

甲状腺相关眼病的非手术治疗现状及研究进展

王星, 叶慧菁, 杨华胜

引用: 王星, 叶慧菁, 杨华胜. 甲状腺相关眼病的非手术治疗现状及研究进展. 国际眼科杂志 2022; 22(8): 1288-1292

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No.81870689)

作者单位: (510060) 中国广东省广州市, 中山大学中山眼科中心眼科学国家重点实验室 广东省眼科视觉科学重点实验室

作者简介: 王星, 中山大学中山眼科中心在读博士研究生, 住院医师, 研究方向: 眼眶病、眼肿瘤。

通讯作者: 杨华胜, 毕业于中山大学中山眼科中心, 博士, 教授, 博士研究生导师, 主任医师, 研究方向: 眼眶病、眼肿瘤。

yanghs64@126.com

收稿日期: 2021-09-29 修回日期: 2022-06-28

摘要

甲状腺相关眼病 (thyroid-associated ophthalmopathy, TAO) 是一种与甲状腺功能异常密切相关的自身免疫性疾病, 是成人最常见的眼眶疾病之一。临床表现复杂多样, 病情进展可引起眼球突出、复视、暴露性角膜炎、角膜溃疡和压迫性视神经病变, 导致不可逆性视力损害甚至失明。治疗上缺乏特异性, 仅以临床对症治疗为主, 疗效不确定, 目前该病是眼科的难点。临床一线药物治疗以糖皮质激素为主, 二线治疗如免疫抑制剂、放射治疗等, 均存在一定局限性。随着对疾病认识的深入、全面, 根据 TAO 发病机制研发出了以替妥木单抗、利妥昔单抗为代表的多种新型靶向药物, 展现出缓解炎症、控制病情的优良作用, 是未来的研究方向。本文就 TAO 的非手术治疗现状及研究进展做一简要综述。

关键词: 甲状腺相关眼病; 非手术治疗; 糖皮质激素; 麦考酚酸酯; 替妥木单抗

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2022.8.10

Current status and research progress in the conservative treatment of thyroid - associated ophthalmopathy

Xing Wang, Hui-Jing Ye, Hua-Sheng Yang

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No.81870689)

Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-sen University; State Key Laboratory of Ophthalmology; Guangdong Provincial Key Laboratory of Ophthalmology and Visual Science, Guangzhou 510060, Guangdong Province, China

Correspondence to: Hua - Sheng Yang. Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat - sen University; State Key Laboratory of Ophthalmology; Guangdong Provincial Key Laboratory of

Ophthalmology and Visual Science, Guangzhou 510060, Guangdong Province, China. yanghs64@126.com

Received: 2021-09-29 Accepted: 2022-06-28

Abstract

• Thyroid - associated ophthalmopathy (TAO) is an autoimmune disease that is closely related to thyroid dysfunction. It is one of the most common orbital diseases in adults with complex clinical manifestations. As the disease progresses, it may manifest as proptosis, diplopia, exposure keratitis, corneal ulceration and compressive optic neuropathy, leading to irreversible visual impairment or even blindness. The treatment is lack of specificity and only focuses on clinical symptomatic treatment, the efficacy is uncertain. It is currently a problematic area of ophthalmology. Clinical first-line drug treatment is based on glucocorticoids. Second - line treatments, such as immunosuppressants and radiotherapy, all them have certain limitations. With the in - depth and comprehensive understanding of the disease, a variety of new targeted drugs represented by teprotumumab and rituximab have been developed for the pathogenesis of TAO. Their excellent roles in relieving inflammation and controlling the disease are the future research direction. In this paper, the current status and research progress of conservative treatment of TAO will be reviewed.

• **KEYWORDS:** thyroid - associated ophthalmopathy; conservative treatment; glucocorticoids; mycophenolate mofetil; teprotumumab

Citation: Wang X, Ye HJ, Yang HS. Current status and research progress in the conservative treatment of thyroid - associated ophthalmopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022; 22(8): 1288-1292

0 引言

甲状腺相关眼病 (thyroid-associated ophthalmopathy, TAO) 是成人最常见的眼眶病之一, 常见于 Graves 病 (80%), 也见于甲状腺功能正常 (10%)、桥本甲状腺炎或甲状腺癌 (10%) 等, 是累及眼睑、眼外肌和眼眶脂肪等多种组织的自身免疫性疾病, 与遗传、应激、放射性碘治疗、吸烟等因素相关^[1]。早期表现为眼睑退缩、眼睑结膜等充血水肿, 而后眼球突出、眼球运动障碍、复视, 晚期角膜溃疡、压迫性视神经病变, 不可逆性视力损害甚至失明。治疗上缺乏特异性, 仅以临床对症治疗为主, 疗效不确定, 往往不能从根本上阻止病变进展, 目前该病是眼科的难点。

TAO 的临床治疗强调以疾病的严重程度和活动性为基础,采用药物、手术相结合的综合治疗模式。

1 非手术治疗现状

1.1 一般治疗 伴甲状腺功能异常者,须全身内分泌系统治疗,同时兼顾眼病。同时监测促甲状腺素激素(thyroid stimulating hormone, TSH)、促甲状腺素受体抗体(thyrotropin receptor antibody, TRAb)的水平及波动情况,波动较大时可诱发恶性突眼。吸烟是 TAO 发生发展的危险因素^[2],吸烟者病情较不吸烟者更重,吸烟者在接受放射性碘治疗后更易出现眼病病情进展或新发眼病^[3]。欧洲 Graves 眼病专家组(European Group of Graves' Orbitopathy, EUGOGO)最新颁布的 Graves 眼病(Graves' orbitopathy, GO)管理指南中也将戒烟放在改善生活习惯的首位^[4]。

1.2 药物治疗

1.2.1 局部点眼药物治疗 眼表炎症及干眼是 TAO 的常见症状,应全程使用无防腐剂且有渗透压保护作用的人工泪液;角膜暴露、眼睑闭合不全时,则夜间加用保护作用更强的凝胶或眼膏。

1.2.2 局部注射药物治疗 局部注射既使得局部药物浓度得以维持、生物利用度更高,又避免了全身副作用。糖皮质激素(glucocorticoids, GCs)具有抗炎和免疫抑制的作用,可降低眶内成纤维细胞中糖胺聚糖合成分泌,降低炎症血管的通透性、抑制炎症细胞的趋化运动及吞噬细胞的功能,阻止补体反应,从而减轻眶周免疫炎症反应。采用局部注射长效 GCs(曲安奈德)的方法治疗轻中度 TAO 患者(眼睑水肿、上睑退缩、复视以单条眼外肌增粗为主且眶压正常者),每次 20mg,每 3~4 周 1 次,共 1~3 次。研究显示可减轻软组织水肿、改善上睑退缩^[5-6],但以往研究样本量较小。针对眼睑退缩有报道采用肉毒杆菌素局部注射、填充等方式^[7],但药效持续时间短(2~3mo),约 20.8% 患者还会出现继发性上睑下垂^[8],满意度并不理想。透明质酸凝胶局部填充也可达到抑制提上睑肌的作用,但存在局部肿块、皮肤色素沉着等并发症,影响患者满意程度^[9]。

1.2.3 全身药物治疗

1.2.3.1 硒 在硒缺乏地区的一项随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)结果显示^[10],6mo 的硒剂治疗可明显改善病程较短轻度 GO 患者的生活质量和眼部症状,而硒富足地区轻度 GO 患者的获益及安全性仍未知晓^[11],且长期补充硒与周围血管病、2 型糖尿病的发生有关。因此真实世界中尚未将补硒作为常规治疗。

1.2.3.2 糖皮质激素 GCs 在临床上作为一线治疗用于中重度 TAO 已长达半个多世纪^[12-15],但全身应用有一定副作用和并发症,长期用药 Cushing 面容、高血糖、消化道溃疡、骨质疏松、抑郁等时有报道。另外,GCs 在停用后或减量过程中可能会出现眼病的复发。

1.2.3.3 细胞毒性剂及免疫抑制剂 甲氨蝶呤(methotrexate)属抗叶酸类抗代谢物,在 GCs 不敏感者中可改善眶周和结膜水肿、缓解眼球突出、降低眶压^[16]。环孢素(cyclosporin)与 GCs 联合可能是治疗中重度 TAO 的

有效方法,而环孢素单药治疗效果并不优于 GCs^[17]。硫唑嘌呤(azathioprine)单独用于治疗 TAO 的有效性尚不明确,但在停用 GCs 后,可一定程度上减少眼病复发^[18]。然而,此类药物的不良反应不容忽视。麦考酚酸酯(mycophenolate mofetil, MMF)通过竞争性可逆地抑制肌苷单磷酸脱氢酶,使 B 细胞产生的抗体减少并对 B 细胞和 T 细胞产生双重抗增殖作用,与甲基强的松龙联用可提高活动性中重度 TAO 患者的治疗应答率^[19-20]。一项回顾性队列研究也证实在 TAO 中 MMF 是一种有效且安全的免疫抑制剂^[21]。EUGOGO 最新指南也推荐 MMF 与甲基强的松龙联用可作为活动性中重度 GO 的一线治疗。

1.2.3.4 免疫球蛋白 先前的临床试验发现静脉注射大剂量免疫球蛋白(high-dose intravenous immunoglobulin, IVIG)与 GCs 治疗方案相比,是安全有效的,且副作用较 GCs 出现频率低^[22]。但因其价格昂贵且近数十年无进一步研究,临床上尚未大规模开展。

1.2.3.5 生长抑素类似物 生长抑素是一种内源性环肽,对不同系统具有广泛抑制性,可抑制胰岛素样生长因子 1(insulin like growth factor 1, IGF-1)的释放,而眼眶成纤维细胞产生的 IGF-1 与 TAO 的发病机制有关。奥曲肽(octreotide)和兰瑞肽(lanreotide)是第一代合成代表药物。一项双盲 RCT 中,发现接受奥曲肽治疗者临床活动性评分(clinical activity score, CAS)、睑裂高度显著改善^[23]。与安慰剂相比,兰瑞肽仅改善向下凝视时的复视,总体而言兰瑞肽对 TAO 没有显著影响^[24]。因此,生长抑素类似物的临床应用仍在探索的道路上。

1.3 放射治疗 放疗广泛用于 TAO 治疗已 80 多年,其疗效是明确且安全的。能一定程度地改善复视及眼球运动障碍^[25],协同放疗可增强口服 GCs 的作用,联合治疗患者耐受性良好,疗效更好,压迫性视神经病变的发生率显著降低,眼球运动改善程度更大^[26]。

2 非手术治疗研究进展

2.1 替妥木单抗 眼眶成纤维细胞表达促甲状腺素受体(thyroid stimulating hormone receptor, TSHR)和 IGF-1 受体^[27]。IGF-1 受体在 TAO 眼眶成纤维细胞和淋巴细胞中过度表达,替妥木单抗(teprotumumab)可与 IGF-1 受体结合,起竞争性抑制作用,阻断其与内源性配体(IGF-1、IGF-2)结合^[28],展现了巨大治疗潜力,此药的研发在 TAO 的治疗史上具有划时代的意义。两项多中心、随机、双盲、临床试验(2 期和 3 期)^[29-30]评估了静脉用替妥木单抗与安慰剂对新发活动性 TAO 患者的治疗效果,结果显示替妥木单抗在降低眼球突出度、CAS、复视和改善生活质量方面的结果更好,且多数患者能维持较长时间,严重不良事件少见。治疗后常见不良事件包括肌肉痉挛(25%)、恶心(17%)、脱发(13%)、腹泻(13%)、疲劳(10%)、听力障碍(10%)和高血糖症(8%),禁用于患炎症性肠病和孕妇^[31]。尽管目前的给药方案已被证明对 TAO 有效,但该药剂量范围、可变浓度、输注频率和治疗维持时间等仍需进一步深入研究。

2.2 利妥昔单抗 利妥昔单抗(rituximab)是靶向 CD20 单克隆抗体,CD20 仅由 B 细胞表达,存在于前 B 细胞至成

熟记忆 B 细胞阶段,是首个应用于 TAO 治疗的生物疗法^[32]。Salvi 等^[33]在 43 例活动性 GO 患者中使用利妥昔单抗,结果显示 39 例(91%)病情趋于稳定。随后的一项双盲 RCT^[34]在活动性中重度患者中对比了利妥昔单抗和 GCs 冲击治疗的效果,结果显示 24wk 时,利妥昔单抗组中 100% 患者症状改善,并有 38%~62% 患者的生活质量提高。然而同年另一研究^[35]显示,与安慰剂相比,使用利妥昔单抗未发现额外收益,且伴随着不可忽视的不良反应。因此,仍需多中心临床试验进一步明确利妥昔单抗在 TAO 治疗中的作用。

2.3 贝利木单抗 贝利木单抗(belimumab)是针对 B 细胞激活因子(B cell stimulating factor,BAFF)的单克隆抗体,与贝利木单抗类似,贝利木单抗靶向幼稚和过渡 B 细胞,目前被批准用于系统性红斑狼疮的治疗^[36]。有报道 Graves 病患者血清 BAFF 浓度升高,且 BAFF 在患有自身免疫性疾病或结节性甲状腺肿患者的甲状腺细胞上表达^[37],因此贝利木单抗在 Graves 病和 GO 中有潜在的降低疾病活动性的效益作用,目前意大利一实验室正在进行临床随机对照试验研究^[38],收益结果尚需进一步观察。

2.4 托珠单抗 托珠单抗(tocilizumab)是针对白细胞介素 6(interleukin 6,IL-6)受体的重组人源单克隆抗体^[39]。与安慰剂相比,托珠单抗显著改善了 GCs 耐药患者的活动性和严重程度^[40]。另两项纵向研究^[41-42]也均表明在 GCs 耐药的 GO 患者中,至少 4mo(每月一剂)的托珠单抗治疗可为活动性中重度 GCs 耐药 GO 患者提供显著益处,是难治性 GO 治疗中一种有效且安全的治疗选择,为 GCs 禁忌证者提供了一项新选择。

2.5 肿瘤坏死因子相关抑制剂 肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor α , TNF- α)相关抑制剂包括依那西普(etanercept,重组人可溶性 TNF- α 受体融合蛋白)、阿达木单抗(adalimumab,靶向 TNF- α 人源单克隆抗体)、英夫利昔单抗(infliximab,针对 TNF- α 单克隆抗体)。皮下注射依那西普在 10 例活动性 GO 中达到了改善眼部症状的疗效且无严重不良事件^[43]。一回顾性研究发现阿达木单抗皮下给药可能在治疗有明显炎症的活动性患者中起治疗作用^[44]。英夫利昔单抗也在个案报道中显示出对 TAO 的治疗作用,表现为治疗后眼部炎症明显减少,视觉功能得到改善,且短期未发现明显副作用^[45]。尚需大规模临床 RCT 进一步在 TAO 中评估抗 TNF- α 治疗的有效性和安全性。

2.6 IL-17A 单克隆抗体 GO 患者血清 IL-17 浓度及阳性检出率均明显高于健康对照组,血清 IL-17 浓度与 CAS 呈显著正相关($P<0.001$)^[46]。TAO 患者中分泌 IL-17A 的 T 细胞比例较健康受试者更高,并且在 TAO 眼眶中募集了 CD4(+)和 CD8(+)T 细胞,TAO 眼眶组织表达更多的 IL-17A 及其相关细胞因子,揭示了 IL-17A 在 GO 发生发展中的致病性^[47]。目前已成功开发出多种 IL-17A 单克隆抗体,包括苏金单抗(secukinumab)^[48]、依奇珠单抗(ixekizumab)^[49]、比美吉珠单抗(bimekizumab)^[50]等,其主要适应证为银屑病和强制性脊柱炎。鉴于 Th17 细胞在

TAO 发病机制中的重要作用,此类单抗有望成为一种有效的治疗方法。

2.7 酪氨酸激酶抑制剂 TAO 患者眼眶结缔组织中血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor,PDGF)-AA、AB、BB 升高,眼眶成纤维细胞表达 PDGF 受体^[51]。PDGF 可诱导眼眶成纤维细胞增殖,促进脂肪形成、透明质酸和 IL-6 分泌,并提高 TSHR 的表达水平。酪氨酸激酶抑制剂可能是靶向 PDGF 的候选者,如伊马替尼(imatinib)、达沙替尼(dasatinib)、尼洛替尼(nilotinib)等^[52];然而报道有眶周水肿、周围动脉闭塞症和脑血管事件等不良事件^[53]。因此,酪氨酸激酶抑制剂在 TAO 治疗中的安全剂量和疗效需进一步探索。

2.8 ATX-GD-59 和 K1-70 及 Iscalimab 由于 Graves 病患者人数多、发病机制研究较为透彻,其他一些新型靶向药物正在 Graves 病患者中进行临床试验。鉴于 Graves 病与 GO 在病理生理学上的相似性,此类药物可能在 GO 中具有治疗潜力,可进一步在 GO 中进行基础与临床研究。ATX-GD-59 是基于人 TSHR 序列的两种可溶性合成肽的混合物,初步数据表明 ATX-GD-59 是一种安全且耐受性良好的治疗方法,70% 接受药物治疗的受试者游离甲状腺激素水平改善^[54]。K1-70 是靶向人 TSHR 单克隆抗体,K1-70 可使 FT4 水平呈剂量依赖性降低,并抑制 M22 对大鼠 FT4 水平的刺激作用^[55]。Iscalimab 是一种新型人源抗 CD40 单克隆抗体,能在体外抑制 CD154 诱导的人白细胞的激活^[32]。一项临床试验中,Iscalimab 治疗 Graves 病的安全性和有效性得到了验证^[56],有 7 例(47%)甲状腺功能恢复正常,TSHR-Ab 水平显著降低(第 12wk 约 40% 和第 20wk 约 70%)。

3 结论及展望

目前对于 TAO 的研究越来越深入,单纯手术已不能满足临床需求,各类新型药物逐步进入临床研究阶段。目前部分药物可减轻患者活动性及严重程度,但前瞻性、多中心、临床随机对照研究依旧较少,在药物有效性、安全性、最佳剂量和最佳使用方式等方面还需深入研究,针对此类药物的临床应用应掌握使用指征,结合患者疾病分级、活动性个性化地选择性使用。对于 TAO,早期干预可能在很大程度上影响疾病的病程,并改善长期预后及相关的严重病变发生率。进一步了解 TAO 发病机制、识别相关作用靶点,研发新的治疗方案,力求通过新靶点、多路径联合用药、新的给药方式来改良药效并减少风险。更有效、更安全、更持久、更简化的药物或治疗方式早日运用于临床值得我们翘首以盼,力争最大程度地改善 TAO 长期预后和生存质量。

参考文献

- 1 Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2010; 362(8): 726-738
- 2 Wiersinga WM. Smoking and thyroid. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;79(2):145-151
- 3 Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, et al. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1998;338(2):73-78
- 4 Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, et al. The 2021 European Group

- on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol* 2021;185(4):G43-G67
- 5 Ebner R, Devoto MH, Weil D, *et al.* Treatment of thyroid associated ophthalmopathy with periocular injections of triamcinolone. *Br J Ophthalmol* 2004;88(11):1380-1386
- 6 Lee SJ, Rim THT, Jang SY, *et al.* Treatment of upper eyelid retraction related to thyroid-associated ophthalmopathy using subconjunctival triamcinolone injections. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251(1):261-270
- 7 Shih MJ, Liao SL, Lu HY. A single transcutaneous injection with Botox for dysthyroid lid retraction. *Eye (Lond)* 2004;18(5):466-469
- 8 Costa PG, Saraiva FP, Pereira IC, *et al.* Comparative study of Botox injection treatment for upper eyelid retraction with 6-month follow-up in patients with thyroid eye disease in the congestive or fibrotic stage. *Eye (Lond)* 2009;23(4):767-773
- 9 Goldberg RA, Fiaschetti D. Filling the periorbital hollows with hyaluronic acid gel; initial experience with 244 injections. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2006;22(5):335-341;discussion 341-343
- 10 Marcocci C, Bartalena L. Role of oxidative stress and selenium in Graves' hyperthyroidism and orbitopathy. *J Endocrinol Invest* 2013;36(10 Suppl):15-20
- 11 Winther KH, Bonnema SJ, Hegedüs L. Is selenium supplementation in autoimmune thyroid diseases justified? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2017;24(5):348-355
- 12 Werner SC. Prednisone in emergency treatment of malignant exophthalmos. *Lancet* 1966;1(7445):10004-10007
- 13 Zhao LQ, Yu DY, Cheng JW. Intravenous glucocorticoids therapy in the treatment of Graves' ophthalmopathy: a systematic review and Meta-analysis. *Int J Ophthalmol* 2019;12(7):1177-1186
- 14 Tu XF, Dong Y, Zhang HM, *et al.* Corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int* 2018;2018:4845894
- 15 Gao GH, Dai JH, Qian YF, *et al.* Meta-analysis of methylprednisolone pulse therapy for Graves' ophthalmopathy. *Clin Exp Ophthalmol* 2014;42(8):769-777
- 16 Strianese D, Iuliano A, Ferrara M, *et al.* Methotrexate for the treatment of thyroid eye disease. *J Ophthalmol* 2014;2014:128903
- 17 Prummel MF, Mourits MP, Berghout A, *et al.* Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1989;321(20):1353-1359
- 18 Rajendram R, Taylor PN, Wilson VJ, *et al.* Combined immunosuppression and radiotherapy in thyroid eye disease (CIRTED): a multicentre, 2x2 factorial, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6(4):299-309
- 19 Kahaly GJ, Riedl M, König J, *et al.* Mycophenolate plus methylprednisolone versus methylprednisolone alone in active, moderate-to-severe Graves' orbitopathy (MINGO): a randomised, observer-masked, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6(4):287-298
- 20 Lee ACH, Riedl M, Frommer L, *et al.* Systemic safety analysis of mycophenolate in Graves' orbitopathy. *J Endocrinol Invest* 2020;43(6):767-777
- 21 Xian NQQ, Alnahravy A, Akshikar R, *et al.* Real-world efficacy and safety of mycophenolate mofetil in active moderate-to-sight-threatening thyroid eye disease. *Clin Ophthalmol* 2021;15:1921-1932
- 22 Baschieri L, Antonelli A, Nardi S, *et al.* Intravenous immunoglobulin versus corticosteroid in treatment of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 1997;7(4):579-585
- 23 Stan MN, Garrity JA, Bradley EA, *et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of long-acting release octreotide for treatment of Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(12):4817-4824
- 24 Chang TC, Liao SL. Slow-release lanreotide in Graves' ophthalmopathy: a double-blind randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Endocrinol Invest* 2006;29(5):413-422
- 25 Mourits MP, van Kempen-Harteveld ML, García MB, *et al.* Radiotherapy for Graves' orbitopathy: randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2000;355(9214):1505-1509
- 26 Oeverhaus M, Witteler T, Lax H, *et al.* Combination therapy of intravenous steroids and orbital irradiation is more effective than intravenous steroids alone in patients with Graves' orbitopathy. *Horm Metab Res* 2017;49(10):739-747
- 27 Paik JS, Kim SE, Kim JH, *et al.* Insulin-like growth factor-1 enhances the expression of functional TSH receptor in orbital fibroblasts from thyroid-associated ophthalmopathy. *Immunobiology* 2020;225(2):151902
- 28 Smith TJ, Janssen JAMJL. Insulin-like growth factor-I receptor and thyroid-associated ophthalmopathy. *Endocr Rev* 2019;40(1):236-267
- 29 Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, *et al.* Teprotumumab for thyroid-associated ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2017;376(18):1748-1761
- 30 Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A, *et al.* Teprotumumab for the treatment of active thyroid eye disease. *N Engl J Med* 2020;382(4):341-352
- 31 Winn BJ, Kersten RC. Teprotumumab: interpreting the clinical trials in the context of thyroid eye disease pathogenesis and current therapies. *Ophthalmology* 2021;128(11):1627-1651
- 32 Ristov J, Espie P, Ulrich P, *et al.* Characterization of the *in vitro* and *in vivo* properties of CFZ533, a blocking and non-depleting anti-CD40 monoclonal antibody. *Am J Transplant* 2018;18(12):2895-2904
- 33 Salvi M, Vannucchi G, Beck-Peccoz P. Potential utility of rituximab for Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(11):4291-4299
- 34 Salvi M, Vannucchi G, Currò N, *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):422-431
- 35 Stan MN, Garrity JA, Carranza Leon BG, *et al.* Randomized controlled trial of rituximab in patients with Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(2):432-441
- 36 Stohl W. Inhibition of B cell activating factor (BAFF) in the management of systemic lupus erythematosus (SLE). *Expert Rev Clin Immunol* 2017;13(6):623-633
- 37 Gilbert JA, Kalled SL, Moorhead J, *et al.* Treatment of autoimmune hyperthyroidism in a murine model of Graves' disease with tumor necrosis factor-family ligand inhibitors suggests a key role for B cell activating factor in disease pathology. *Endocrinology* 2006;147(10):4561-4568
- 38 Salvi M, Covelli D. B cells in Graves' Orbitopathy: more than just a source of antibodies? *Eye (Lond)* 2019;33(2):230-234
- 39 Hamed Azzam S, Kang S, Salvi M, *et al.* Tocilizumab for thyroid eye disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;11:CD012984
- 40 Perez-Moreiras JV, Gomez-Reino JJ, Maneiro JR, *et al.* Efficacy of tocilizumab in patients with moderate-to-severe corticosteroid-resistant Graves orbitopathy: a randomized clinical trial. *Am J Ophthalmol* 2018;195:181-190
- 41 Sánchez-Bilbao L, Martínez-López D, Revenga M, *et al.* Anti-IL-6 receptor tocilizumab in refractory Graves' orbitopathy: national multicenter observational study of 48 patients. *J Clin Med* 2020;9(9):E2816

42 Pérez-Moreiras JV, Varela-Agra M, Prada-Sánchez MC, *et al.* Steroid-resistant Graves' orbitopathy treated with tocilizumab in real-world clinical practice: a 9-year single-center experience. *J Clin Med* 2021;10(4):706

43 Paridaens D, van den Bosch WA, van der Loos TL, *et al.* The effect of etanercept on Graves' ophthalmopathy: a pilot study. *Eye (Lond)* 2005;19(12):1286-1289

44 Ayabe R, Rootman DB, Hwang CJ, *et al.* Adalimumab as steroid-sparing treatment of inflammatory-stage thyroid eye disease. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2014;30(5):415-419

45 Durrani OM, Reuser TQ, Murray PI. Infliximab: a novel treatment for sight-threatening thyroid associated ophthalmopathy. *Orbit* 2005;24(2):117-119

46 Kim SE, Yoon JS, Kim KH, *et al.* Increased serum interleukin-17 in Graves' ophthalmopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250(10):1521-1526

47 Fang SJ, Huang YZ, Wang SW, *et al.* IL-17A exacerbates fibrosis by promoting the proinflammatory and profibrotic function of orbital fibroblasts in TAO. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(8):2955-2965

48 Reich K, Warren RB, Lebowitz M, *et al.* Bimekizumab versus secukinumab in plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2021;385(2):142-152

49 Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, *et al.* Phase 3 trials of ixekizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2016;375(4):

345-356

50 Warren RB, Blauvelt A, Bagel J, *et al.* Bimekizumab versus adalimumab in plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2021;385(2):130-141

51 van Steensel L, Paridaens D, van Meurs M, *et al.* Orbit-infiltrating mast cells, monocytes, and macrophages produce PDGF isoforms that orchestrate orbital fibroblast activation in Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(3):E400-E408

52 Virakul S, van Steensel L, Dalm VASH, *et al.* Platelet-derived growth factor: a key factor in the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy and potential target for treatment. *Eur Thyroid J* 2014;3(4):217-226

53 Kim TD, Rea D, Schwarz M, *et al.* Peripheral artery occlusive disease in chronic phase chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib or imatinib. *Leukemia* 2013;27(6):1316-1321

54 Pearce SHS, Dayan C, Wraith DC, *et al.* Antigen-specific immunotherapy with thyrotropin receptor peptides in Graves' hyperthyroidism: a phase I study. *Thyroid* 2019;29(7):1003-1011

55 Furmaniak J, Sanders J, Young S, *et al.* *In vivo* effects of a human thyroid-stimulating monoclonal autoantibody (M22) and a human thyroid-blocking autoantibody (K1-70). *Auto Immun Highlights* 2012;3(1):19-25

56 Kahaly GJ, Stan MN, Frommer L, *et al.* A novel anti-CD40 monoclonal antibody, iscalimab, for control of Graves hyperthyroidism-A proof-of-concept trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(3):dgz013