



การศึกษาบทบาทของผลการใช้ยาการรักษาแบบมุ่งเป้าในการรักษา ภาวะตาโปนในโรคไทรอยด์

ณัฏฐา จอพิศาล พ.บ., ว.ว. (จักษุวิทยา)^{1*}

¹ ภาควิชาจักษุวิทยา คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช กรุงเทพมหานคร ประเทศไทย

* ผู้ติดต่อ, อีเมล: nathachongpison@gmail.com

Vajira Med J. 2018; 62(3): 223-34

<http://dx.doi.org/10.14456/vmj.2018.16>

บทคัดย่อ

ภาวะตาโปนในโรคไทรอยด์เป็นกลุ่มโรค autoimmune inflammatory disorder ที่มีผลกระทบกับปริมาณของกล้ามเนื้อและไขมันในเบ้าตา แม้ว่าในปัจจุบันยังไม่ทราบถึงกระบวนการการเกิดโรคอย่างแน่ชัด และการรักษาภาวะนี้ยังใช้ยากลุ่มสเตียรอยด์เป็นหลัก แต่การทดลองใหม่ ๆ ได้ให้ข้อมูลเกี่ยวกับกระบวนการการเกิดโรคมามากพอที่จะนำมาคิดค้นยาอื่นที่อาจมีบทบาทในการรักษาโรค จุดประสงค์ของยากลุ่มใหม่คือการหยุดยั้งขั้นตอนในกระบวนการต่าง ๆ ในการเกิดโรค มิใช่เพียงแต่ควบคุมการอักเสบ กลุ่มยาใหม่ที่จะกล่าวถึงจะมีบทบาทยับยั้งในตำแหน่งต่าง ๆ ของกลไกการเกิดโรคได้แก่ TSH receptor (TSH-R), IGF-1 receptor (IGF-1R), and platelet-derived growth factor (PDGF) receptor, somatostatin receptor, B cell (CD20), T cells (CD3, CTLA4) และ cytokines (tumor necrosis factor- α , interleukin-1, and interleukin-6)



A review of recent possible targeting therapies on active, moderate to severe thyroid eye disease

Natha Chongpison MD^{1*}

¹ Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine Vajira Hospital, Navamindradhiraj University. Bangkok, Thailand

* Corresponding author, e-mail address: nathachongpison@gmail.com

Vajira Med J. 2018; 62(3): 223-34

<http://dx.doi.org/10.14456/vmj.2018.16>

Abstract

Thyroid eye disease (TED) is an autoimmune inflammatory disorder affecting the orbital tissue of which orbital fibroblast is the main target cell. Although the pathogenesis of TED is not fully understood, and corticosteroids are a standard treatment of active, moderate to severe TED, improved knowledge of TED pathogenesis has opened the way for other targeted therapies. The purpose for targeted therapy is to modify the course of TED and not just control the inflammation. The possible targets for future therapy are TSH receptor (TSH-R), IGF-1 receptor (IGF-1R), and platelet-derived growth factor (PDGF) receptor, somatostatin receptor, B cell (CD20), T cell (CD3, CTLA4) and cytokines (tumor necrosis factor- α , interleukin-1, and interleukin-6).

Keywords: Thyroid eye disease, target therapy

บทนำ

ภาวะตาโปนในโรคไทรอยด์ หรือ thyroid eye disease (TED) เป็นโรคภูมิคุ้มกันตนเอง พบได้บ่อยในผู้ป่วยไทรอยด์ฮอร์โมนสูง (Graves' disease) ร้อยละ 90 แต่ยังสามารถพบได้ในผู้ป่วยไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ (ร้อยละ 5)¹ หรือฮอร์โมนปกติ (ร้อยละ 5)² ในกลุ่มผู้ป่วย Graves' disease พบอุบัติการณ์ของคนไข้ TED ที่อยู่ในภาวะโรคสงบและระดับความรุนแรงอ่อน (mild, not active) ร้อยละ 20 ในภาวะโรคกำเริบและความรุนแรงโรคที่ระดับความรุนแรงระดับกลางถึงสูง (active, moderate to severe TED) พบได้ร้อยละ 5.8 ส่วนผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะรุนแรงมาก (severe TED) เช่นมี dysthyroid optic neuropathy มี ร้อยละ 0.3 ของผู้ป่วย Graves' disease³

ในปัจจุบันแม้ว่ายังไม่ทราบกระบวนการเกิดตาโปนในผู้ป่วยไทรอยด์อย่างสมบูรณ์ แต่ก็มีข้อมูลมากพอที่จะทำให้ทราบถึงกลไกต่าง ๆ มากขึ้น พบว่าการเกิดการเปลี่ยนแปลงที่เบ้าตาของผู้ป่วยที่เป็นไทรอยด์นั้นเกิดจากหลายส่วนประกอบกัน มีการสร้างไขมันเพิ่ม (adipogenesis) การสร้างและสะสมของ glycosaminoglycan (GAG) โดยเฉพาะ hyaluronan (HA) ในเบ้าตา ความบวมน้ำ (interstitial edema) และการหนาตัวของกล้ามเนื้อตาซึ่งเกิดจากการสะสมของ GAG ในกล้ามเนื้อตา รวมทั้งการมีการแทรกซึมของ lymphocyte และ fibrosis⁴

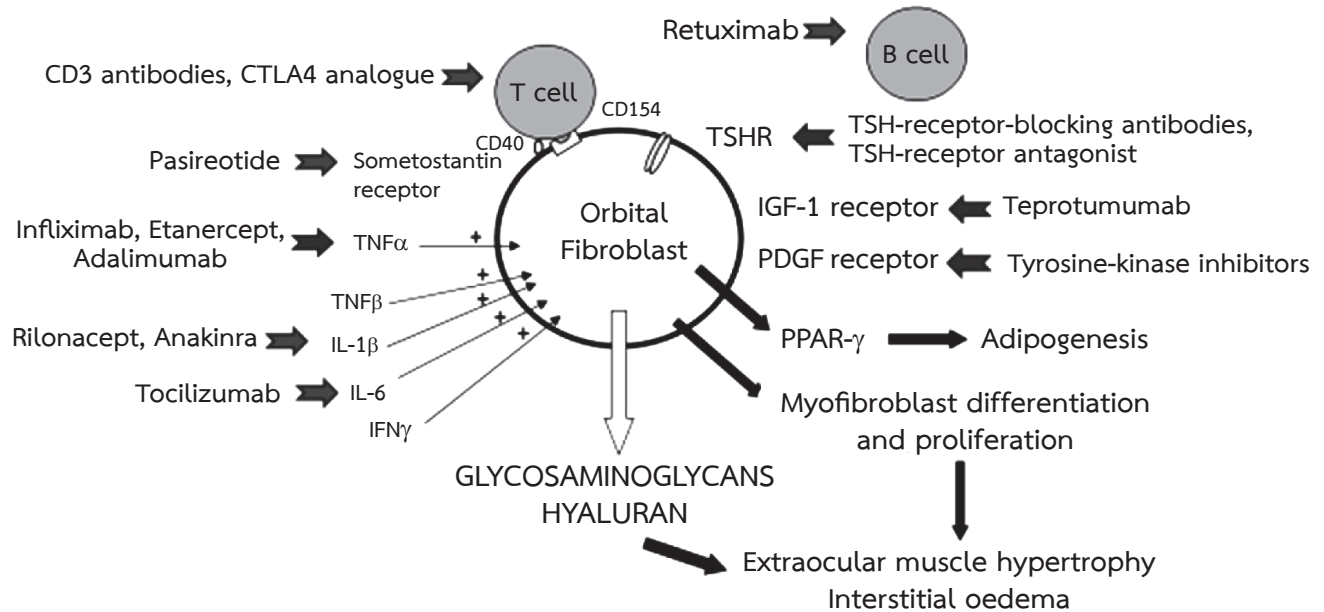
TED เกิดขึ้นในโรคไทรอยด์ที่เป็น autoimmune thyroid disease โดยเกิด autoantibodies มาเกาะกับ thyroid stimulating hormone receptor (TSHR) ซึ่งพบได้ในต่อมไทรอยด์และในเบ้าตา โดย orbital fibroblast เป็นเซลล์เป้าหมายของกระบวนการนี้⁵ orbital fibroblast เป็นตัวสร้าง GAG และยังสามารถเปลี่ยนตัวไปเป็นเซลล์กล้ามเนื้อ (myofibroblast) และเซลล์ไขมัน (adipocytes)⁶ พบว่ามี autoimmunity ต่อ thyrotropin receptor (TSHR) และ insulin growth factor-1 receptor (IGF-1R)

บน orbital fibroblast ซึ่งมีบทบาทในกระบวนการกระตุ้น orbital fibroblast และต่อมายังพบ platelet derived growth factor receptors (PDGF receptors) บน orbital fibroblast เมื่อโดนกระตุ้นจะมีการสร้าง hyaluronan และ cytokine เพิ่มขึ้น รวมทั้งกระตุ้นการ expression TSHR⁷ นอกจากนั้น orbital fibroblast สามารถถูกกระตุ้นได้จากทางอื่น โดย B cells ซึ่งทำหน้าที่เป็น antigen presenting cells สร้าง cytokines ต่าง ๆ (tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), interleukin-1 (IL-1), และ interleukin-6 (IL-6)) กระตุ้น T cells ซึ่ง T cells ที่มีบทบาทมากคือ CD4+ ทำให้ T cells เปลี่ยนแปลงตัวเป็น cytotoxic T cells และ helper T cells (Th1 และ Th2) โดย T cells เหล่านี้จะผลิต cytokines TNF- α , IL-1 β และ IL-6 มีผลกระตุ้น orbital fibroblast ให้ผลิต GAG มากขึ้น^{4,8} นอกจากนั้นยังพบ somatostatin receptor subtype ใน orbital fibroblast และ lymphocyte ในผู้ป่วย TED ด้วย⁹ ส่วนการสร้างเซลล์ไขมัน (adipogenesis) นั้นพบ peroxisome proliferator activated receptor-gamma (PPAR- γ) เป็น adipogenic factor สำคัญ¹⁰

การศึกษาเกี่ยวกับกระบวนการเกิดภาวะตาโปนในโรคไทรอยด์ที่มากขึ้น นำมาสู่การคิดค้นยาที่มำหยุดยั้งกระบวนการเกิดภาวะตาโปนในขั้นตอนต่าง ๆ¹¹ ดังแสดงในรูปที่ 1 รายงานฉบับนี้จะกล่าวถึงการรักษาภาวะตาโปนในไทรอยด์ในปัจจุบันอย่างสรุปและจะเน้นถึงการรักษาโดยใช้ยา รักษาแบบมุ่งเป้าในการรักษาภาวะตาโปนในโรคไทรอยด์ในระยะ active, moderate to severe TED เป็นสำคัญ

การรักษาภาวะตาโปนในโรคไทรอยด์

ในผู้ป่วยทุกรายที่มีภาวะตาโปนจากไทรอยด์จำเป็นต้องได้รับการรักษาควบคุมฮอร์โมนไทรอยด์ให้อยู่ในระดับปกติ ถ้าผู้ป่วยสูบบุหรี่ควรได้รับคำแนะนำในการเลิกบุหรี่ และได้รับการตรวจติดตามอาการและส่งต่อให้ผู้เชี่ยวชาญอย่างเหมาะสม¹²



รูปที่ 1: พยาธิกำเนิดของ Thyroid eye disease รวมทั้ง targeting drug

รูปโดย พ.ญ. ณัฏฐา จงพิศาล

CD3 = Cluster of differentiation 3, CTLA4 = Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CD154 = Cluster of differentiation 154, CD40 = Cluster of differentiation 40, TNF α = Tumor necrotic factor alpha, TGF β = Transforming growth factor beta, IL-1 β = Interleukin 1 beta, IL-6 = Interleukin 6, IFN γ = Interferon gamma, TSHR = Thyroid stimulating hormone receptor, IGF-1 = Insulin growth factor-1, PDGF = Platelet derived growth factor, PPAR- γ = Peroxisome proliferator activated receptor gamma

การรักษาภาวะตาโปนโรคไทรอยด์ในปัจจุบันอ้างอิงจากการรวบรวมการศึกษาของ European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) เป็นสำคัญ¹² โดยพิจารณาประเมินผู้ป่วยสองเรื่องหลักคือ

พิจารณาตามระยะของโรคแบ่งเป็น 2 ภาวะ คือภาวะกำเริบ (active) และภาวะสงบ (inactive) ในผู้ป่วยไทรอยด์ตาโปนมักพบภาวะกำเริบในช่วง 13-24 เดือน¹³ ที่พบภาวะ

ตาโปนจากโรคไทรอยด์และจะเริ่มเข้าสู่ภาวะสงบ แต่ภาวะตาโปนที่เกิดขึ้นแม้จะมีอาการลดลงในภาวะสงบแต่จะไม่ลดลงจนเป็นปกติเหมือนเดิมได้¹⁴ การประเมินภาวะกำเริบมีหลายรายงานที่พยายามรวบรวมอาการและการตรวจร่างกายที่สำคัญ ในรายงานสรุปของ EUGOGO จะใช้การประเมิน clinical activity score¹⁵ เป็นหลักเพื่อนำมาสู่การแบ่งประเภทผู้ป่วยเพื่อการรักษาต่อไป ตามตารางที่ 1

ตารางที่ 1:**การประเมินภาวะของโรค****การประเมินภาวะของโรคตาม Clinical activity score (CAS)**

- 1 มีอาการปวดลึกหลังลูกตา
- 2 มีอาการปวดเมื่อพยายามกลอกตา
- 3 เปลือกตาแดงขึ้น
- 4 เยื่อบุตาแดงเพิ่มขึ้น
- 5 เยื่อบุตาตำแหน่งหัวตา (caruncle หรือ plica) บวมแดงเพิ่มขึ้น
- 6 เปลือกตาบวม
- 7 เยื่อบุตาบวม (chemosis)
- 8 ตาโปนขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 2 มิลลิเมตร ในช่วงเวลา 1-3 เดือนที่ผ่านมา
- 9 การมองเห็นลดลงในช่วง 1-3 เดือนที่ผ่านมา
- 10 การกลอกตาลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 8 องศา ในช่วงเวลา 1-3 เดือนที่ผ่านมา

ภาวะโรคสงบ (inactive) ตรวจพบน้อยกว่า 4 ข้อ

ภาวะโรคกำเริบ (active) ตรวจพบมากกว่าหรือเท่ากับ 4 ข้อ

ดัดแปลงจาก Mourits MP, et al. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. Clinical endocrinology. 1997;47(1):9-14.¹⁵

ต่อมาคือพิจารณาตามความรุนแรงเป็น 3 กลุ่มคือ กลุ่มรุนแรงน้อย (mild), กลุ่มความรุนแรงระดับกลางถึงสูง (moderate to severe), และกลุ่มความรุนแรงระดับมาก (severe TED) มีผลกระทบกับการมองเห็น (sight-threatening) ซึ่งการรักษาจะแตกต่างกันไปในแต่ละระยะและแต่ละความรุนแรง ตามตารางที่ 2

ในกลุ่มความรุนแรงระดับน้อย ถ้าอยู่ในภาวะสงบ สามารถที่จะเฝ้าระวังติดตามดูอาการและให้การรักษาตามอาการได้ พบว่าการให้แร่ธาตุซิลิเนียมเสริมในกลุ่มผู้ป่วยที่อาศัยในแถบประเทศที่ขาดแคลนแร่ซิลิเนียมในอาหาร พบว่าสามารถชะลอภาวะตาโปนในโรคไทรอยด์ และเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้¹⁶ ในผู้ป่วยที่ได้รับผลกระทบจากการเป็นตาโปนจนทำให้สูญเสียคุณภาพชีวิตให้พิจารณาการรักษาด้วยยา methylprednisolone ทางกระแสเลือด ในขนาดเช่นเดียวกับผู้ป่วยความรุนแรงระดับกลางถึงหนักที่อยู่ในภาวะกำเริบได้¹²

ในปัจจุบันการรักษาผู้ป่วยในระยะความรุนแรงปานกลางถึงสูงที่มีภาวะโรคกำเริบ (active, moderate to severe TED) ที่ถือเป็นการรักษาที่เป็นมาตรฐานในปัจจุบัน คือการให้ยาในกลุ่ม corticosteroid ในรูปของ pulse intravenous methyl prednisolone (IVMP)¹² ซึ่งทำหน้าที่กดภูมิคุ้มกันและลดอักเสบ¹² ขนาดยาที่เหมาะสมได้ผลดีและมีผลข้างเคียงต่ำที่ EUGOGO แนะนำ คือ ให้ methylprednisolone ทางกระแสเลือด 0.5 กรัม หนึ่งครั้งต่อสัปดาห์ เป็นเวลา 6 สัปดาห์ แล้วลดเป็น 0.25 กรัม หนึ่งครั้งต่อสัปดาห์ เป็นเวลา 6 สัปดาห์ (จะได้ขนาดยาทั้งหมด 4.5 กรัม) ถ้าผู้ป่วยยังอยู่ในข่ายของ active, moderate to severe TED แต่มีอาการอาการแสดงที่รุนแรงอาจพิจารณาให้ขนาดยา 0.75 กรัม หนึ่งครั้งต่อสัปดาห์ ติดต่อกัน 6 สัปดาห์แล้วตามด้วย 0.5 กรัมหนึ่งครั้งต่อสัปดาห์ ติดต่อกัน 6 สัปดาห์ (ขนาดยารวมทั้งหมด 7.5 กรัม) แม้ปริมาณยารวมที่มากจะทำให้การรักษาตอบสนองได้ดีขึ้น แต่มีข้อระวังในด้านผลข้างเคียงของยาซึ่งพบได้บ่อยกว่าขนาดยาที่น้อย¹⁷ ส่วนผู้ป่วยที่อยู่ในระยะสงบ สามารถพิจารณาถึงการผ่าตัดแก้ไขภาวะตาโปนตามความเหมาะสม¹²

ตารางที่ 2:

นิยามระดับความรุนแรงของโรคและแนวทางรักษา

ระดับความรุนแรงของโรค	คำนิยาม	การรักษา
รุนแรงน้อย	มีผลกระทบต่อการดำเนินชีวิตเล็กน้อย มีมากกว่าหรือเท่ากับ 1 ข้อต่อไปนี้ - เปลือกตาเล็กขึ้นน้อยกว่า 2 มิลลิเมตร - มีความเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อรอบตาเล็กน้อย - มีตาโปนขึ้นน้อยกว่า 3 มิลลิเมตร - มีภาพซ้อนบางครั้งหรือไม่มีเลย - ปัญหาต่อกระจกตาสามารถรักษาได้โดยให้น้ำตาเทียมและตอบสนองต่อการรักษาได้ดี	- ฝ้าดูติดตามอาการ - การให้ธาตุซีลีเนียมเสริม โดยให้ 100 ไมโครกรัมต่อวัน เป็นเวลา 6 เดือน - การให้ methylprednisolone ทางกระแสเลือดจะให้ต่อเมื่อตาโปนมีผลกระทบรุนแรงต่อคุณภาพชีวิตและจะให้ในขนาดเทียบเท่ากับในผู้ป่วยความรุนแรงระดับกลางถึงหนัก
รุนแรงระดับกลางถึงสูง	มีผลกระทบต่อการดำเนินชีวิต มีมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ข้อต่อไปนี้ - เปลือกตาเล็กขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 2 มิลลิเมตร - มีความเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อรอบตาอย่างเห็นได้ชัด - มีตาโปนขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 3 มิลลิเมตร - มีภาพซ้อนถี่ขึ้นหรือมีตลอดเวลา	โรคอยู่ในภาวะกำเริบ - ให้ methylprednisolone ทางกระแสเลือด 0.5 กรัม หนึ่งครั้งต่อสัปดาห์ เป็นเวลา 6 สัปดาห์ แล้วลดเป็น 0.25 กรัม หนึ่งครั้งต่อสัปดาห์ เป็นเวลา 6 สัปดาห์ (จะได้ขนาดยาทั้งหมด 4.5 กรัม) โรคอยู่ในภาวะสงบ - พิจารณาการผ่าตัดแก้ไข ในผู้ป่วยที่มี การเปลี่ยนแปลงของตาตามความเหมาะสม
รุนแรงมาก	- มีการกดเบียดของเส้นประสาทตาจากตาโปน - มีกระจกตาเป็นแผลถลอกหรือติดเชื้อจนทำให้การมองเห็นลดลง	- Methylprednisolone ทางกระแสเลือด ขนาด 0.5-1 กรัมต่อวันติดต่อกัน 3 วัน หรือให้วันเว้นวันในระยะเวลา 1 สัปดาห์ - ถ้าผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาภายใน 2 สัปดาห์ พิจารณาการผ่าตัดกะเทาะเบ้าตาเพื่อลดแรงกดเส้นประสาทตา - ถ้าผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา ให้พิจารณาให้ยาต่อโดยให้ในขนาดเทียบเท่ากับในผู้ป่วยความรุนแรงระดับกลางถึงหนัก

ดัดแปลงจาก 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. European thyroid journal. 2016;5(1):9-26.

ในผู้ป่วยระดับความรุนแรงมากที่มีผลกระทบการมองเห็น จะใช้การให้ high-dose methylprednisolone ทาง กระแสเลือด ขนาด 0.5-1 กรัมต่อวันติดต่อกัน 3 วัน หรือ ให้น้ำวันเว้นวันในระยะเวลา 1 สัปดาห์ หลังจากให้ยา 2 สัปดาห์ ถ้าพบว่าผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษา ให้พิจารณาให้ยาต่อ ในขนาดเทียบเท่ากับที่ให้ในกลุ่มผู้ป่วยความรุนแรงระดับกลาง ถึงหนักที่มีภาวะโรคกำเริบ แต่ถ้าผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการ รักษาด้วยยาภายใน 2 สัปดาห์ ให้พิจารณาการผ่าตัดกะเทาะ เบ้าตาเพื่อลดแรงกดดันประสาทตา¹² ในรายที่หลังตาไม่สนิท มีผลกระทบจกตาให้ใช้ยารักษาและพิจารณาการผ่าตัดโดยเร็ว เพื่อป้องกันการสูญเสียการมองเห็นจากปัญหาผลกระทบจกตา¹²

จะเห็นได้ว่าการรักษาภาวะตาโปนในไทรอยด์ ในปัจจุบันยังใช้ยาในกลุ่ม corticosteroid เป็นหลักในการรักษา พบว่ามีผู้ป่วยร้อยละ 20 ถึง 30 ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาและร้อยละ 10 ถึง 20 ที่มีอาการของโรคกำเริบหลังหยุด ยา corticosteroid¹⁷ จึงทำให้มีการคิดค้นหายาในกลุ่มอื่น หรือการรักษาด้วยวิธีอื่นมาใช้ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนอง กับยา (second-line treatment) มีการพิจารณาการฉายรังสี ที่เบ้าตา พบว่ามีผลเสริมฤทธิ์ของ corticosteroid¹⁸ และมีผลทำให้การกลอกตาของผู้ป่วยดีขึ้นภาพซ้อนลดลง¹⁹ โดยใช้ปริมาณรังสีทั้งหมด 20 เกรย์ ต่อเบ้าตา แบ่งให้ 10 ครั้ง ในระยะเวลา 2 สัปดาห์²⁰ ส่วนการคิดค้นหายากลุ่มอื่นที่นำมาใช้ รักษาตาโปนในโรคไทรอยด์นั้นย่อมเกิดมาจากการทราบถึง กระบวนการเกิดภาวะตาโปนในโรคไทรอยด์ที่มากขึ้นจึงทำให้เกิดการใช้ยาแบบมุ่งเป้า (target therapy) ในการรักษา ภาวะตาโปนในโรคไทรอยด์ดังจะกล่าวต่อไป

ยาที่คิดค้นขึ้นเพื่อยับยั้งกระบวนการในขั้นตอนของการเกิดตาโปน

1. Targeting TSH receptor

TSH-receptor-blocking monoclonal antibodies และ TSH-receptor antagonists ในขณะนี้ยังอยู่ใน การทดลองในหลอดทดลอง^{21, 22} ถือเป็นความหวังในอนาคต ถ้าประสบความสำเร็จเพราะยับยั้งตั้งแต่เริ่มต้นของการเกิด TED⁸

2. Targeting IGF-1 receptor

นอกจากพบ IGF-1R บน orbital fibroblast เช่นเดียวกับ TSH-R แต่พบว่ามีความคาบเกี่ยวของการส่งสัญญาณระหว่าง TSH-R กับ IGF-R ทำให้เมื่อกระตุ้น IGF-1R พบมีการสร้าง HA และเกิด adipogenesis เพิ่มขึ้น²³ teprotumumab ซึ่งเป็น IGF-1R blocking monoclonal antibody พบว่าการทดลอง ในหลอดทดลองสามารถลดการแสดงออกของทั้ง TSHR และ IGF-1R บน fibroblast²⁴

ในการทดลอง multicenter, double-mask, randomized, placebo-control trial เทียบประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของ teprotumumab เทียบกับยาหลอก (placebo) ในการรักษาภาวะ active, moderate to severe TED โดยให้ teprotumumab ทั้งหมด 8 ครั้ง ให้ 10 มิลลิกรัม ต่อกรัมหนึ่งครั้ง ตามด้วย 20 มิลลิกรัมต่อกรัม อีก 7 ครั้ง ให้น้ำวันเว้นวันทุก 3 สัปดาห์ พบว่าสามารถลดภาวะกระตุ้นของ โรคในผู้ป่วยที่ได้ teprotumumab มากกว่าเท่ากับ 2 ข้อของ clinical activity score ลดความตาโปนได้ถึงมากกว่าเท่ากับ 2 เซนติเมตรเมื่อติดตามดูในสัปดาห์ที่ 24 หลังจากเริ่มได้ยา และมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก ($p < 0.001$) ในส่วนของ ความปลอดภัย พบเพียงการเพิ่มของค่าน้ำตาลในเลือด ในผู้ป่วยที่มีเบาหวานร่วม²⁵ จากผลการทดลองนี้พบว่าสิ่งที่ น่าประทับใจและเป็นความหวังใหม่ของการรักษาภาวะตาโปน ในโรคไทรอยด์คือการที่สามารถลดความโปนของตาได้อย่าง น่าประทับใจ แต่ข้อเสียของการศึกษานี้คือไม่ได้มีการส่งตรวจ เอกซเรย์คอมพิวเตอร์เพื่อเปรียบเทียบก่อนและหลังให้ยา ทำให้ไม่สามารถที่จะทราบได้ว่าปริมาณที่ลดลงเกิดจากการลดลง ของโครงสร้างใด^{25, 26} อย่างไรก็ตามการศึกษานี้จำเป็นต้องมี การเปรียบเทียบกับการศึกษาที่เป็นมาตรฐานในปัจจุบัน ซึ่งคือ การเทียบกับการให้ corticosteroid ต่อไป²⁶

3. Targeting PDGF-receptor

ได้มีการกล่าวถึงการใช้ tyrosine-kinase inhibitors เช่น imatinib nilotinib และ dasatinib ซึ่งทำหน้าที่ยับยั้งการส่งสัญญาณจาก PDGF-receptor แต่พบรายงานผลข้างเคียงที่น่ากังวลในการใช้ imatinib กับ nilotinib โดยพบ peripheral arterial occlusive disease²⁷

4. Targeting somatostatin receptor

เนื่องจากพบ somatostatin receptor ที่ activated lymphocyte และ orbital fibroblast โดย somatostatin analogue ทำหน้าที่ยับยั้งการสร้าง T cell derived cytokine และ proliferation ของ lymphocyte, orbital fibroblast

ปัจจุบันพบว่ามีงานวิจัยชนิด randomized controlled trial หลายฉบับที่ไม่พบว่า somatostatin analogue มีประโยชน์ในการรักษา TED⁸

5. Targeting B cells

Rituximab ซึ่งเป็น monoclonal antibody ต่อ CD20 ซึ่ง express อยู่บน B cells ทำให้เกิดการลดลงของ B cells ซึ่งทำให้การสร้าง cytokine ต่าง ๆ ลดลงนอกจากนั้นยังพบว่าปริมาณของ T cells ที่โดนกระตุ้นลดลงด้วย²⁸ ต่อมาได้มีการศึกษาแบบ randomized controlled trial สองการศึกษา ในการรักษา active, moderate to severe TED เกิดขึ้น รายงานผลในปี พ.ศ. 2558 จาก Stan และคณะ เทียบ rituximab กับยาหลอก พบว่า rituximab ไม่ได้ทำให้ clinical activity score ดีขึ้นเมื่อเทียบกับยาหลอก และพบมีผู้ป่วยมีการดำเนินโรคที่แย่ลงโดยพบการกดเบียดเส้นประสาทตา (dysthyroid optic neuropathy, DON) เกิดขึ้นในกลุ่มที่ให้ rituximab²⁹ แต่การศึกษาของ Salvi และคณะพบว่าเมื่อเทียบ rituximab กับ IVMP ซึ่งเป็นมาตรฐานในการรักษาในปัจจุบัน พบว่า rituximab ให้ผลดีกว่า IVMP³⁰ เมื่อผลดังกล่าวออกมา ได้มีการวิเคราะห์ถึงสาเหตุที่ได้ผลการทดลองที่ไม่สอดคล้องกัน พบว่าปัจจัยพื้นฐานของสองงานวิจัยไม่ได้เท่ากัน มีความต่างเรื่องปริมาณคนสูบบุหรี่ ระยะเวลาที่เริ่มเป็นโรค อายุเฉลี่ยของผู้เข้าร่วมวิจัยและการรักษาด้วย corticosteroid

ก่อนงานวิจัย^{8, 11, 31} จากข้อมูลที่ได้มาในปัจจุบัน เรายังไม่สามารถสรุปได้ว่า rituximab สามารถใช้ทดแทน IVMP ซึ่งเป็นการรักษามาตรฐานได้ แต่อาจมีประโยชน์ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองหรือเกิดผลข้างเคียงจากการให้ IVMP^{8, 11, 31} European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) ได้จัดให้ rituximab เป็นหนึ่งในยาที่พิจารณาให้เมื่อไม่ตอบสนองต่อการให้ IVMP¹²

6. Targeting T cells

CD3 antibodies (otelixizumab, teplizumab) และ CTLA4 analogue (abatacept) ได้มีการกล่าวถึงความเป็นไปได้ที่จะนำมารักษา TED แต่ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาใดนำยาเหล่านี้มาทดลองกับผู้ป่วยในกลุ่มโรคไทรอยด์⁸

7. Targeting cytokines

Cytokines ที่มีผลกับการดำเนินโรคมีหลายตัวที่ได้นำมาทำการทดลอง

7.1 Anti-tumour necrotic factor α (etanercept, infliximab, adalimumab) พบมีการศึกษาว่า etanercept พบว่าสามารถลด clinical activity score ในผู้ป่วย แต่ไม่ได้ลดความรุนแรงของโรค และพบผู้ป่วย 3 รายใน 10 รายที่อาการโรคกำเริบหลังหยุดยา โดยสรุปพบว่าผลการรักษาไม่ได้ดีกว่าการให้ IVMP³²

7.2 Interleukin 1 receptor antagonists ในปัจจุบันยังไม่พบมีการนำมาศึกษาในผู้ป่วย TED^{8, 11}

7.3 Interleukin 6 receptor monoclonal antibody (tocilizumab) มีการศึกษาในผู้ป่วย TED ที่ไม่ตอบสนองกับยา IVMP หลังจากให้ tocilizumab พบว่าได้ผลลัพธ์ที่ดี ผู้ป่วยมี clinical activity score ดีขึ้น (ร้อยละ 100) ตาโปนลดลง (ร้อยละ 72) และการกลอกตาดีขึ้น (ร้อยละ 83)³³ ต่อมาจึงมีการทดลองแบบ randomized controlled trial ขึ้น ซึ่งในขณะนี้ได้ทำการรวบรวมข้อมูลทั้งหมดแล้วแต่ยังไม่มีผลการเผยแพร่ผลการทดลอง (NCT01297699)⁸

ตารางที่ 3 ได้สรุปการรักษาแบบมุ่งเป้าที่กล่าวมา และสรุปผลการทดลองที่สำคัญ

ตารางที่ 3:

สรุปการรักษาแบบมุ่งเป้าในการรักษาภาวะตาโปนในโรคไทรอยด์

กลุ่มยา targeting therapy	ชื่อยา	ผลการศึกษา
TSH receptor	TSH-receptor-blocking monoclonal antibodies TSH-receptor antagonists	อยู่ในขั้นการทดลองในหลอดทดลอง
IGF-1 receptor	Teprotumumab	Placebo-controlled randomized controlled trial สามารถลดภาวะกำเริบและตายโปน อย่างมีนัยสำคัญ
PDGF-receptor	Thyrosine-kinase inhibitors (Imatinib, nilotinib, dasatinib)	พบหลักฐานลดการสร้าง hyaluronan ในหลอดทดลอง แต่ในคนพบมีผลข้างเคียงทำให้เส้นเลือดอุดตัน
Somatostatin receptor	Somatostatin analogue	ไม่พบหลักฐานในการรักษา
B cell	Rituximab	มีสอง randomizes controlled trial ที่มีผลไม่ไปทางเดียวกัน ถือเป็นยาที่จะพิจารณาใช้เมื่อผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อ IVMP
T cell	CD3 antibodies(teplizumab) CTLA4 analogue (abatacept)	ยังไม่มีการศึกษาเอายากลุ่มนี้มาใช้กับผู้ป่วยไทรอยด์
Cytokines	Anti-tumor necrotic factor α (etanercept, infliximab, adalimumab)	สามารถลดภาวะกำเริบได้แต่ไม่สามารถลดระดับความรุนแรงของโรค
	Interleukin-1 receptor antagonists	ยังไม่มีการศึกษาเอายากลุ่มนี้มาใช้กับผู้ป่วยไทรอยด์
	Interleukin-6 receptor monoclonal antibody (tocilizumab)	มีรายงานการตอบสนองต่อยาได้ดี ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อ IVMP, รวบรวมการทดลองชนิด randomized controlled trial

ดัดแปลงจาก Wiersinga WM, Advances in treatment of active, moderate-to-severe Graves' ophthalmopathy. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(2):134-42

IVMP = Intravenous Methyl Prednisolone

สรุป

การรักษา active, moderate to severe TED ในปัจจุบันยังคงเป็นการให้ IVMP อย่างไรก็ตาม ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการให้ IVMP หรือมีข้อห้ามในการให้ IVMP จำต้องมีทางเลือกในการให้การรักษา ในปัจจุบัน rituximab ได้นำมาพิจารณาให้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ teprotumumab เป็นยาที่มีการศึกษาที่น่าเชื่อถือรองรับ และมีศักยภาพที่จะเป็นยาตัวใหม่ที่รักษา TED เป็นมาตรฐานต่อไป tocilizumab เป็นยาอีกตัวที่มีผลการรักษาที่ดีแต่จำเป็นต้องมีการทดลองแบบ RCT รองรับ การให้ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งในกระบวนการต่าง ๆ ยังมีความจำเป็นต้องได้รับการศึกษาต่อไปเพื่อใช้ให้ได้ผลดีกว่าหรือเทียบเท่าการให้ IVMP ในปัจจุบัน

Reference

1. Bartley GB. The epidemiologic characteristics and clinical course of ophthalmopathy associated with autoimmune thyroid disease in Olmsted County, Minnesota. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1994;92:477-588.
2. Marcocci C, Bartalena L, Bogazzi F, Panicucci M, Pinchera A. Studies on the occurrence of ophthalmopathy in Graves' disease. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1989;120(4):473-8.
3. 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;98(4):1443-9.
4. 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;100(1):142-50.
5. Kazim M, Goldberg RA, Smith TJ. Insights into the pathogenesis of thyroid-associated orbitopathy: evolving rationale for therapy. *Arch Ophthalmol.* 2002;120(3):380-6.
6. Smith TJ. Orbital fibroblasts exhibit a novel pattern of responses to proinflammatory cytokines: potential basis for the pathogenesis of thyroid-associated ophthalmopathy. *Thyroid.* 2002;12(3):197-203.
7. Virakul S, Dalm VA, Paridaens D, van den Bosch WA, Hirankarn N, van Hagen PM, et al. The tyrosine kinase inhibitor dasatinib effectively blocks PDGF-induced orbital fibroblast activation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2014;252(7):1101-9.
8. Wiersinga WM. Advances in treatment of active, moderate-to-severe Graves' ophthalmopathy. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(2):134-42.
9. Pasquali D, Vassallo P, Esposito D, Bonavolonta G, Bellastella A, Sinisi AA. Somatostatin receptor gene expression and inhibitory effects of octreotide on primary cultures of orbital fibroblasts from Graves' ophthalmopathy. *J Mol Endocrinol.* 2000;25(1):63-71.
10. Smith TJ, Koumas L, Gagnon A, Bell A, Sempowski GD, Phipps RP, et al. Orbital fibroblast heterogeneity may determine the clinical presentation of thyroid-associated ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(1):385-92.
11. Salvi M, Campi I. Medical Treatment of Graves' Orbitopathy. *Horm Metab Res.* 2015;47(10):779-88.
12. 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;5(1):9-26.
13. Menconi F, Profilo MA, Leo M, Sisti E, Altea MA, Rocchi R, et al. Spontaneous improvement of

- untreated mild Graves' ophthalmopathy: Rundle's curve revisited. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2014; 24(1):60-6.
14. Rundle FF, Wilson CW. Development and course of exophthalmos and ophthalmoplegia in Graves' disease with special reference to the effect of thyroidectomy. *Clinical science*. 1945; 5(3-4):177-94.
 15. Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM, Koornneef L. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. *Clinical endocrinology*. 1997; 47(1):9-14.
 16. Weissel M. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *The New England journal of medicine*. 2011;365(8):769-70; author reply 70-1.
 17. Bartalena L, Krassas GE, Wiersinga W, Marcocci C, Salvi M, Daumerie C, et al. Efficacy and safety of three different cumulative doses of intravenous methylprednisolone for moderate to severe and active Graves' orbitopathy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012; 97(12):4454-63.
 18. Bartalena L, Marcocci C, Chiovato L, Laddaga M, Lepri G, Andreani D, et al. Orbital cobalt irradiation combined with systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: comparison with systemic corticosteroids alone. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1983;56(6):1139-44.
 19. Mourits MP, van Kempen-Harteveld ML, Garcia MB, Koppeschaar HP, Tick L, Terwee CB. Radiotherapy for Graves' orbitopathy: randomised placebo-controlled study. *Lancet (London, England)*. 2000;355(9214):1505-9.
 20. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, Eckstein A, Kendall-Taylor P, Marcocci C, et al. Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *European journal of endocrinology*. 2008;158(3): 273-85.
 21. Furmaniak J, Sanders J, Nunez Miguel R, Rees Smith B. Mechanisms of Action of TSHR Autoantibodies. *Horm Metab Res*. 2015;47(10): 735-52.
 22. Morshed SA, Davies TF. Graves' Disease Mechanisms: The Role of Stimulating, Blocking, and Cleavage Region TSH Receptor Antibodies. *Horm Metab Res*. 2015;47(10):727-34.
 23. Smith TJ, Hegedus L, Douglas RS. Role of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) pathway in the pathogenesis of Graves' orbitopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012;26(3): 291-302.
 24. Chen H, Mester T, Raychaudhuri N, Kauh CY, Gupta S, Smith TJ, et al. Teprotumumab, an IGF-1R blocking monoclonal antibody inhibits TSH and IGF-1 action in fibrocytes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(9):E1635-40.
 25. Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, Fleming JC, Dailey RA, Tang RA, et al. Teprotumumab for Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1748-61.
 26. Piantanida E, Bartalena L. Teprotumumab: a new avenue for the management of moderate-to-severe and active Graves' orbitopathy? *J Endocrinol Invest*. 2017;40(8):885-7.
 27. Kim TD, Rea D, Schwarz M, Grille P, Nicolini FE, Rosti G, et al. Peripheral artery occlusive disease in chronic phase chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib or imatinib. *Leukemia*. 2013;27(6):1316-21.

28. Salvi M, Vannucchi G, Beck-Peccoz P. Potential utility of rituximab for Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(11):4291-9.
29. 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):432-41.
30. Salvi M, Vannucchi G, Curro N, Campi I, Covelli D, Dazzi D, et al. 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):422-31.
31. Stan MN, Salvi M. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Rituximab therapy for Graves' orbitopathy - lessons from randomized control trials. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(2):R101-r9.
32. Paridaens D, van den Bosch WA, van der Loos TL, Krenning EP, van Hagen PM. The effect of etanercept on Graves' ophthalmopathy: a pilot study. *Eye (Lond).* 2005;19(12):1286-9.
33. Perez-Moreiras JV, Alvarez-Lopez A, Gomez EC. Treatment of active corticosteroid-resistant graves' orbitopathy. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2014;30(2):162-7.