- zvážiť len u pacientov, u ktorých je kontraindikáciu ku systémovému podávaniu GK,- vysoké riziko NÚ: elevácia vnútroočného tlaku, retrobulbárna hemorágia, progresia orbitálnej lipomatózy .	


Tabuľka 13

	Terapeutické možnosti endokrinatej orbitopatie (upravené podľa 5)
Perorálne GK v kombinácii s cyklosporínom/azatioprinom	
Externá rádioterapia v kombinácii s perorálnymi/intravenóznymi GK	
<p>Teprotumumab (antagonista IGF-1 receptora)</p> <ul style="list-style-type: none"> - aktuálne jediná schválená cieleňá liečba EO - účinnosť a bezpečnosť teprotumumabu sa hodnotila u 287 pacientov s EO v štyroch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebo kontrolovaných klinických štúdiách. U pacientov s aktívnou formou bolo viac ako 80% pacientov reagujúcich na liečbu exoftalmu a cca u 60 % pacientov došlo k zlepšeniu CAS v 24. týždni, čo pacienti hodnotili ako významné zlepšenie kvality života [14, 15, 16] - nevýhody: nedostatok údajov o dlhodobej účinnosti, bezpečnosti v porovnaní s i.v. GK, obmedzená dostupnosť - najčastejšie NÚ: svalové kŕče, nauzea, alopecia, hnačka, únava, bolesti hlavy, poruchy sluchu (potreba 4 kontrolných audiometrií u každého pacienta), hyperglykémia - dávkovanie: každé 3 týždne 1 dávka (celkovo 8 dávok i.v.), iniciálna dávka 10 mg/kg, ďalších 7 dávok 20 mg/kg - kontraindikácie: precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok, tehotenstvo 	
<p>Rituximab (anti-CD20)</p> <ul style="list-style-type: none"> - off label, podanie možné iba po schválení MZ SR - randomizované kontrolované nezaslepené štúdie: <ul style="list-style-type: none"> • väčší pokles CAS, zlepšenie motility očí a zlepšenie kvality života po rituximabe (N=31) oproti GK [17] • rituximab nebol účinnejší oproti placebo a u dvoch pacientov vyvinula po rituximabe DON [18] - kazuistiky a menšie štúdie ukázali zlepšenie aj zhoršenie príznakov EO príp. rozvoj DON aj po malej dávke - ovplyvňuje najmä aktivitu ochorenia – najúčinnejší u pacientov s krátkym trvaním EO, u mladších pacientov a pri nižšom titre protilátok TRAK - nevýhody: sporný efekt na závažnosť EO - najčastejšie NÚ: „infúzna reakcia“ (horúčka, zimnica, stuhnutosť) u 10 – 30 % pacientov väčšinou po prvej aplikácii (jej intenzita pri opakovanej liečbe klesá), infekcie (pri krátkodobom podaní menších dávok je riziko nižšie než z hematologických a reumatologických indikácií) - dávkovanie: <ul style="list-style-type: none"> • jednorazové podanie: 500 mg i.v. alebo 100 mg i.v. • krátkodobé opakované podávanie: 100 mg i.v. 2-4x a' 1-2 týždne; 1000 mg i.v. 2x a' 2 týždne • ev. schéma: 100 mg i.v. a' dva týždne 4x (t.j.kumulatívna dávka 400 mg) • premedikácia: paracetamol 1000 mg p.o., bisulepin 1 mg i.v., hydrokortizón 100 mg i.v. (event. methylprednizolón 125 mg i.v.) - kontraindikácie: DON, alergia, aktívna infekcia, útlm imunitného systému, srdcové zlyhávanie (NYHA IV) alebo iné závažné nekompenzované kardiálne ochorenie 	
<p>Mykofenolát mofetil (ev.mykofenolát sodný)</p> <ul style="list-style-type: none"> - off label, podanie možné iba po schválení MZ SR - podľa EUGOGO je mykofenolát sodný p.o. (v dávke 0,72g/deň po dobu 24 týždňov) ako liečba 1. línie spolu s i.v. pulzami metylprednizolónu (v kumulatívnej dávke 4,5 g i.v.) - lepšia terapeutická odpoveď po 24 týždňoch pri kombinácii mykofenolátu sodného s GK v porovnaní s monoterapiou GK v 1 randomizovanej kontrolovanej štúdii na 164 pacientoch [11] 	

<ul style="list-style-type: none"> - mykofenolát mofetil spôsobil väčší pokles CAS a menej nežiaducich účinkov v porovnaní s monoterapiou GK v jednej randomizovanej kontrolovanej štúdií na 174 pacientoch [10] - nevýhody: pomalší nástup účinku - najčastejšie NÚ: hepatopatia, útlm kostnej drene, infekcie (v dávkach podávaných v pri EO sa vyskytli vzácne a menej často v porovnaní s GK) - dávkovanie: mykofenolát mofetil 500 mg 2x denne p.o. 6 mesiacov, preferenčne v kombinácii s i.v. metyprednisolonom (6x 0,5 g + 6x 0,25 g, t.j. kumulatívna dávka 4,5 g) - kontraindikácie: tehotenstvo
<p>Tocilizumab (anti IL-6)</p> <ul style="list-style-type: none"> - off label, podanie možné iba po schválení MZ SR - väčšia redukcia CAS v porovnaní s placebom po 16 týždňoch v jednej randomizovanej štúdií [19] - nevýhody: chýbajú dáta z veľkých randomizovaných štúdií - dávkovanie: 162 mg s.c. / 1x týždenne do zlepšenia, po zlepšení a' 14 dní a podľa očného nálezu ukončenie liečby - najčastejšie NÚ: riziko infekcií, bolesti hlavy
<p>Cyklosporín</p> <ul style="list-style-type: none"> - off label, podanie možné iba po schválení MZ SR - lepšia efektívnosť v kombinácii s p.o. prednizónom v porovnaní s monoterapiou prednizónom v dvoch randomizovaných nezaslepených štúdiách [12, 13] - nevýhody: nutnosť dlhodobého podávania, monitorovania hladín a úprava dávok - najčastejšie NÚ: hepatálna a renálna toxicita, hyperplázia ďasien (na dávke závislé); zvýšenie krvného tlaku, infekcie - dávkovanie: do 5 mg/kg/deň za monitorovania hladín (odporúčané terapeutické rozmedzie 100-200 µg/l) - kontraindikácie: alergia, kombinácia s prípravkami s ľubovníkom bodkovaným, kombinácia s látkami, ktoré sú substrátmi efluxného transportného systému P-glykoproteínu alebo transportných proteínov organických aniónov (OATP), napríklad bosentan, dabigatran-etexilát a aliskirén
<p>Iné imunomodulátory</p> <ul style="list-style-type: none"> - i.v. imunoglobulíny: 1g/kg telesnej hmotnosti i.v. Ig malo rovnakú efektívnosť, ale lepšiu toleranciu než p.o. prednizón (18), nevýhoda: vysoká cena, potenciálny prenos infekcie - analógy somatostatínu, ciamexone, anti-TNFα: nie sú relevantné klinické štúdie, ktoré by preukázali význam v liečbe EO

EUGOGO: Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy on management of GO; GK: glukokortikoidy; CAS: skóre klinickej aktivity; DON: dystyroidná optická neuropatia; NÚ: nežiaduce účinky

Tabuľka 14

	<p>Rádioterapia pri endokrinnnej orbitopatii (upravené podľa 4)</p>
<ul style="list-style-type: none"> - Dobrý efekt u stredne závažnej až závažnej aktívnej EO na zlepšenie diplopie a motility bulbov [21,22]. - Kombinácia rádioterapie a i.v. GK bola efektívnejšia než každá z terapií samostatne na zlepšenie motility bulbov a závažnosti EO [21], randomizované štúdie, ale nie sú k dispozícii [24]. - Frakcionovaný režim: kumulatívna dávka 20 Gy/orbitu počas 2 týždňov [23] alebo 1 Gy/týždeň počas 20 týždňov [26]. - Kontraindikácie: <ul style="list-style-type: none"> • pri zrak ohrozujúcej EO z dôvodu dlhšieho nástupu účinku, • gravidita a dojčenie, • relatívne: diabetická/hypertenzná retinopatia, vek < 35 rokov (karcinogénny efekt). 	

Tabuľka 15

 Chirurgické výkony v liečbe endokrínnej orbitopatie (upravené podľa 6)			
Načasovanie	Typ	Indikácie	Kompetencia
A) Urgentné	Transnazálna endoskopická dekompresia orbít	Porucha centrálného a/alebo periférneho videnia v dôsledku pretlaku v orbite, ktorá nereagovala na terapiu i.v. glukokortikoidmi.	ORL pracovisko
	Tarzorafia	Lagoftalmus a poškodenie rohovky pri maximálnej konzervatívnej liečbe.	Špecializované oftalmochirurgické centrum
	Transplantácia amnionovej membrány	Defekty rohovky nereagujúce na konzervatívnu liečbu.	Špecializované oftalmochirurgické centrum
B) Neurgentné (minimálne pol roka, často aj oveľa viac, po úplnej stabilizácii choroby a autoimunitného procesu)	Operácia strabizmu	Stabilizovaná diplopia pri pohľade priamo a pri pohľade nadol a obťažujúce kompenzačné postavenie hlavy. Diplopia v ostatných pohľadových smeroch je relatívnou indikáciou (individuálne zváženie).	Špecializované oftalmochirurgické centrum
	Tenotómia zdvíhača hornej mihalnice a/alebo analogický výkon na dolnej mihalnici	Retrakcia mihalníc, ktorá spôsobuje lagoftalmus a vysychanie povrchu oka.	Špecializované oftalmochirurgické centrum
	Vonkajšia tarzorafia	Absolútne indikácie: - spontánna subluxácia/luxácia bulbu. Relatívne indikácie: - lagoftalmus, závažná expozícia rohovky.	Špecializované oftalmochirurgické centrum
	Blefaroplastika	Pretrvávajúce chronické edémy mihalníc po úplnej stabilizácii choroby.	Špecializované oftalmochirurgické centrum Plastická chirurgia
	Kozmetická dekompresia	Protrúzia bulbov (výnimočne pri zlyhaní ostatných možností liečby). Riziko iatrogénnej diplopie.	

Prognóza

Prognóza EO je veľmi variabilná a závisí od aktivity a závažnosti ochorenia, ako aj od včasnosti a adekvátnosti liečby. U väčšiny pacientov sa po stabilizácii funkcie štítnej žľazy a cielej terapii dosiahne čiastočná alebo úplná remisia očných prejavov. U menšej časti pacientov však pretrvávajú

trvalé následky, ako je exoftalmus, diplopia alebo zmeny vzhľadu, ktoré si môžu vyžadovať chirurgickú korekciu. Prognózu nepriaznivo ovplyvňuje fajčenie, dlhodobá neliečená hypertyreóza a oneskorené zahájenie liečby. Včasná diagnostika, interdisciplinárny prístup a individualizovaný manažment tak predstavujú základ úspešnej liečby a zlepšenia dlhodobej kvality života pacientov.

Stanovisko odborníkov (posudková činnosť, revízna činnosť, PSZ a pod.)

Z posudkového hľadiska sa endokrinná orbitopatia posudzuje na účely invalidity podľa závažnosti postihnutia zrakových funkcií s vplyvom na celkovú výkonnosť organizmu. Miera poklesu schopnosti vykonávať zárobkovú činnosť sa určí podľa Prílohy č. 4 k zákonu č. 461/2003 Z. z. o sociálnom poistení v znení neskorších predpisov, v ktorej sú choroby oka uvedené v Kapitole VII - choroby zmyslových orgánov, Oddiel A - Zrak. Posudkový lekár sa pri posudzovaní očných chorôb na účely invalidity zaoberá aj charakterom vykonávanej práce pacienta, náročnosťou na zrak a povahou pracovného prostredia.

Doplňkové otázky manažmentu pacienta a zúčastnených strán

Pacient (alebo jeho zákonný zástupca) podpisuje informovaný súhlas v súlade s § 6 zákona č. 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s jej poskytovaním a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov. Týmto pacient vyjadrí svoj súhlas s aktuálne aj v budúcnosti realizovanými diagnostickými aj liečebnými postupmi.

Odporúčania pre ďalší audit a revíziu štandardného postupu

Prvý audit a revízia tohto štandardného postupu do roka a následne každých 5 rokov resp. pri známom novom vedeckom dôkaze o efektívnejšom manažmente diagnostiky alebo liečby, a tak skoro ako je možnosť zavedenia tohto postupu do zdravotného systému v Slovenskej republike.

Literatúra

1. Kahaly GJ. Management of Graves thyroidal and extrathyroidal disease: an update. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2020 105 3704–3720. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa646>
2. Perros P, Zarkovic M, Azzolini C, Ayvaz G, Baldeschi L, Bartalena L, Boschi A, Bourmaud C, Brix TH, Covelli D et al. PREGO (presentation of Graves' orbitopathy) study: changes in referral patterns to European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) centres over the period from 2000 to 2012. *British Journal of Ophthalmology* 2015 99 1531–1535. (<https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-306733>)
3. Bartalena L, Piantanida E, Gallo D, Lai A & Tanda ML. Epidemiology, natural history, risk factors, and prevention of Graves' orbitopathy. *Frontiers in Endocrinology* 2020 11 615993. (<https://doi.org/10.3389/fendo.2020.615993>)
4. Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, Dayan CM, Eckstein A, Marcocci C, Marinò M, Vaidya B, Wiersinga WM; EUGOGO †. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol.* 2021 Aug 27;185(4):G43-G67
5. Burch HB, Perros P, Bednarczuk T, Cooper DS, Dolman PJ, Leung AM, Mombaerts I, Salvi M, Stan MN. Management of thyroid eye disease: a Consensus Statement by the American Thyroid Association and the European Thyroid Association. *Eur Thyroid J.* 2022 Dec 8;11(6):e220189. doi: 10.1530/ETJ-22-0189. PMID: 36479875; PMCID: PMC9727317.
6. Jiskra J, Gabalec F, Diblík P a kol. Doporučený postup pro diagnostiku a léčbu endokrinní orbitopatie – novelizace 3/2022. Česká endokrinologická společnost, 2022. Dostupné na: www.endokrinologie.cz/cs/doporuceny-postup-pro-diagnostiku-a-lecibu-endokrinni-orbitopatie
7. Byrne SF, Gendron EK, Glaser JS, Feuer W, Atta H. Diameter of normal extraocular recti muscles with echography. *Am J Ophthalmol.* 1991 Dec 15;112(6):706-13. doi: 10.1016/s0002-9394(14)77279-4. PMID: 1957908.
8. Ebner R, Devoto MH, Weil D, Bordaberry M, Mir C, Martinez H, Bonelli L & Niepomniszcze H. Treatment of thyroid associated ophthalmopathy with periocular injections of triamcinolone. *British Journal of Ophthalmology* 2004 88 1380–1386. (<https://doi.org/10.1136/bjo.2004.046193>)
9. Lee SJ, Rim TH, Jang SY, Kim CY, Shin DY, Lee EJ, Lee SY & Yoon JS. Treatment of upper eyelid retraction related to thyroid-associated ophthalmopathy using subconjunctival triamcinolone injections. *Guidelines for medical management of GO 185:4 G64 Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2013 251 261–270. (<https://doi.org/10.1007/s00417-012-2153-y>)
10. Ye X, Bo X, Hu X, Cui H, Lu B, Shao J, Wang J. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil in patients with active moderate-to-severe Graves' orbitopathy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017 Feb;86(2):247-255.
11. Kahaly GJ, Riedl M, König J, Pitz S, Ponto K, Diana T, Kampmann E, Kolbe E, Eckstein A, Moeller LC, Führer D, Salvi M, Curro N, Campi I, Covelli D, Leo M, Marinò M, Menconi F, Marcocci C, Bartalena L, Perros P, Wiersinga WM; European Group on Graves'

- Orbitopathy (EUGOGO). Mycophenolate plus methylprednisolone versus methylprednisolone alone in active, moderate-to-severe Graves' orbitopathy (MINGO): a randomised, observer-masked, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Apr; 6(4):287-298.
12. Kahaly G, Schrezenmeier J, Krause U, Schweikert B, Meuer S, Müller W, Dennebaum R & Beyer J. Cyclosporin and prednisone v. prednisone in treatment of Graves' ophthalmopathy: a controlled, randomized and prospective study. *European Journal of Clinical Investigation* 1986 16 415–422. (<https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.1986.tb01016.x>)
 13. Prummel MF, Mourits MP, Berghout A, Krenning EP, van der Gaag R, Koornneef L & Wiersinga WM. Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy. *New England Journal of Medicine* 1989 321 1353–1359. (<https://doi.org/10.1056/NEJM198911163212002>)
 14. Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, Fleming JC, Dailey RA, Tang RA, Harris GJ, Antonelli A, Salvi M, Goldberg RA et al. Teprotumumab for thyroid-associated ophthalmopathy. *New England Journal of Medicine* 2017 376 1748–1761. (<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614949>)
 15. Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A, Sile S, Thompson EHZ, Perdok R, Fleming JC, Fowler BT, Marcocci C, Marino M et al. Teprotumumab for the treatment of active thyroid eye disease. *New England Journal of Medicine* 2020 382 341–352. (<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910434>)
 16. Douglas RS, Couch S, Wester ST, Fowler BT, Liu CY, Subramanian PS, Tang R, Nguyen QT, Maamari RN, Ugradar S, Hsu K, Karon M, Stan MN. Efficacy and Safety of Teprotumumab in Patients With Thyroid Eye Disease of Long Duration and Low Disease Activity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023 Dec 21;109(1):25-35. doi: 10.1210/clinem/dgad637. PMID: 37925673; PMCID: PMC10735297.
 17. Salvi M, Vannucchi G, Curro N, Campi I, Covelli D, Dazzi D, Simonetta S, Guastella C, Pignataro L, Avignone S, Beck-Peccoz P. Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with active moderate to severe Graves' orbitopathy: a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(2):422-431.
 18. Stan MN, Garrity JA, Carranza Leon BG, Prabin T, Bradley EA, Bahn RS. Randomized controlled trial of rituximab in patients with Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(2):432-441.
 19. Perez-Moreiras JV, Gomez-Reino JJ, Maneiro JR, Perez-Pampin E, Romo Lopez A, Rodriguez Alvarez FM, Castillo Laguarda JM, Del Estad Cabello A, Gessa Sorroche M, Espana Gregori E et al. Efficacy of tocilizumab in patients with moderate-to-severe corticosteroid resistant Graves orbitopathy: a randomized clinical trial. *American Journal of Ophthalmology* 2018 195 181–190. (<https://doi.org/10.1016/j.ajo.2018.07.038>)
 20. Kahaly G, Pitz S, Müller-Forell W & Hommel G. Randomized trial of intravenous immunoglobulins versus prednisolone in Graves' Guidelines for medical management of GO 185:4 G66 ophthalmopathy. *Clinical and Experimental Immunology* 1996 106 197–202. (<https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.1996.d01-854.x>)
 21. Mourits MP, van Kempen-Harteveld ML, Garcia MB, Koppeschaar HP, Tick L & Terwee CB. Radiotherapy for Graves' orbitopathy: randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2000 355 1505–1509. ([https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02165-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02165-6))
 22. Prummel MF, Terwee CB, Gerding MN, Baldeschi L, Mourits MP, Blank L, Dekker FW & Wiersinga WM. A randomized controlled trial of orbital radiotherapy versus sham irradiation in patients with mild Graves' ophthalmopathy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004 89 15–20. (<https://doi.org/10.1210/jc.2003-030809>)
 23. Marcocci C, Bartalena L, Bogazzi F, Bruno-Bossio G, Lepri A & Pinchera A. Orbital radiotherapy combined with high dose systemic glucocorticoids for Graves' ophthalmopathy is more effective than radiotherapy alone: results of a prospective randomized study. *Journal of Endocrinological Investigation* 1991 14 853–860. (<https://doi.org/10.1007/BF03347943>)
 24. Oeverhaus M, Witteler T, Lax H, Esser J, Fuhrer D & Eckstein A. Combination therapy of intravenous steroids and orbital irradiation is more effective than intravenous steroids alone in patients with Graves' orbitopathy. *Hormone and Metabolic Research* 2017 49 739–747. (<https://doi.org/10.1055/s-0043-116945>)
 25. Tanda ML & Bartalena L. Efficacy and safety of orbital radiotherapy for Graves' orbitopathy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012 97 3857–3865. (<https://doi.org/10.1210/jc.2012-2758>)
 26. Kahaly GJ, Rösler HP, Pitz S & Hommel G. Low- versus high-dose radiotherapy for Graves' ophthalmopathy: a randomized, single blind trial. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000 85 102–108. (<https://doi.org/10.1210/jcem.85.1.6257>)
 27. Werner SC Modification of the classification of the eye changes of Graves' disease." *Am J Ophthalmol.* 1977 May;83(5):7257 [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(81\)34998-7](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(81)34998-7)
 28. Endokrinní orbitopatie - informační materiál pro endokrinology, dostupné na <https://www.endokrinologie.cz/cs/endokrinni-orbitopatie-informacni-material-pro-endokrinology>
 29. Chou YT, Lai CC, et al. Statin use and risk of Graves' orbitopathy. [Internet]. Available from: <https://doi.org/>

Poznámka:

Ak klinický stav a osobitné okolnosti vyžadujú iný prístup k prevencii, diagnostike alebo liečbe ako uvádza tento štandardný postup, je možný aj alternatívny postup, ak sa vezmú do úvahy ďalšie vyšetrenia, komorbidity alebo liečba, teda prístup založený na dôkazoch alebo na základe klinickej konzultácie alebo klinického konzília.

Takýto klinický postup má byť jasne zaznamenaný v zdravotnej dokumentácii pacienta.

Účinnosť

Tento štandardný postup nadobúda účinnosť od 1. januára 2026.

Kamil Šaško
minister zdravotníctva