

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

LÉKAŘSKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ



Léčba Gravesovy – Basedowovy tyreotoxikózy radiojódem (optimalizace dávkování)

Jitka Čepková

Dizertační práce doktorandského studijního programu vnitřní nemoci

HRADEC KRÁLOVÉ

2014

Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové

Doktorský studijní program
Vnitřní nemoci

Léčba Gravesovy – Basedowovy tyreotoxikózy radiojódem (optimalizace dávkování)

Radioactive iodine therapy for Graves-Basedow thyrotoxicosis (optimization of dosage regimen)

MUDr. Jitka Čepková

Školitel: prof. MUDr. Jiří Horáček, CSc.

Hradec Králové, 14. srpna 2014

Obhajoba dne:

Prohlášení autora

Prohlášení:

Prohlašuji tímto, že jsem doktorskou dizertační práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje. Zároveň dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v Lékařské knihovně Lékařské fakulty UK v Hradci Králové a zde užívána ke studijním účelům za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou publikační nebo přednáškovou činnost, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze své práce v informačním systému Univerzity Karlovy v Praze.

Hradec Králové, 14. srpna 2014

MUDr. Jitka Čepková

Poděkování

Ráda bych na tomto místě poděkovala především svému školiteli prof. MUDr. Jiřímu Horáčkovi, CSc. nejen za jeho odborné vedení, cenné připomínky a inspiraci při realizaci mé práce, ale i za jeho lidský přístup a trpělivost.

Děkuji také kolegům z Oddělení nukleární medicíny Fakultní nemocnice Hradec Králové za jejich dlouholetou vynikající spolupráci, jmenovitě pak doc. MUDr. Jiřímu Doležalovi, Ph.D., MUDr. Ing. Jaroslavu Vižďovi, MUDr. Elen Urbanové.

Dále děkuji za dlouholetou vynikající spolupráci Pharm. Dr. Evě Malířové, vedoucí lékařce RIA laboratoře Oddělení nukleární medicíny Fakultní nemocnice Hradec Králové.

Velké poděkování patří také všem spádovým endokrinologům za jejich obětavou práci a dlouholetou vynikající spolupráci. Rovněž bych jim chtěla poděkovat za poskytnutí dat při zpracování našeho registru pacientů. Jmenovitě pak děkuji MUDr. Věře Ceeové, MUDr. Miroslavu Cvejnovi, MUDr. Bořivoji Červenkovvi, MUDr. Marii Hlaváčkové, MUDr. Jiřímu Hradci, MUDr. Miroslavě Hudcové, MUDr. Anetě Jedlovské, MUDr. Dagmar Kodedové, MUDr. Ivaně Kovaříkové, MUDr. Lucii Krejčí, MUDr. Michaele Mannové, MUDr. Editě Novákové, MUDr. Pavle Řehořkové, MUDr. Ladislavu Skalickému, MUDr. Sylvii Špitálníkové, MUDr. Jolaně Tampierové, MUDr. Iloně Taubnerové a MUDr. Věře Vyhnálkové.

Dále děkuji Janu Urbanovi za pomoc s vedením a zpracováním registru pacientů.

V neposlední řadě bych chtěla poděkovat své rodině, především manželovi, za podporu a vytvoření zázemí při zpracování disertační práce.

Obsah

1	Úvod	7
2	Gravesova-Basedowova nemoc – současný stav znalostí	8
2.1	Úvod	8
2.2	Diagnostika.....	9
2.3	Klinická manifestace a komplikace.....	10
2.4	Léčba	12
2.4.1	Medikamentózní léčba Gravesovy - Basedowovy tyreotoxikózy	12
2.4.2	Totální tyreoidektomie	14
2.5	Léčba Gravesovy – Basedowovy tyreotoxikózy u dětí	14
2.6	Těhotné a kojící ženy	16
3	Radioaktivní jód ¹³¹ I – současný stav znalostí.....	18
3.1	Úvod	18
3.2	Mechanismus účinku RAI	19
3.3	Kinetika RAI	20
3.4	Interakce (jód, lithium, předléčení ATD) ovlivňující výsledný efekt terapie RAI.....	21
3.5	Nízká nebo vysoká dávka RAI – změna velikosti dávky v průběhu času	21
3.6	Fixní nebo kalkulovaná dávka RAI.....	22
3.7	Faktory zvyšující možnost selhání léčby.....	27
3.8	Vedlejší účinky terapie RAI	30
3.8.1	Krátkodobé vedlejší účinky terapie RAI	30
3.8.2	Suspektní karcinogenní účinek terapie RAI	30
3.8.3	Dlouhodobé účinky terapie RAI.....	31
3.8.4	Imunologický efekt terapie RAI.....	32
3.9	Účinek RAI na objem štítné žlázy	33
3.10	Kontraindikace RAI	34
3.11	Endokrinní orbitopatie a RAI	34
3.12	Opatření po aplikaci RAI.....	35
4	Cíle dizertační práce	36
4.1	Pracovní hypotézy	36
5	Použité metody a soubory nemocných	37
5.1	Pacienti	37
5.2	Metody.....	37

5.3	Následná dispenzarizace.....	40
5.4	Statistická analýza	40
6	Výsledky.....	41
6.1	Základní charakteristika souboru	41
6.2	Závislost úspěšnosti léčby RAI na velikosti cílové dávky a podané aktivity.....	46
6.2.1	Rozdělení na tercily podle velikosti cílové dávky.....	46
6.2.2	Rozdělení na tercily podle velikosti podané aktivity.....	48
6.2.3	Podrobnější analýza cílové dávky	50
6.2.4	Určení vhodné cílové dávky	52
6.2.5	Decilové rozdělení podle velikosti podané aktivity	54
6.3	Faktory ovlivňující možnost selhání terapie RAI.....	55
6.3.1	Úspěšnost léčby RAI v závislosti na pohlaví	57
6.3.2	Úspěšnost léčby RAI v závislosti na TRAK	58
6.3.3	Úspěšnost léčby RAI v závislosti na věku pacienta	61
6.3.4	Úspěšnost léčby RAI v závislosti na fT4.....	63
6.3.5	Úspěšnost léčby RAI v závislosti na fT3.....	65
6.3.6	Úspěšnost léčby RAI v závislosti na TSH.....	67
6.3.7	Úspěšnost léčby RAI v závislosti na objemu štítné žlázy	69
6.3.8	Úspěšnost léčby RAI v závislosti na akumulaci.....	71
6.4	Výskyt agranulocytózy v našem souboru pacientů	73
7	Diskuse	74
7.1	Fixní dávka	74
7.2	Kalkulovaná dávka	75
7.3	Prognostické faktory ovlivňující konečný efekt terapie RAI	77
8	Závěry.....	79
9	Doporučení pro praxi.....	80
10	Literatura	81

Použité zkratky

GD	– (Graves' disease) Gravesova nemoc
TTE	– totální tyreoidektomie
ATD	– (antithyroid drug) tyreostatická medikace
TSH	– (thyroid stimulating hormone) tyreotropin
fT4	– (free thyroxine) volný tyroxin
fT3	– (free triiodothyronine) volný trijodtyronin
TRAK	– protilátky proti TSH receptorům
RAI	– (radioactive iodine ¹³¹ I) radioaktivní jód ¹³¹ I
EO	– endokrinní orbitopatie
ATA	– American Thyroid Association
AACE	– American Association of Clinical Endocrinologists
MMI	– methimazol
PTU	– propylthiouracil
FIS	– fibrilace síní
MNG	– (multinodular nontoxic goiter) multinodózní netoxická struma
Teff	– efektivní poločas
Tbiol	– biologický poločas
Tfyz	– fyzikální poločas
A	– akumulace radioaktivního jódu ¹³¹ I ve štítné žláze za 24hodin

1 Úvod

Dizertační práce představuje příspěvek k vylepšení možnosti stanovení optimálního dávkového režimu při aplikaci radioaktivního jódu ^{131}I (RAI) v terapii Gravesovy – Basedowovy tyreotoxikózy.

Gravesova nemoc (GD) je nejčastější příčinou tyreotoxikózy s prevalencí asi 0.5%. Po stanovení diagnózy máme k dispozici tři relativně efektivní terapeutické možnosti: dlouhodobé podávání tyreostatické medikace (ATD), aplikaci radioaktivního jódu ^{131}I nebo totální tyreoidektomii (TTE). Mezi jednotlivými zeměmi existují rozdílné přístupy v použití jednotlivých léčebných metod [1]. V USA je na prvním místě zvažována aplikace RAI, v Evropě (a stejně tak i v ČR) se na prvním místě zahajuje terapie tyreostatiky [1, 2]. K aplikaci RAI se přistupuje až při recidivě onemocnění nebo při nemožnosti vysadit ATD. Radioaktivní jód v léčbě tyreotoxikózy u GD poprvé použili Hertz a Roberts v Massachusetts General Hospital v Bostonu v roce 1941 [3, 4]. Od té doby byl podán v této indikaci velkému počtu pacientů na celém světě, což potvrdilo, že je to metoda účinná, bezpečná a levná [3, 5, 6]. Indikační spektrum se rozšířilo i o další příčiny hypertyreózy (toxická multinodózní struma, toxický adenom). I přes více než šedesátiletou historii použití této terapeutické možnosti stále neexistují jednotné přístupy v indikacích i ve vlastní léčebné technice.

V teoretické části disertační práce přinášíme ucelený pohled na problematiku Gravesovy nemoci. Je zde podán přehled současných znalostí o léčbě tohoto onemocnění, kdy jsou diskutovány všechny tři léčebné možnosti se zaměřením na terapii radioaktivního jodem. Tato metoda je zde dále podrobně zpracována včetně historického náhledu, kdy došlo ke změně v přístupu a cílech léčby RAI na základě v minulosti zjištěných dat. Jsou zde podrobně diskutovány rozdílné přístupy v určení optimální dávky radioaktivního jódu ^{131}I , faktory ovlivňující úspěšnost léčby a možné negativní účinky této terapeutické metody.

V experimentální části disertační práce se zabýváme vlastní analýzou výsledků našeho souboru pacientů s Gravesovou – Basedowovou tyreotoxikózou léčených v letech 1998 – 2012 aplikací radioaktivního jódu ^{131}I na Thyreoidální jednotce IV. interní hematologické kliniky provozované ve spolupráci s Oddělením nukleární medicíny Fakultní nemocnice Hradec Králové. Na základě retrospektivně zjištěných dat pak navrhuje úpravy léčebné možnosti pro praxi.

2 Gravesova-Basedowova nemoc – současný stav znalostí

2.1 Úvod

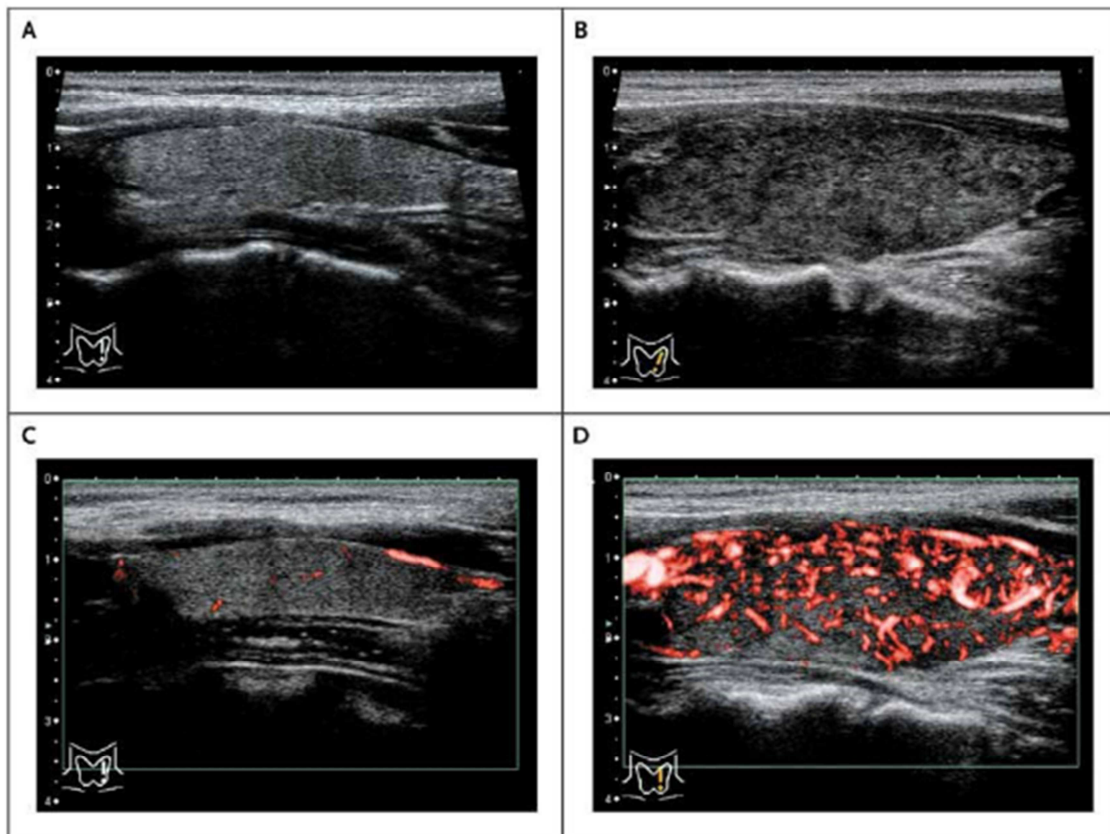
Gravesova – Basedowova tyreotoxikóza je rozšířená po celém světě s prevalencí asi 0,5% populace [7]. Je nejčastější příčinou tyreotoxikózy způsobující až 80% všech případů v oblastech s dostatečným příjmem jódu, zatímco v místech s nedostatečnou zásobou jódu stoupá výskyt toxické nodulární hypertyreózy s incidencí až 50% zejména u starších pacientů [8, 9]. GD se obvykle manifestuje mezi 30. – 50. rokem, může se však vyskytovat i u adolescentů nebo u osob ve věku nad 70 let. Poměr žen k mužům je 5–10:1 [7, 10]. GD je vyvolána působením stimulujících protilátek, které se vážou na TSH receptor a působí zvýšenou tvorbu a sekreci hormonů štítné žlázy a současně vedou k hyperplazii a hypertrofii folikulárních buněk.

Vyvolávající příčina není jednoznačně určena, pravděpodobně jde o kombinaci více faktorů. Okolo 50% pacientů s GD má pozitivní rodinnou anamnézu pro poruchy funkce štítné žlázy [11]. Tento jev souvisí se silným genetickým vlivem, který může tvořit až 80% všech faktorů podílejících se na rozvoji autoimunitního onemocnění štítné žlázy. Zbýlých 20% případů na vlivy zevního prostředí [12]. Infekce *Yersinia enterocolitica* může být vyvolávající příčinou rozvoje GD pro přítomnost superantigenů způsobující zkříženou autoimunitní reakci [13]. Dalším dobře známým negativním faktorem je kouření [14, 15]. Změna v příjmu jódu (z nedostatku do nadbytku) může způsobit zvýšenou syntézu hormonů a změnit i antigenicitu tyreoglobulinu. Psychický stres i některé další zdravotní zátěžové situace rovněž mohou sehrát negativní úlohu ve vzniku GD u geneticky predisponovaných osob [7]. Pozitivní rodinná anamnéza (zejména z matčiny strany) je spojována se zvýšeným výskytem GD, která pak bývá diagnostikována v mladším věku [11]. U takto rizikových žen jsou pak nutné časné a pravidelné kontroly v době těhotenství a poporodním období k zachycení případné tyreopatie [16]. Pacientky s pozitivní anamnézou GD mají zvýšené riziko relapsu onemocnění po narození dítěte [17] nebo se onemocnění může objevit de novo [18].

2.2 Diagnostika

Diagnóza Gravesovy –Basedowovy tyreotoxikózy je potvrzena nízkou koncentrací hormonu stimulujícího štítnou žlázu (dále TSH) spolu se zvýšenou hladinou volného tyroxinu (fT4), volného trijodtyroninu (fT3) a přítomností protilátek proti TSH receptorům (TRAK). Na UZ vyšetření je typický nález difúzní nehomogenní strumy s hypoechogenní strukturou a difúzně zvýšenou vaskularizací [19] (Obr. 1).

Obrázek 1. UZ štítné žlázy + Doppler

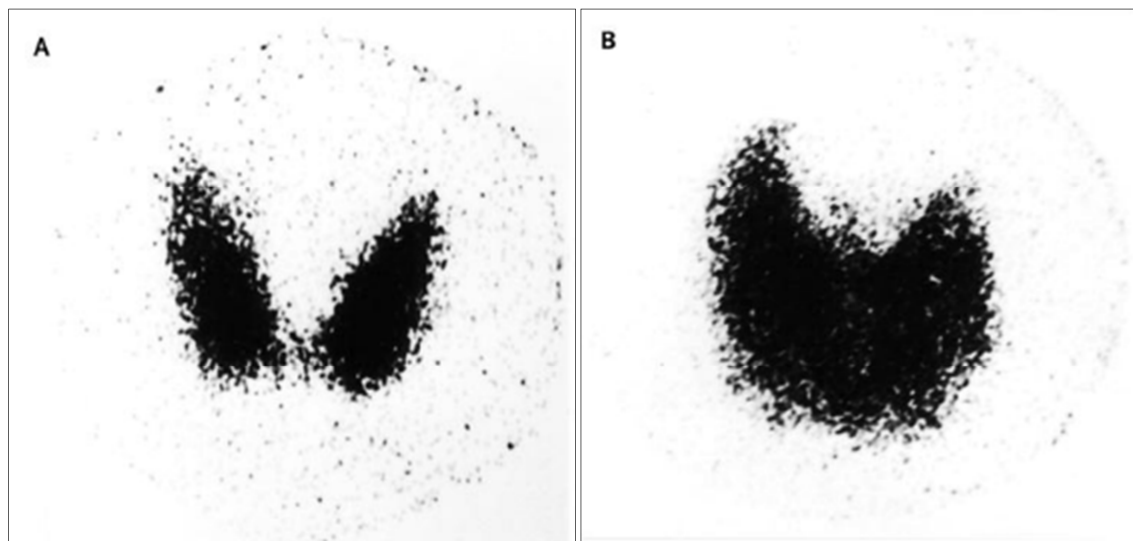


Podélný řez z levého laloku štítné žlázy: A – normální nález, B - difúzní struma u GD, C – normální vaskularizace štítné žlázy, D – zvýšená vaskularizace u GD

Převzato z Brent, Graves' disease, 2008 [7]

V případě diferenciálně diagnostických rozpaků stran etiologie zjištěné hypertyreózy je možné doplnit scintigrafii štítné žlázy s ^{99m}Tc . Zvýšená akumulace radiofarmaka ve štítné žláze potvrdí diagnózu GD (Obr. 2), naopak snížená akumulace bývá u hyperfáze Hashimotovy tyreoiditidy. U toxické multinodózní strumy nebo adenomu jsou přítomny teplé uzly.

Obrázek 2. Scintigrafie štítné žlázy s ^{99m}Tc



A – normální štítná žláza

B – difúzní struma u GD

Převzato z Brent, Graves' disease, 2008 [7]

Endokrinní orbitopatie (EO) bývá v mírné formě klinicky vyjádřená asi u 25-50% pacientů, asi 3-5% nemocných má těžké oční postižení vyžadující speciální léčbu (pulsy kortikoidů, radioterapii, ev. oční chirurgii) [20]. V orbitálních fibroblastech a adipocytech byl nalezen TSH receptor, což je pravděpodobně autoimunitní cíl odpovědný za rozvoj oftalmopatie [21].

2.3 Klinická manifestace a komplikace

Manifestace GD je charakterizována řadou příznaků, které mohou být rozdílně klinicky vyjádřeny [7]. Mezi symptomy GD patří hubnutí, intolerance tepla, třes, svalová slabost, zvýšená dráždivost, nepravidelný menstruační cyklus. Ve fyzikálním nálezu bývá přítomna tachykardie, oční postižení, hmatná štítná žláza, klidový třes, hyperreflexie, teplá a vlhká kůže (Tab. 1) [22-24]. Muži s Gravesovou - Basedowovou tyreotoxikózou mohou mít gynekomastii, snížené libido a erektilní dysfunkce [25]. Všeobecně se dá říci, že frekvence a závažnost symptomů souvisí s biochemickou aktivitou onemocnění [26]. Starší lidé (>50 let) mají méně klasických příznaků, ale mnohem větší pravděpodobnost vzniku kardiovaskulárních komplikací [22, 27, 28].

Tabulka 1 - Klinické projevy Gravesovy - Basedowovy tyreotoxikózy

orgán / systém	Příznaky	klinické projevy
CNS	únava, nervozita, úzkost, snížená koncentrace	hyperaktivita
Vlasy	řídnutí, padání	
Oči	pálení, slzení	retrakce víček, periorbitální edém, nastříknutí spojivek
Štítná žláza	otok	struma
Svaly	slabost, třes	jemný třes, svalová slabost
Kůže	zvýšené pocení, intolerance tepla	teplá, vlhká, opocená kůže
KVS	palpitace, dušnost	tachykardie, síňová arymie, systolická hypertenze
GIT	hubnutí, zvýšený apetit	ztráta hmotnosti
PNS		hyperreflexie
Reprodukční systém		oligomenorrhoea, pokles fertility u žen, snížené libido u mužů

Převzato z Franklyn et al., Thyrotoxicosis, 2012 [8]

Neléčená tyreotoxikóza může vést ke kardiovaskulárnímu onemocnění včetně vzniku fibrilace síní (FIS), kardiomyopatie a městnavého srdečního selhání [22]. V jedné plošné studii prokázali, že 8.4% pacientů s hypertyreózou má nově diagnostikovanou fibrilaci síní během třiceti dní od stanovení diagnózy onemocnění štítné žlázy. Rizikovými faktory pro vznik srdeční arytmie jsou zvyšující se věk, mužské pohlaví a již existující kardiovaskulární onemocnění [29].

Těžká tyreotoxikóza nebo tyreotoxická krize je spojena s 20-50% mortalitou [30]. Birminghamská studie [31] ukázala vyšší celkovou mortalitu v kohortě pacientů léčených RAI pro zvýšenou funkci štítné žlázy proti očekávaným úmrtím podle národního registru. Toto zvýšení bylo způsobeno především vyšším počtem úmrtí v prvním roce po léčbě na kardiovaskulární a cerebrovaskulární komplikace a v dalších letech na následky osteoporotických fraktur. Jinými slovy nemělo jít o přímé následky terapie RAI, ale o doznívající důsledky hypertyreózy (embolické komplikace FIS, pokles kostní denzity při zvýšené funkci štítné žlázy)

2.4 Léčba

Po potvrzení diagnózy GD máme k dispozici tři efektivní a relativně bezpečné možnosti léčby: dlouhodobé podávání tyreostatik, aplikaci RAI nebo chirurgické řešení [32]. Všechny varianty je potřeba s pacientem řádně prodiskutovat. Výběr konkrétní léčebné metody vychází ze zkušeností ošetřujícího lékaře a národních zvyklostí s přihlédnutím k názoru samotného pacienta [33]. Např. v USA je preferována jako možnost první volby aplikace RAI s nebo bez předchozí přípravy tyreostatiky, i když dle nedávného průzkumu (Burch et al. 2011) došlo k mírnému poklesu využití této terapeutické metody proti poslednímu přehledu z roku 1991 (59.7% v.s. 69%) [1]. V Evropě (a stejně tak i v ČR) se na prvním místě zahajuje terapie tyreostatiky [1, 2]. K aplikaci RAI se přistupuje až při relapsu onemocnění nebo při nemožnosti vysadit ATD. Dle Abraham-Nording et al. randomizované studie je dlouhodobá kvalita života stejná u všech tří léčebných modalit [34].

2.4.1 Medikamentózní léčba Gravesovy - Basedowovy tyreotoxikózy

Tyreostatika se mohou užívat samostatně při prvním atace choroby nebo v kombinaci s definitivní léčbou (aplikace RAI nebo chirurgické řešení) k počátečnímu zklidnění. Jak již bylo uvedeno výše, v Evropě (včetně ČR) jsou metodou volby [1, 35]. K dispozici jsou deriváty thiourey typu carbimazolu (v současné době není na českém trhu dostupný) a methimazolu (MMI) nebo propylthiouracil [36]. Po zahájení léčby by mělo za 4-6 týdnů dojít ke klinickému zlepšení s odpovídajícím laboratorním nálezem (normalizace nebo pokles fT4, TSH může zůstat suprimované delší dobu). Po dosažení eutyreózy je doporučováno pokračovat v udržovací terapii ATD po dobu 12-18 měsíců [37]. Po ukončení tyreostatické léčby je vysoké riziko reaktivace choroby. Vyšší riziko relapsu tyreotoxikózy mají muži, kuřáci, pacienti s velkou štítnou žlázou (> 80 ml), vysokou hodnotou TRAK a vyšší vaskularizací žlázy. Po vysazení ATD by tyto pacienti měli být vyšetřováni častěji. Doporučeny jsou 1-3 měsíční intervaly po dobu 6-12 měsíců [32]. K navození dlouhodobé remise po monoterapii ATD dochází pouze v 40-50% [38, 39]. Prodloužení podávání ATD po dobu delší než 18 měsíců po první atace choroby nevede ke zvýšené pravděpodobnosti udržení dlouhodobé remise [40].

Vedlejší účinky se mohou vyskytnout asi u 5% pacientů užívajících antityreoidální medikaci [41]. Mezi ty mírné řadíme vyrážku, bolesti kloubů, GIT obtíže, snížení chuti a čichu. Pravděpodobnost výskytu obtíží je adekvátní výši dávky tyreostatika zejména u MMI,

u PTU tato závislost není až tak nápadná [42]. Léčba je závislá na individuální snášenlivosti ze strany pacienta, při přetrvávání obtíží je na zvážení přidání antihistaminik nebo výměna za jiné tyreostatikum.

Mezi závažné komplikace léčby ATD patří agranulocytóza. Dle nedávné práce japonských autorů (Nakamura et al.), kde bylo zkoumáno 754 případů tyreostatiky indukované agranulocytózy v průběhu třiceti let, je incidence této vážné komplikace 0,1-0,15% [43]. K rozvoji obtíží obvykle dojde náhle během prvních tří měsíců léčby, ojediněle se mohou vyskytnout i později nebo se vyvíjet plynule [43]. Vyšší dávka ATD je spojena se zvýšeným rizikem vzniku obtíží. Dle rozsáhlé studie incidence agranulocytózy byla 0,8% u 2087 pacientů léčených počáteční dávkou MMI 30 mg/den v porovnání s incidencí 0,2% u 2739 pacientů léčených počáteční dávkou 15 mg/den [44]. Pacienti musí být upozorněni, aby při výskytu horečky, bolesti v krku nebo sooru v dutině ústní neprodleně navštívili lékaře. Při poklesu absolutního počtu neutrofilů (ANC) pod 1000/μl je nutné ukončit podávání ATD a zahájit empirickou intravenosní ATB terapii (častým původcem bývá *Pseudomonas aeruginosa*). Dále je na zvážení přechodné podávání růstového faktoru ke stimulaci tvorby granulocytů (G-CSF) k celkovému zkrácení regenerace krvetvorby a tím i doby hospitalizace, ačkoliv prospektivní randomizovaná studie tento fakt nepotvrdila [45]. Po zvládnutí akutních obtíží je na místě po domluvě s pacientem definitivní řešení. Dlouhodobé podávání tyreostatik v tomto případě je kontraindikováno pro existenci zkřížené reaktivity mezi MMI a PTU stran rozvoje agranulocytózy.

Z dalších vážných komplikací je možný hepatotoxický účinek PTU, kdy v ojedinělých případech může dojít až akutnímu jaternímu selhání. Hepatotoxický efekt přetrvává i po vysazení PTU a může mít fatální následky. Za sledované časové období dvaceti let bylo v USA hlášeno 22 případů akutního jaterního selhání po PTU (včetně 9 úmrtí a 5 jaterních transplantací) u dospělých, zatímco u dětí to bylo 12 případů (včetně 3 úmrtí a 6 jaterních transplantací) [46]. Na základě těchto nových poznatků dle doporučení American Thyroid Association (ATA) by PTU neměl být předepisován v první linii léčby, ale jeho použití by mělo být indikováno ve zvláštních případech jako je první trimestr gravidity, tyreotoxická krize (pro jeho schopnost inhibovat konverzi T4 na T3) a u pacientů netolerujících MMI (s výjimkou agranulocytózy) [46]. ANCA pozitivní vaskulitida je další vzácnou komplikací po PTU [47].

2.4.2 Totální tyreoidektomie

Chirurgická léčba je nejstarší formou definitivní léčby Gravesovy – Basedowovy tyreotoxikózy. Vysoké procento relapsu po subtotálních výkonech vedlo k doporučení provedení totální tyreoidektomie jako metody volby rozsahu výkonu při chirurgickém definitivním řešení GD [48-50]. Chirurgická léčba nyní není indikována jako první linie terapie, ale je ponechána jako možné definitivní řešení ve specifických případech [32]: velká struma (>80g) s ev. útlakovým syndromem, u strum s prokázanou nebo suspektní malignitou, u současně přítomné primární hyperparatyreózy vyžadující chirurgické řešení, u žen plánujících těhotenství v kratší době než 4-6 měsíců, u GD v úvodu velmi aktivní (velmi vysoká hladina TRAK a fT3) a u pacientů se střední až těžkou endokrinní orbitopatií.

Výhodou této metody je rychlá kontrola tyreotoxikózy s nutností celoživotní hormonální substituce. Nevýhodou jsou možná operační rizika. Mezi komplikace operačního výkonu řadíme hypokalcémii z hypoparathyreózy, která bývá obvykle přechodná (40%), ale může přejít v trvalou s nutností celoživotní substituce (1%). Další závažnou komplikací je poranění nervus laryngeus recurrens, které může být rovněž přechodné (5%) nebo trvalé (2%) [51].

2.5 Léčba Gravesovy – Basedowovy tyreotoxikózy u dětí

Zvláštní pozornosti je třeba věnovat podávání ATD u dětí. V rámci rozsáhlé studie zahrnující kolem 200 dětí bylo zjištěno, že pouze kolem 20% dětských pacientů léčených medikamenty bylo v dlouhodobé remisi trvající alespoň 2 roky [52]. K podobným výsledkům dospěli i další autoři [53, 54]. Perzistující tyreotoxikóza a vyšší riziko relapsu po vysazení ATD je častější zejména u prepubertálních dětí [55, 56] a bývá spojena s vysokou aktivitou onemocnění v době diagnózy (vysoké hladiny volných tyreoidálních hormonů a vysoká hladina TRAK) [57].

Pro zvýšenou senzitivitu dětí k hepatotoxickému účinku PTU [46] je MMI hlavním tyreostatikem podávaným u dětí [42]. Incidence akutního jaterního selhání u dětí léčených PTU je 1:2000 (tedy 5x častější než u dospělých) bez ohledu na pravidelné kontroly jaterních testů [58]. Počáteční dávka MMI je 0,5 mg/kg/den podávaná 2-3x denně, do maximální denní dávky 40 mg. Dle klinických příznaků je možné u těžké tyreotoxikózy do celkové medikace přidat betablokátor [59]. Pacienti by měli být sledováni v intervalu 4-6 týdnů, dokud nedojde k normalizaci hladiny fT3, fT4 [42]. Po dosažení normálních hladin volných tyreoidálních

hormonů může dojít k redukci dávky ATD o 30-50%. Suprese hladiny TSH může přetrvávat i několik měsíců [32].

Vzhledem k nízkému procentu možnosti navození dlouhodobé remise po léčbě ATD a nezanedbatelnému riziku vedlejších účinků při dlouhodobém užívání tyreostatik stoupá v posledních letech využití RAI v léčbě tyreotoxikózy také u dětí a adolescentů [60]. Mnoho studií v této věkové skupině potvrdilo, že je to metoda účinná a bezpečná [52, 61]. Nicméně je potřeba zmínit, že podání RAI u dětí má své zvláštnosti. Štítná žláza v dětském věku je zvýšeně citlivá k účinku radioaktivního záření a riziko pozdějšího rozvoje malignity štítné žlázy stoupá úměrně s klesajícím věkem dítěte v době aplikace. Toto riziko platí zejména pro dětské pacienty léčené nízkou dávkou RAI, naopak u dětí léčených vysokou dávkou RAI nebyla zaznamenána zvýšená incidence nádorů štítné žlázy [62]. Dávka 7,4-11,1 MBq/g tkáně štítné žlázy je doporučována jako dostatečně ablativní při současné minimalizaci rizika rozvoje pozdější neoplazie. Alternativou může být podání fixní dávky 444–555 MBq.

Read et al. [63] provedli téměř čtyřicetiletou retrospektivní analýzu u 107 pacientů mladších 20 let (věkové rozmezí v době aplikace 3 roky a 7 měsíců až 19 let a 9 měsíců) léčených RAI v rozmezí let 1953-1973. Nemocným byla zpočátku podávána nízká dávka RAI s cílem dosáhnout eutyreózy, nicméně úspěšnost terapie byla nízká, proto byla dávka radioaktivního jódu ^{131}I postupně navýšena. Při detailní analýze celého souboru v průběhu let nebyl zaznamenán žádný případ výskytu nádoru štítné žlázy nebo leukemie. Všichni pacienti až na dva byli po ukončení sledování v hypotyreóze s nutností trvalé substituce [63]. Dle dostupných literárních údajů rovněž nebyl zaznamenán zvýšený počet vrozených vývojových vad u potomků pacientů léčených v dětství nebo dospívání RAI [64]. RAI by neměl být podáván u velkých strum (>80g) z důvodu nízké léčebné odpovědi a potencionálního rizika rozvoje endokrinní oftalmopatie. Opatrnost s aplikací RAI je na místě u dětí mladších 10 let, kdy je třeba indikaci obzvláště dobře zvažovat vzhledem ke zvýšené citlivosti k účinku radioaktivního záření, předpokládanému dlouhodobému přežití a malé dostupnosti literárních dat o vedlejších efektech léčby ^{131}I v této věkové skupině [59].

Sami zkušenosti s aplikací RAI dětským pacientům nemáme, protože na našem pracovišti podáváme radioaktivní jód ^{131}I pouze dospělým.

2.6 Těhotné a kojící ženy

Další skupinou, které je potřeba věnovat zvláštní pozornost jsou těhotné a kojící ženy. V optimálním případě u žen s GD nabízíme definitivní řešení (RAI nebo TTE) ještě před plánovanou koncepcí. Obě terapeutické možnosti by měly být s pacientkou řádně prodiskutovány a měly by jí být srozumitelně vysvětleny všechny výhody a nevýhody obou metod [32].

V případě volby chirurgického řešení dochází k rychlé kontrole tyreotoxikózy s nutností nastavení adekvátní substituční dávky. Je zde však na zvážení operační riziko, jak již bylo uvedeno výše. Druhá možnost je vhodná u žen, kde je možné plánovanou koncepcí odložit na dobu 4-6 měsíců od definitivního řešení tyreotoxikózy. Dle ATA je podání radioaktivního jódu ^{131}I kontraindikováno v těhotenství a kojení a těhotenství není doporučováno dříve než za 4-6 měsíců od aplikace [32]. Z tohoto důvodu by všem ženám v reprodukčním věku měl být proveden těhotenský test nejdéle 48 hod před požitím terapeutické dávky RAI [32]. Nevýhodou této metody je velký vzestup TRAK s vrcholem kolem třetího měsíce od aplikace, po kterém následuje postupný pokles, nicméně pozitivní hladina může přetrvávat roky [65]. TRAK prochází placentou a může vyvolat tyreotoxikózu u plodu [66]. U těchto žen je tedy nutné vyšetřovat TRAK na začátku těhotenství a 24.-28. týden gravidity [67]. Při zjištění positivity je nutné pečlivé monitorování plodu k včasnému zachycení případných komplikací [16, 68].

Pokud je GD diagnostikována v době těhotenství, je léčba ATD metodou volby. V diferenciální diagnóze je třeba pečlivě odlišit fyziologickou supresi TSH a přechodnou těhotenskou gestózu, která vyžaduje pouze podpůrnou léčbu a spontánně odezní po 14. týdnu gravidity. Cílem léčby GD v těhotenství je dát co nejnižší dávku ATD, aby fT4 bylo v horní třetině normálního rozmezí nebo lehce nad normu. TSH může být suprimované po celou dobu těhotenství. V prvním trimestru je lékem volby PTU, pro potenciální teratogenní účinek MMI. Od druhého trimestru je vhodná změna na MMI vzhledem k možnému hepatotoxickému vlivu PTU. Počáteční bezpečná dávka PTU je doporučována 100-450 mg/den rozdělená do 3 denních dávek a 10-20 mg/den pro MMI v jedné denní dávce. V iniciační fázi onemocnění je vhodná kontrola každé 2 týdny, dokud nedojde ke snížení hladiny fT4 a ústupu klinických obtíží. Po stabilizaci stavu postačí kontrola v intervalu 2-4 týdny [69]. Nedojde-li ke zklidnění obtíží a navození remise na nízké dávce ATD je indikována TTE v druhém trimestru těhotenství. RAI je v těhotenství přísně kontraindikován. Po TTE dochází k rychlé kontrole tyreotoxikózy, ale je třeba mít na zřeteli, že hladina TRAK

může být ještě nějakou dobu po provedené operaci zvýšená. Tento fakt může mít negativní následek pro plod, kdy lze dojít až k rozvoji fetální tyreotoxikózy po vynechání blokujícího vlivu ATD. Na tuto skutečnost je třeba pamatovat a provádět pečlivé monitorování plodu [69].

K reaktivaci Gravesovy – Basedovovy tyreotoxikózy může rovněž dojít v poporodním období; největší riziko je kvůli imunologickému „přeladění“ v prvních 2-3 měsících. Proto je vhodné všechny rizikové pacientky vyšetřovat opakovaně po dobu jednoho roku od porodu [17, 70]. V diferenciální diagnostice je třeba odlišit hyperfázi poporodní tyreoiditidy [70], která obvykle nevyžaduje žádnou léčbu a spontánně odezní do šesti měsíců od porodu nebo může přejít do hypofáze, kdy již je třeba nasadit adekvátní substituční dávku. Tato snížená funkce štítné žlázy může být buď přechodná a sama se upraví do jednoho roku od porodu nebo přechází do trvalé hypofunkce s nutností celoživotní substituce [71].

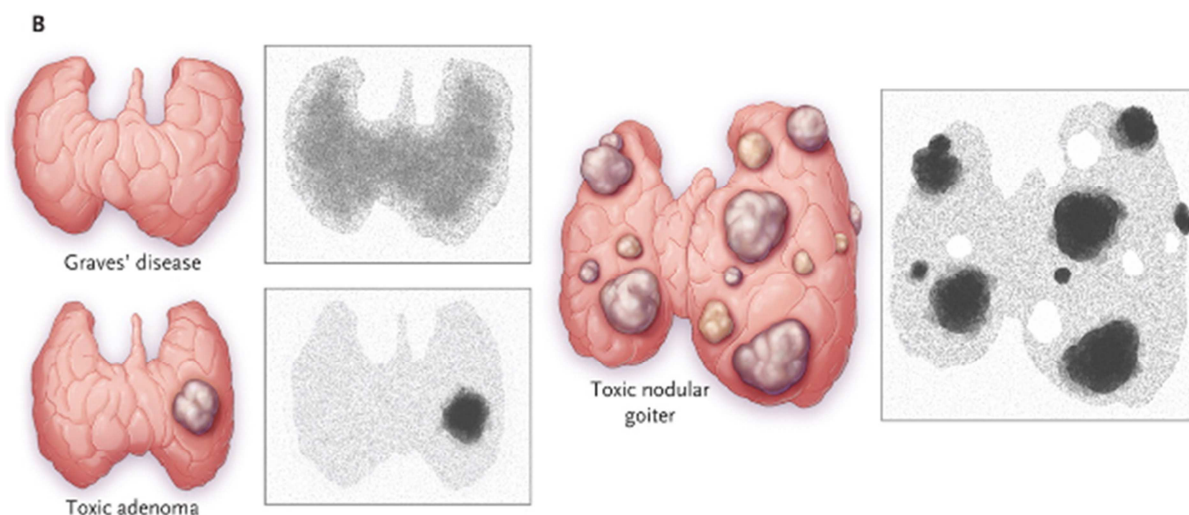
Pokud je třeba užívat ATD u kojících žen, pak za bezpečné se považují střední dávky (PTU 150-200 mg/den, MMI 10-20 mg/den) [72, 73]. Dávky je nutno rozdělit do několika menších dávek a užívat po kojení. RAI se může podat nejdříve šest týdnů po ukončení kojení (aby nedošlo k zvýšenému zachytu radiofarmaka v prsní žláze) [32].

3 Radioaktivní jód ^{131}I – současný stav znalostí

3.1 Úvod

Jak již bylo výše uvedeno i přes více než šedesátiletou tradici využití této metody v léčbě Gravesovy – Basedowovy tyreotoxikózy, stále neexistují jednotné přístupy v indikaci ani ve způsobu dávkování RAI. Dlouhodobé zkušenosti s aplikací radioaktivního jódu ^{131}I však prokázaly, že je to metoda účinná, bezpečná a levná [3, 5, 6, 32]. V průběhu času se indikační spektrum navíc rozšířilo i o další příčiny hypertyreózy (toxická multinodózní struma, toxický adenom) a s výhodou lze RAI použít i u netoxické multinodózní strumy k redukci objemu žlázy (Obr. 3).

Obrázek 3. Vychytávání RAI ve štítné žláze



Graves' disease – Gravesova nemoc (difúzní vychytávání radiofarmaka), toxic adenoma – toxický adenom (lokální vychytávání radiofarmaka), toxic nodular goiter – toxická multinodózní struma (lokální a nejednotné vychytávání radiofarmaka, přítomny teplé i studené uzle).

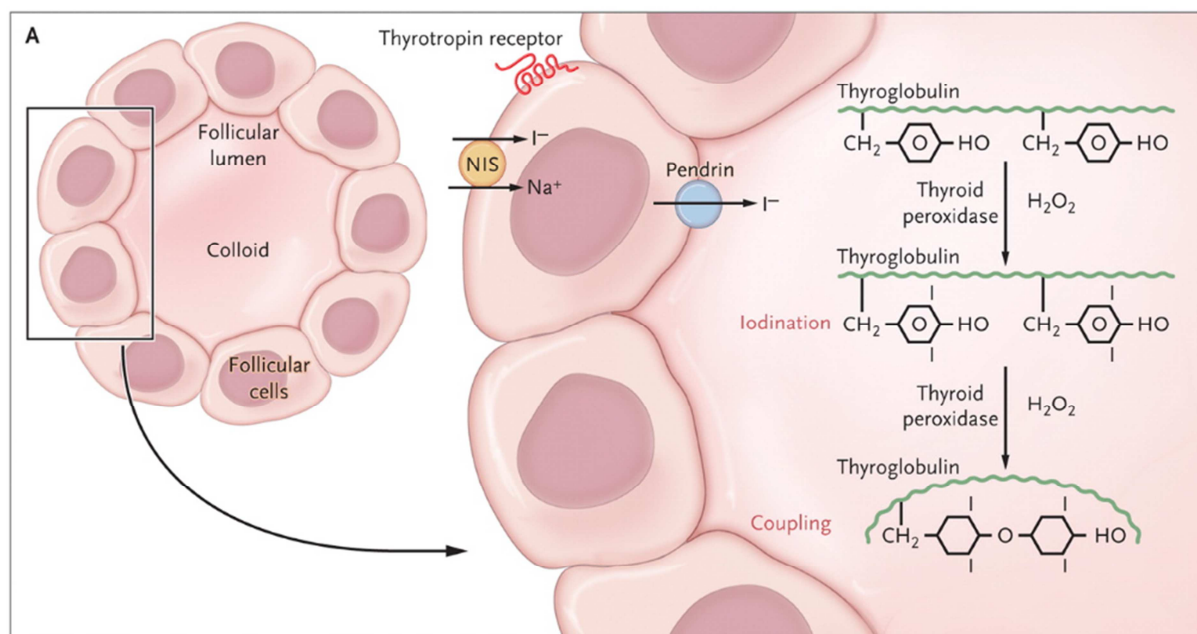
Převzato Ross, Radioiodine Therapy for Hyperthyroidism, 2011 [9]

Cílem léčby je dostat pacienty do hypotyreózy [32], aby se zabránilo pozdějšímu relapsu. Léčba je velmi efektivní za předpokladu, že je zadržena dostatečná dávka radiojódů ^{131}I ve štítné žláze. To může být provedeno dvěma způsoby, buď podáním fixní dávky RAI nebo je dávka kalkulována na základě velikosti štítné žlázy a schopnosti akumulovat radioaktivní jód [74]. Kalkulovaná dávka je více využívána v Evropě, zatímco v USA dávají přednost dávce fixní [75].

3.2 Mechanismus účinku RAI

RAI se podává perorálně jako sodná sůl ^{131}I ve formě roztoku nebo v kapslích. Ze systémové cirkulace je rychle vychytáván proti koncentračnímu gradientu do folikulárních buněk štítné žlázy, kde se koncentruje podobně jako stabilní ^{127}I (Obr. 4). RAI je kombinovaný beta/gama zářič [76]. Terapeuticky se využívá beta záření, které působí tkáňové poškození v bezprostřední vzdálenosti (do 1 mm), čímž je zajištěna selektivita účinku ve tkáni štítné žlázy s maximem akutního účinku mezi 6-18 týdny. Radiační poškození tkáně sníží produkční kapacitu žlázy a zmenší její objem. V závislosti na dávce tak za 2-6 měsíců u většiny pacientů potlačíme hypertyreózu a u některých nemocných vyvoláme hypotyreózu. Dlouhodobý účinek pak vede k pozvolnému rozvoji hypotyreózy také u značné části ostatních, spolehlivěji u GD než u toxické multinodózní strumy nebo toxického adenomu. Pro GD se obvykle uvádí, že pozdní hypotyreóza se rozvíjí s incidencí asi 2-3% za rok [5]. Na jejím rozvoji se vedle radiačního poškození zřejmě podílí také lymfocytární infiltrace a autoimunitní destrukce tkáně, podobně jako u Hashimotovy tyreoiditidy [77].

Obrázek 4. Zpracování radioaktivního jódu ve folikulu štítné žlázy



Jód se do štítné žlázy dostává činností tyreoidální pumpy (Na^+/I^- symport). Jedná se o sekundárně aktivní transport, při kterém je využíván koncentrační gradient Na^+ k současnému přenosu I^- proti jeho koncentračnímu gradientu. Transport jodidů z cytosolu do koloidu provádí přenašeč nazývaný Pendrin. Dalším krokem je oxidace jodidu I^- pomocí enzymu tyreoperoxidázy na molekulární jód I_2 . Vzniklé molekuly jódu se pak váží na tyrosolové zbytky tyreoglobulinu (organifikace).

Převzato Ross, Radioiodine Therapy for Hyperthyroidism, 2011 [9]

3.3 Kinetika RAI

Na selektivní vychytávání RAI ve štítné žláze navazuje jeho eliminace. Ta probíhá dvěma mechanismy: radioaktivním rozpadem s poločasem asi 8 dní (fyzikální poločas) a převážně renální eliminací s poločasem asi 24 dní (biologický poločas). Oba eliminační mechanismy se kombinují, takže výsledný efektivní poločas je odhadován asi na 6 dní:

$$\frac{1}{T_{eff}} = \frac{1}{T_{fyz}} + \frac{1}{T_{biol}}$$

Zatímco fyzikální poločas je konstantní, biologický poločas je variabilním parametrem. Proto se také efektivní poločas může lišit u jednotlivých pacientů, přestože přirozeně nemůže přesáhnout hodnotu poločasu fyzikálního (8 dní). V principu velký rozdíl v biologickém poločasu může způsobit významný rozdíl v poločasu efektivním a tím také v absorbované dávce [78]. Becker a Hurley [79] popsali bimodální rozdělení biologického poločasu v jejich souboru nemocných, kdy asi 15% pacientů mělo výrazně krátký biologický poločas 2,8 dne na rozdíl od ostatních (32 dní). Pacienti s rychlejší kinetikou pak při stejné podané aktivitě RAI dosáhnou podstatně nižší absorbované dávky ve žláze než pacienti s pomalejší kinetikou, což může vést k selhání léčby. Naopak, pokud bychom přizpůsobili podanou aktivitu takto krátkému poločasu, dosáhli bychom potenciálně nebezpečné dávky pro krev, což u benigního onemocnění štítné žlázy není vhodné. Na toto riziko zrychlené kinetiky může upozornit měření akumulace RAI ve žláze nejen za obvyklých 24 hod, ale i za 4 hod [80]. Je-li akumulace za 4 hod vyšší než za 24 hod, jde o pacienta s rychlou kinetikou a riziko selhání léčby je vyšší [80, 81].

Naopak někteří autoři navrhují vypočítávat 24-hodinovou akumulaci z naměřené 3-hodinové [82] nebo 4-6 hodinové [83] akumulace RAI ve štítné žláze, což by mělo praktické dopady především v ambulantním podání terapeutické dávky radioaktivního jódu ^{131}I u benigních onemocnění štítné žlázy [84]. Morris et al. na jejich souboru nemocných prokázali, že potenciální chyba v určení 24-hodinové akumulace RAI z naměřené čtyřhodinové nebo šestihodinové je nízká [83]. Navíc kinetika závisí také na typu onemocnění a na zásobách jódu. T_{eff} je kratší u GD než u toxické nodózní strumy, zatímco akumulace bývá vyšší [85].

3.4 Interakce (jód, lithium, předlčení ATD) ovlivňující výsledný efekt terapie RAI

Účinnost léčby RAI může být snížena předchozím podáním většího množství neradioaktivního jódu, který výrazně sníží akumulaci RAI ve štítné žláze. V praxi takové riziko představují hlavně jodové kontrastní látky a amiodaron. V případě amiodaronové tyreotoxikózy prvního typu je možné použít RAI jako definitivní terapii za předpokladu, že z kardiologického hlediska je možné amiodaron vysadit a RAI nebude podán dříve než s odstupem jednoho roku od ukončení medikace. Na překlenovací období je nutné podat ATD [86].

Další z faktorů, který může mít negativní vliv na výsledný efekt léčby RAI je předchozí podávání tyreostatik [9, 87]. Zejména užívání propylthiouracilu může snížit úspěšnost léčby RAI, protože PTU zvyšuje radiorezistenci štítné žlázy [87-89]. Na rozdíl od této zkušenosti předlčení carbimazolem a methimazolem by nemělo ovlivnit konečný výsledek terapie RAI, jsou-li medikamenty vysazeny několik dní před aplikací [87, 90-92]. Negativní účinek předlčení PTU je možné kompenzovat podáním vyšší dávky RAI [93, 94].

Naopak lithium může prodloužit retenci RAI ve žláze a tím zvýšit účinnost léčby, zejména u pacientů s krátkým biologickým poločasem, kteří jsou relativně rezistentní [95]. Srovnávací studie však přinesly rozporné výsledky [96, 97] a vzhledem k nezanedbatelné toxicitě lithia se tento postup rutinně nedoporučuje [5].

3.5 Nízká nebo vysoká dávka RAI – změna velikosti dávky v průběhu času

Radioaktivní jód ^{131}I v léčbě Gravesovy - Basedowovy tyreotoxikózy poprvé použili Hertz a Roberts v Massachusetts General Hospital v Bostonu v roce 1941 [3, 4]. V začátcích této léčby byla aplikovaná dávka RAI určována empiricky. Do roku 1950 v USA bylo standardně podáváno 6 MBq/g radioaktivního jódu ^{131}I , velikost štítné žlázy byla určována odhadem [98]. S užitím této dávky byla pozorována vysoká incidence hypotyreózy okolo 50 – 80% v průběhu deseti let [99]. K zabránění vzniku tohoto „nežádoucího“ účinku byla velikost podávané dávky redukována o více než 50% [84]. Ačkoliv po této nízké dávce RAI byla nízká incidence časně hypotyreózy (okolo 12% jeden rok od aplikace), v průběhu dalších

deseti let výskyt hypotyreózy stoupl až na 76% [100]. I ostatní dlouhodobé studie [101-103] v průběhu dalších let prokázaly, že rozvoj pozdní hypotyreózy je časem nevyhnutelný u většiny pacientů s GD léčených nízkou dávkou RAI, je-li dostatečně dlouhé období sledování. Navíc byl tento přístup spojen s vysokým procentem selhání terapie a nutností dlouhodobě pokračovat v medikaci ATD, eventuálně aplikovat další dávku RAI [100, 104]. Z těchto důvodů došlo ke změně v celkovém přístupu k terapeutickému podání RAI u GD. Nyní je cílem aplikovat takovou dávku RAI, aby došlo k dostatečné ablacii tkáně štítné žlázy spojené s rozvojem hypotyreózního stavu s nutností trvalé substituce hormonů štítné žlázy a tím zabránit pozdějšímu relapsu tyreotoxikózy [10, 32]. Podání vyšší dávky RAI je pak spojeno s vyšší úspěšností léčby [7].

Rozdílný přístup nabízí nedávná práce čínských autorů (Chen et al.) [105], kteří v jejich prospektivní randomizované studii zkoumali 600 nemocných s GD po terapii RAI. Pacienty rozdělili do pěti skupin po 120 nemocných. Podaná aktivita RAI byla odhadována pouze podle klinického skóre a základní minimální podaná dávka narůstala od první do páté skupiny. Za optimální dávkovací schéma označili třetí skupinu, kde bylo podáno 1,85-4,07 MBq/g (průměrná podaná aktivita 261 ± 162 MBq). Za sledované období dvanácti let 72% pacientů zůstalo eutyroidních, 22% přešlo do hypotyreózy a 6% nemocných zůstalo v hypertyreóze. Recidiva onemocnění byla 13,6%. Na základě těchto zjištěných dat doporučují nízkou dávku RAI s cílem vyhnout se rozvoji hypotyreózy a s tím související dlouhodobé substituci tyroxinu. Tato snaha vyplývá z odlišného etnického přístupu, kdy v této části světa je nedostatečná dlouhodobá spolupráce pacienta s lékařem.

3.6 Fixní nebo kalkulovaná dávka RAI

Navzdory dlouholeté zkušenosti s aplikací RAI u Gravesovy - Basedowovy tyreotoxikózy stále existuje nejednotnost názorů stran optimálního dávkovacího režimu a způsobu určení optimální léčebné dávky [9]. Někteří upřednostňují podání fixní dávky [10, 106, 107], jiní dávají přednost dávce kalkulované [9, 108-110]. Výhodou podání fixní dávky je jednoduchost a nízká cena, metoda nevyžaduje předběžné měření [32]. To oceňují zvláště pracoviště, kde se RAI podává ambulantně. Užívaná fixní aktivita se liší mezi pracovišti a také je patrný posun k vyšším hodnotám v průběhu času (Tab. 2).

Tabulka 2 - Příklady úspěšnosti terapie GD fixní aktivitou RAI

Autor	Místo	Rok	Aktivita (MBq)	Úspěšnost (%)
Allahabadia	Birmingham	před 1995	185	63
Leslie	Winnipeg	2003	239	73
Metso	Tampere	1965-2002	259	75
Hernandez-Jimenez	Mexico City	1980-2000	185-333	65,5
Leslie	Winnipeg	2003	353	74
Collier	Dalmellington Road	1997-2007	370	90
Allahabadia	Birmingham	1995-2001	385	74,9
Peters	Berlin	1995	555	71
Sztal-Mazer	Curitiba	2012	555	74
Gupta	Lambton	2003-2007	555	79,5
Collier	Dalmellington Road	1997-2007	555	90
Okosiema	Wales	2000-2007	555	91
Khalid	Wolverhampton	2011	555	93
Lewis	Belfast	2003-2007	555	93,3
Boelaert	Birmingham	2001-2007	600	84,1
Sztal-Mazer	Curitiba	2012	777	89
Hernandez-Jimenez	Mexico City	1980-2000	740-1100	87,7

Převzato a doplněno z Horáček, Terapie benigních onemocnění štítné žlázy radiojódem, 2006 [111]

Kalkulovaná dávka vychází z Quimby-Marinelliho vzorce [112], který bere v úvahu:

- hmotnost žlázy vyjádřenou v gramech (M, odhadovanou z objemu žlázy v ml)
- akumulaci RAI ve žláze za 24 hod vyjádřenou v procentech podané aktivity (A)
- efektivní poločas RAI vyjádřený ve dnech (T_{eff})

Podaná dávka (aktivita, vyjádřená v MBq) je pak počítána tak, abychom dosáhli zvolené absorbované radiační dávky (vyjádřené v Gy):

$$Podaná\ aktivita\ (MBq) = absorbovaná\ dávka\ (Gy) \times 24,7 \times M\ (g) / A\ (\%) \times T_{eff}\ (d)$$

V praxi narážíme na velkou variaci ve všech uvedených parametrech [78]. Základní nejednotnost je v absorbované dávce. Různí autoři doporučují různě velké absorbované dávky, od 60 do 300 Gy [109, 113, 114], a uvádějí velmi různou úspěšnost terapie, obvykle s očekávanou závislostí úspěšnosti na dávce (Tab. 3).

Tabulka 3 - Příklady úspěšnosti terapie GD kalkulovanou dávkou RAI (kalkulace z objemu, akumulace a poločasu)

Autor	Rok	Dávka (Gy)	Úspěšnost (%)
Catargi	1999	50	67
Howarth	2001	60	39
Moser	1988	60	54
Howarth	2001	90	41
Traino	2010	100	48
Peters	1995	119	58
Berg	1996	120	90
Walter	2004	150	72
Reinhardt	2002	150	73
Guhlmann	1995	150	83
Moser	1988	150	83
Grosso	2005	150	85
Reinhardt	2002	200	77
Kobe	2008	250	96
Sabri	1999	254	71
Grosso	2005	300	86
Reinhardt	2002	300	92
Willemsen	1993	300	100
Grosso	2005	> 300	86
Traino	2010	400	97

Převzato a doplněno z Horáček, Terapie benigních onemocnění štítné žlázy radiojódem, 2006 [111]

Z měřených parametrů je nejpracnější stanovení poločasu. Mnozí autoři tuto obtíž obcházejí tím, že kalkulují se standardním efektivním poločasem 6 dnů. To však vede k nepřesnostem, protože rozdíly mezi pacienty ve skutečném poločase mohou být značné [78]. Někteří pracoviště proto měří pouze objem a akumulaci a vyjadřují léčebnou dávku jako aktivitu na gram tkáně zadrženu ve žláze za 24hod (MBq/g). Podaná aktivita se potom vypočítá podle vzorce:

$$\text{Podaná aktivita (MBq)} = \text{cílová dávka (MBq/g)} \times 100 \times M \text{ (g)} / A \text{ (\%)}$$

Existuje široké rozmezí doporučené cílové dávky od 1,85 do 7,4 MBq/g [32] . S postupným zvyšováním podané aktivity (a tím zvyšování cílové dávky) narůstala úspěšnost léčby [32, 92, 108, 114] (Tab. 4).

Tabulka 4 - Příklady úspěšnosti kalkulovanou dávkou RAI (kalkulace z objemu a akumulace)

Autor	Rok	Dávka (MBq/g)	Úspěšnost (%)
Leslie	2003	2,9	82
Jarlov	1995	3,7	48
Murakami	1996	3,7	50
Imseis	1998	4,4	55
Leslie	2003	4,4	76
Bogazzi	1999	7,0	72
Andrade	2001	7,4	85
Chiovato	1998	7,4	90

Převzato a doplněno z Horáček, Terapie benigních onemocnění štítné žlázy radiojódem, 2006 [111]

Přímé srovnávací studie mezi fixní a kalkulovanou dávkou přinesly rozporuplné výsledky [114-117].

Dle Turner et al. kalkulovaná dávka nemá výhody ve srovnání s fixní dávkou [116]. Stejně tak Leslie et al. v randomizované studii nenašli rozdíl mezi fixní dávkou (235 nebo 350 MBq) a kalkulovanou dávkou (2.96 nebo 4.44 MBq/g) [117]. Naopak Peters et al. [114] v jejich prospektivní randomizované studii srovnávali účinek fixní dávky 555 MBq a kalkulované dávky se zvolenou absorbovanou radiační dávkou 100 Gy. Zatímco dosáhli lepších výsledků s fixní dávkou (71%) než s kalkulovanou (58%), po detailní analýze dávkové odpovědi u skupiny pacientů s fixní dávkou, kdy přepočítali úspěšnost léčby vzhledem ke skutečně absorbované aktivitě (11% pro 2,4 MBq/g, 50% pro 4,7 MBq/g, 67% pro 7,1 MBq/g, 80% pro 9,5 MBq/g, 93% pro 19,0 MBq/g) doporučují kalkulovanou dávku 200 Gy. Italská studie (Grosso et al.) [108] doporučuje kalkulovanou dávku 150 Gy.

Odlišný semikvantitativní přístup navrhuje Jarlov et al. [115]. Dle palpačního odhadu velikosti štítné žlázy podali 3 různé fixní dávky: 185 MBq pro malé žlázy (< 30 ml), 370 MBq pro střední žlázy (30-60 ml), 555 MBq pro velké žlázy (> 60 ml) a srovnávali je

s kalkulovanou dávkou 3,7 MBq/g. Úspěšnost byla nevýznamně lepší u semikvantitativního dávkování (61%) než u kalkulované dávky (48%). Podle jejich zkušeností tak z praktického hlediska plně vyhovuje levnější a jednodušší volba jedné ze tří předem zvolených dávek na základě velikosti žlázy [115].

De Rooij et al. [118] provedli systematickou meta-analýzu srovnávající efekt léčby u fixní a kalkulované dávky. Porovnáním výsledků 8 studií [114, 115, 117, 119-123] zjistili, že není rozdílu mezi oběma metodami v úspěšnosti léčby a vyléčení hypertyreózy. Nicméně je třeba zdůraznit, že rozsáhlá klinická heterogenita jednotlivých studií a užití různých metod v určení podané RAI aktivity, stejně tak jako nedostatek randomizovaných studií, zabraňují tomu, aby byl učiněn definitivní závěr [118].

Z praktického hlediska, kdy se zdá, že pracnější, časově a finančně náročnější, kalkulovaná dávka nepřináší větší procento úspěchu oproti dávce fixní, je mnohými autory doporučováno podávat jednoduchou standardní dávku radioaktivního jódu ^{131}I [8, 32, 86]. Dle nedávného doporučení American Thyroid Association (ATA) a American Association of Clinical Endocrinologists (AAACE) je vhodné podávat fixní dávku RAI o velikosti 370–550 MBq [32].

Collier et al. [124] srovnávali účinnost dvou různě velkých fixních dávek RAI (370 vs. 555 MBq) s úspěšností léčby 90% pro obě skupiny pacientů. V jejich studii nebyl zjištěn signifikantní rozdíl mezi nižší a vyšší podanou aktivitou. Naproti tomu Boelaert et al. v jejich nedávné kohortové studii [125] potvrdili, že vyšší podaná aktivita RAI přináší větší pravděpodobnost úspěšné léčby tyreotoxikózy. U pacientů s podanou fixní dávkou 600 MBq dosáhli úspěšnosti 84,1% v porovnání se skupinou, kde byla aplikována nižší dávka RAI (370 MBq s úspěšností 74,9% a 185 MBq s úspěšností 63%). Abraham et al. [10] navrhuje podání fixního dávkového režimu s aktivitou 500 MBq. Vyšší dávka (okolo 800 MBq) je doporučována u pacientů s velkou štítnou žlázou a velmi aktivním onemocněním.

S podobnými výsledky přichází i Sztal-Mazer et al. [126]. V jejich nedávné retrospektivní analýze zahrnující 258 nemocných s Gravesovou - Basedowovou tyreotoxikózou léčených aplikací RAI, rozdělili pacienty do tří skupin podle podané aktivity ≤ 555 MBq, 592–740 MBq, ≥ 777 MBq s úspěšností 74%, 85%, 89% zatímco průměrný čas dosažení úspěšné léčby byl 8,1, 4,6, 2,9 měsíců. Tato studie nejenomže potvrzuje již dříve známý fakt, kdy s vyšší dávkou stoupá úspěšnost léčby [125], ale zároveň jako první poukazuje na skutečnost, že s vyšší dávkou je potlačení tyreotoxikózy dosaženo dříve a pro pacienty se tak významně zkracuje doba nutného užívání ATD a s tím spojených výše uvedených rizik [126].

K podobným závěrům závislosti rychlosti účinku terapie RAI na velikosti podané dávky dospěli i další autoři [108, 127, 128], nicméně v ostatních studiích nebyla časová hranice úspěchu přesně definována. Canadas et al. [127] srovnávali účinky dvou různě velkých fixních dávek (370 MBq v.s. 555 MBq), kdy po 6 měsících od aplikace RAI bylo dosaženo většího procenta remise ve skupině s podanou vyšší aktivitou, zatímco po 12 a 24 měsících byla úspěšnost léčby stejná v obou skupinách pacientů. Grosso et al. [108] podávali tři různě velké kalkulované dávky (150 Gy, 300 Gy, > 300 Gy), ale nezjistili signifikantně významný rozdíl v úspěšnosti terapie. Přetrvávání hypertyreózy okolo 15% bylo stejné pro všechny dávky bez ohledu na velikost, nicméně potvrdili vztah mezi skutečně absorbovanou dávkou ve štítné žláze a rozvojem hypotyreózy. Jeden rok po aplikaci byl výskyt hypotyreózy 30% u skupiny s absorbovanou dávkou 150 Gy, 46% u 300 Gy a 71% u >300 Gy. Mexická studie (Hernandez –Jimenez et al.) [128] zahrnující téměř 600 pacientů doporučuje podání fixní dávky 740–1110 MBq. U podané aktivity 185–333 MBq byla úspěšnost léčby 65,5 %, ve skupině kde byla podaná aktivita ≥ 777 MBq úspěšnost stoupla na 87,7 %. U vyšší podané aktivity bylo remise rovněž dosaženo dříve.

3.7 Faktory zvyšující možnost selhání léčby

Dle všeobecně uznávané úspěšnosti léčby, pokud je podána dostatečná dávka radioaktivního jódu ^{131}I , hypotyreóza (nebo eutyreóza bez nutnosti substituce nebo terapie ATD) se rozvine asi u 80-90% pacientů, zatímco okolo 14% procent zůstane hypertyreózních [9, 129].

V případě selhání léčby je nutné podat opakovanou dávku RAI, většinou s odstupem 6-12 měsíců od první aplikace [8]. Odpověď na léčbu radioaktivní jódem ^{131}I je nepředvídatelná [130]. V poslední době se připouští skutečnost, že větší počet faktorů ovlivňuje konečný efekt terapie RAI. Tyto faktory pravděpodobně komunikují navzájem komplexním způsobem, což ještě stěžuje možnost oddělit dopad jednotlivých faktorů. Buňky, orgány a celé organismy se liší v jejich senzitivitě na ionizující záření vzhledem k rozdílu v buněčném cyklu, v intracelulárních ochranných systémech a schopnosti rekonvalescence [84]. Několik studií se snažilo určit faktory ovlivňující výsledek terapie [11, 125, 129-132], avšak nebylo učiněno jednoznačného závěru.

Skupina profesora Larsena z Harvardu [129] zkoumala 261 pacientů s GD, kterým podávala kalkulovanou dávku na základě měření akumulace a přepočtu, aby za 24 hodin bylo v oblasti štítné žlázy 296 MBq. S tímto přístupem dosáhli úspěchu v 86%. Při bližším

zkoumání byli neúspěšně léčeni pacienti mladšího věku, s velkou štítnou žlázou, vyšší akumulací radiofarmaka a vstupně vysokou hladinou fT₄. Okolo 5-10% pacientů zůstalo v hypertyreóze navzdory vysoké podané aktivitě (14,8 MBq/g). Allahabadia et al. [133] zjistili sníženou odpověď na terapii RAI u mužského pohlaví, mladších pacientů, velké štítné žlázy a u těžké tyreotoxikózy. V jejich kohortové studii srovnávali účinek dvou fixních dávek (185 v.s. 375 MBq). U skupiny s nižší podanou aktivitou rovněž zjistili závislost úspěchu terapie RAI na předléčení ATD v porovnání se skupinou s vyšší dávkou radiofarmaka. V další kohortové studii Boelaert et al. [125] ze stejného pracoviště, kde bylo zahrnuto 1278 hypertyreózních pacientů, potvrdili, že velikost podané dávky RAI, pohlaví, aktivita onemocnění a velikost štítné žlázy jsou nezávislé faktory určující konečný efekt terapie radioaktivním jódem ¹³¹I. V této studii rovněž hodnotili vliv kouření, přítomnosti EO a pozitivní rodinné anamnézy, ale zde nebyla prokázána souvislost. Markovič et al. [134] se zabývali strukturou štítné žlázy a dospěli k závěru, že velká a normoechogenní žláza zvětšuje radiorezistenci. Nwatsok et al. [135] rovněž potvrdili skutečnost o vlivu velikosti štítné žlázy na terapeutickou odpověď.

Všeobecně je uznáváno, že vysoká akumulace RAI ve štítné žláze je spojena s vysokou pravděpodobností úspěšné léčby [136]. S odlišným tvrzením přichází Walter et al. [131], kteří retrospektivně analyzovali 229 nemocných se zvýšenou funkcí štítné žlázy (akumulace RAI před léčbou v rozmezí 17 – 100%). Úspěšnost léčby po osmnácti měsících byla 80%. Při bližší analýze ve skupině pacientů s nízkou akumulací radiofarmaka perzistující hypertyreóza přetrvávala jen u 8% nemocných (úspěšnost léčby 92%), na rozdíl od skupiny s vysokou akumulací, kde byla úspěšnost léčby pouze 57% (tzv. hypertyreóza přetrvávala u 43% pacientů). K podobným závěrům dospěli i další autoři [129, 137]. Jiní naopak potvrdili opak v kontextu se všeobecně uznávaným názorem [138, 139]. Našly se však i takové práce, které neprokázaly souvislost mezi velikostí akumulace radiofarmaka a konečným efektem léčby [132]. Ve světle těchto kontroverzních závěrů nezbyvá než konstatovat, že vliv velikosti akumulace radiofarmaka před aplikací RAI na konečný výsledek terapie zůstává i nadále diskutabilní [131].

Přehled studií hodnotící faktory ovlivňující konečný efekt terapie radioaktivním jódem ¹³¹I je uveden v níže zobrazené tabulce (Tab. 5).

Pacientům ve zvýšeném riziku selhání terapie by měla být primárně podána vyšší dávka RAI ke zvýšení šance na vyléčení po první aplikaci radiofarmaka [10]. Ovšem dle některých studií podaná vyšší aktivita nepřinesla lepší výsledky u skupiny pacientů s přítomnými rizikovými faktory stran možného selhání terapie [129, 140].

Tabulka 5 - Přehled studií hodnotících faktory ovlivňující výsledky terapie RAI

první autor, rok	počet	design	dávka*)	věk	mužské pohlaví	objem šž	A	hodnota fT4	kouření	TRAK	EO
Alexander, 2002	261	retrospektivní	A/N	poz	žádný	neg	Neg	neg	-	-	neg
Boelaert, 2009	1278	kohorta	N/N	žádný	neg	neg	-	neg	žádný	-	žádný
Allahabadia, 2001	813	kohorta	N/N	poz	neg	neg	-	neg	-	-	-
de Jong, 2013	385	prospektivní	A/A	-	-	neg	Neg	-	-	-	-
Nwatsock, 2012	162	retrospektivní	A/N	žádný	žádný	neg	-	žádný	-	žádný	-
Khalid, 2011	584	retrospektivní	N/N	žádný	žádný	-	-	neg	-	-	-
Lewis, 2013	449	retrospektivní	N/N	-	žádný	neg	-	neg	žádný	-	-
Gupta, 2009	478	retrospektivní	N/N	žádný	žádný	neg	žádný	neg	-	žádný	-
Hernandez, 2006	596	retrospektivní	N/A	žádný	-	neg	žádný	žádný	žádný	-	neg
Okosiema, 2010	881	retrospektivní	N/N	žádný	žádný	žádný	žádný	-	-	-	-
Bogazzi, 2010	651	retrospektivní	A/A	žádný	žádný	neg	-	neg	žádný	neg	-
Catargi, 1999	100	retrospektivní	A/A	žádný	-	žádný	Neg	žádný	-	žádný	-
Kobe, 2008	571	prospektivní	A/A	žádný	žádný	neg	-	žádný	-	žádný	-
Metso, 2004	1086	kohorta	N/N	poz	neg	-	Neg	-	-	-	-
Sabri, 1999	207	retrospektivní	A/A	-	-	žádný	-	žádný	-	žádný	-

V tabulce je uveden vzájemný vztah mezi jednotlivými rizikovými faktory a konečným výsledkem (poz = pozitivní vztah, neg=negativní, žádný = žádný vztah, - = nebylo hodnoceno)

*) kalkulovaná dávka pro akumulaci/objem (A = ano, N = ne)

3.8 Vedlejší účinky terapie RAI

3.8.1 Krátkodobé vedlejší účinky terapie RAI

Vedlejší účinky po aplikaci ^{131}I jsou poměrně řídké a můžeme je rozdělit na krátkodobé a dlouhodobé. Mezi ty krátkodobé se řadí radiační tyreoiditida s incidencí okolo 1%. Typické projevy jsou bolestivost v oblasti štítné žlázy, někdy může být současně přítomen i otok krku a zduření štítné žlázy. Obtíže jsou většinou velmi dobře zvládnutelné podáním nesteroidních antiflogistik, někdy je nutné krátkodobě podat i kortikoidy [9, 10].

Z tkáně bezprostředně poškozené účinky radioaktivního záření přechodně dochází k uvolnění většího množství hormonů štítné žlázy, což může způsobit zhoršení tyreotoxikózy až vyvolání tyreotoxické krize [87, 141], která u některých pacientů může mít až fatální následky [141]. Tyto komplikace jsou naštěstí velmi vzácné [87]. Aplikace radioaktivního jódu ^{131}I klinicky zjevně hypertyreózním nemocným s GD, kteří nejsou předléceni ATD, všeobecně nevede k zhoršení tyreotoxikózy a hormony štítné žlázy poklesnou za několik dní po léčbě [84]. Přechodný vzestup hormonů je obvykle asymptomatický s maximem v prvním týdnu po aplikaci [142]. U toxické nodulární strumy je pravděpodobnost zhoršení hypertyreózy větší než u GD [142]. Tento fakt může být způsobem tím, že u žlázy s vysokým obratem (jako je aktivní GD) je nižší zásoba hormonů v koloidu štítné žlázy v porovnání s toxickou nebo netoxickou strumou [84].

Užívání ATD před a následně po aplikaci RAI snižuje riziko přechodné tyreotoxikózy [32, 84] z důvodu snížené syntézy a s tím související i zásoby tyreoidálních hormonů v koloidu štítné žlázy. Dle doporučení ATA a AACE [32] je vhodné předlécení ATD před aplikací RAI u nemocných s těžkou tyreotoxikózou, u starších pacientů a pacientů se závažnou komorbiditou jako je např. fibrilace síní, srdeční selhávání, plicní hypertenze, cerebrovaskulární nebo plicní onemocnění [93, 94].

3.8.2 Suspektní karcinogenní účinek terapie RAI

Mnohaleté zkušenosti s podáváním RAI velkému počtu pacientů rozptýlily přirozené obavy ze zvýšeného rizika vzniku maligního onemocnění po terapii radioaktivním jódem ^{131}I u benigního onemocnění štítné žlázy. Ve většině studií RAI není spojován se zvýšeným rizikem vzniku nádoru.

Ron et al. [143] sledovali 35 593 pacientů po terapii hypertyreózy a nezaznamenali zvýšený výskyt nádorů u nemocných, kteří obdrželi radioaktivní jód. Současně ale zjistili

zvýšený nárůst rizika vzniku karcinomu štítné žlázy, zejména u pacientů s multinodózní strumou, což může být způsobeno spíše základní diagnózou než samotnou léčbou.

Britská studie (Franklyn et al.) [144] zahrnující 7 417 pacientů prokázala snížené riziko celkového výskytu nádorů u pacientů léčených radioaktivním jódem ^{131}I , než u statisticky očekávaného podle národního registru, ale byl zde mírně zvýšený výskyt nádorů štítné žlázy a tlustého střeva u zkoumané skupiny nemocných.

Ve finské studii (Metso et al.) [145] obsahující 2 793 nemocných zjistili zvýšený výskyt nádorů žaludku, ledvin a prsů, což může mít souvislost s lokálním účinkem podaného radioaktivního jódu ^{131}I . Riziko rozvoje malignity stoupalo se zvyšující se dávkou RAI a to hlavně u pacientů s multinodózní strumou než u pacientů s GD.

Ve švédské studii (Hall et al.) [146], kde sledovali kolem 10 000 pacientů s hypertyreózou v následujících patnácti letech od aplikace RAI, byl celkový výskyt nádorů jen nepatrně vyšší proti očekávání a to pouze u nemocných toxickou nodulární strumou. Nevýznamně zvýšený vzestup výskytu nádorů štítné žlázy byl zaznamenán v italské studii [147], ale většina zařazených pacientů byla léčena pro toxickou nodulární strumu.

3.8.3 Dlouhodobé účinky terapie RAI

Vznik fibrilace síní (FIS) je jednou z nejvýznamnějších komplikací manifestní hypertyreózy s incidencí 5-15%. V jedné studii zjistili přítomnost FIS u 6% pacientů s tyreotoxikózou v porovnání s kontrolní skupinou, kde byl výskyt 0,8% [28]. Hyperfunkce štítné žlázy zvyšuje možnost hospitalizace pro kardiovaskulární onemocnění, zejména pro fibrilaci síní a její komplikace. Několik studií se zabývalo hodnocením celkového rizika terapie radioaktivním jódem ^{131}I [31, 148-150].

Franklyn et al. [31] našli zvýšené riziko úmrtí mezi 7209 pacienty léčenými aplikací RAI pro hypertyreózu v letech 1950–1989 a to především na kardiovaskulární a cerebrovaskulární onemocnění a na osteologické komplikace (osteoporotické fraktury). Toto zvýšené riziko bylo patrné hlavně první rok po aplikaci a zdá se být spíše důsledkem samotného onemocnění než podané léčby [151]. Stejná skupina [150] zkoumala 2668 nemocných s hypertyreózou léčených aplikací RAI v letech 1984-2002. Před ukončením studie zemřelo 554 osob proti očekávaným 487 dle národního registru zejména na kardiovaskulární komplikace. Pro zajímavost toto zvýšené riziko nebylo ve skupině pacientů užívající substituci tyroxinu jako následek terapie RAI. Jak bylo potvrzeno i v jiných studiích

navození hypotyreózy s adekvátní substituční léčbou po terapii RAI snižuje riziko úmrtí na kardiovaskulární a cerebrovaskulární komplikace [148, 150, 152].

Boelaert a spol. [148] v jejich nedávné studii potvrdili, že pacienti s hypertyreózou starší čtyřiceti let mají zvýšené riziko úmrtí v porovnání s kontrolní skupinou. Tento vliv je bez ohledu na příčinu zvýšené funkce štítné žlázy a přetrvává několik let od stanovení diagnózy. Mortalita stoupala jak u nemocných léčených ATD, tak u pacientů, kterým byl podán RAI, ale nebylo u nich dosaženo hypotyreózy. Naopak tam, kde po aplikaci RAI bylo dosaženo hypotyreózy (s adekvátně nastavenou substituční dávkou) a nebyly přítomny žádné jiné vážné komorbidity, toto zvýšené riziko zaznamenáno nebylo. S podobnými závěry přišel i Metso et al. [149], kteří prokázali vzestup úmrtí a výskytu cévního onemocnění o 12% u hypertyreózních pacientů.

Neléčená hypotyreóza následující po aplikaci ^{131}I je spojována se zvýšeným rizikem ischemické choroby srdeční.

3.8.4 Imunologický efekt terapie RAI

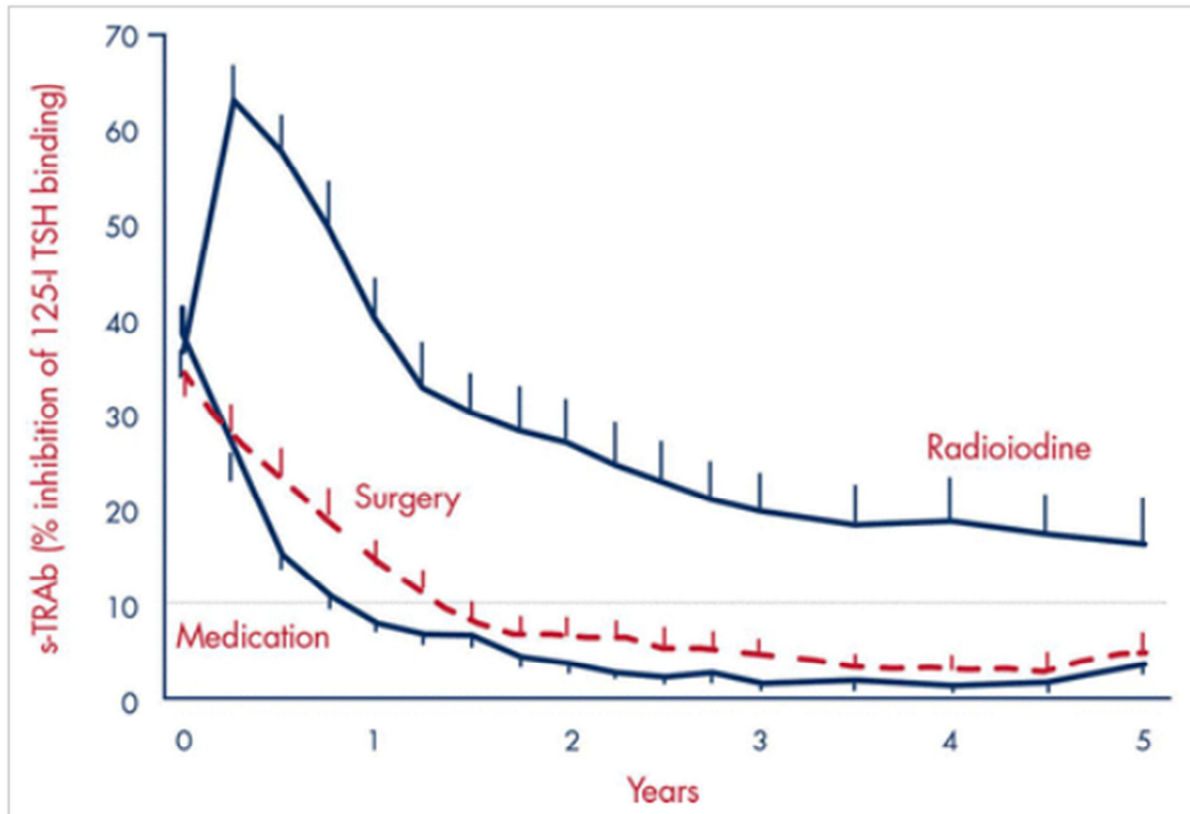
Poškození štítné žlázy účinky radioaktivního jódu ^{131}I vede k imunologické odpovědi, která může způsobit komplikace. TSH – receptorová ektodoména na tyreocytech je relativně nestálá a radioaktivním ozářením buňky se tato část receptoru může uvolnit do systémové cirkulace, kde působí jako epitop pro imunitní systém [153]. Tyto imunologické změny jsou příčinou toho, že po terapii RAI dochází k prudkému vzestupu TRAK s vrcholem kolem 3. měsíce od aplikace [154-156]. Naopak po TTE a léčbě tyreostatiky hladina TRAK postupně klesá [65] (Obr. 5). Hodnota TRAK se vrací na původní úroveň kolem jednoho roku od aplikace RAI, nicméně může zůstat pozitivní i několik let po léčbě [65, 157]. Velikost vzestupu hodnoty TRAK po aplikaci RAI se zdá závislá na počáteční imunoreaktivitě [158], ale může k ní dojít i u pacientů s negativní hladinou protilátek před podáním radiofarmaka [159].

Takto zvýšená hladina TRAK je pravděpodobnou příčinou vzniku očních komplikací, kdy po aplikaci RAI dochází ke zhoršení již stávajících očních obtíží nebo se endokrinní orbitopatie může rozvinout de novo [21]. Vysoké riziko je především u kuřáků a u GD velmi aktivní v úvodu onemocnění.

Zvýšená hladina TRAK (trojnásobně vyšší koncentrace než horní hranice normy) na počátku třetího trimestru rovněž může komplikovat průběh těhotenství. TRAK prochází placentou a může vyvolat tyreotoxikózu u plodu. U takto rizikových pacientek je nutné

pečlivé monitorování plodu a včas zahájit adekvátní léčbu (podání ATD v kombinaci s L-tyroxinem) [16]. Tato závažná komplikace s možnými fatálními důsledky pro plod naštěstí není příliš častá, prevalence je okolo 1-5% mezi všemi pacientkami s anamnézou GD [16].

Obrázek 5. Imunologický efekt terapie RAI



Převzato z Bonnema et al., Radioiodine Therapy in Benign Thyroid Diseases: Effects, Side Effects, and Factor Affecting Therapeutic Outcome, 2012 [84]

3.9 Účinek RAI na objem štítné žlázy

Z mnohaletých zkušeností s aplikací radioaktivního jódu ^{131}I u benigních onemocnění štítné žlázy je zřejmé, že po podání RAI dochází ke zmenšení objemu štítné žlázy [160]. Tato redukce velikosti štítné žlázy je více patrná u GD než u toxické nodulární strumy [161, 162]. Velikost redukce objemu po terapii RAI paralelně souvisí s ovlivněním funkce štítné žlázy. Dle v minulosti provedených studií [156, 163] zmenšení žlázy bylo signifikantně větší u pacientů, kteří byli po léčbě v eutyreóze nebo v hypotyreóze, naopak u pacientů s přetrvávající hypertyreózou byla redukce objemu menší.

V posledních třiceti letech se těchto poznatků o účinku RAI na objem štítné žlázy využívá také v léčbě netoxické multinodózní strumy (MNG) [164]. Aplikace radioaktivního

jódu ^{131}I snižuje velikost MNG přibližně o 40% za rok a o 50-60% za 2-5 let [165-167]. U velkých strum (>100 ml) je redukce objemu menší [168]. V případě potřeby dalšího zmenšení velikosti žlázy je možné aplikaci RAI zopakovat [169].

3.10 Kontraindikace RAI

Těhotenství a laktace jsou hlavní kontraindikace terapie radioaktivním jódem ^{131}I [10, 32]. U žen v reprodukčním věku musí být proveden těhotenský test nejdéle 48 hodin před aplikací RAI [32]. Pacientkám po léčbě RAI je přísně doporučováno vyhnout se těhotenství alespoň 4-6 měsíců po aplikaci dle nedávného doporučení ATA a AACE [32], zatímco jinými autory je to nejméně 6 měsíců a déle [7, 9, 10].

Toto přísné omezení má dva důvody. Za prvé, aby se zabránilo poškození štítné žlázy plodu účinky radioaktivního jódu. Dalším důvodem je snaha o skutečnost, aby v době případné koncepce již byla hypertyreóza dostatečně pod kontrolou (s ev. adekvátně nastavenou substituční dávkou tyroxinu) a tím se zabránilo možným komplikacím těhotenství [10]. Neúmyslné podání ^{131}I před 12. týdnem těhotenství obvykle není spojováno s poruchami funkce štítné žlázy plodu, zatímco od čtvrtého měsíce těhotenství RAI již může způsobit ablacii štítné žlázy dítěte. Pokud k nechtěné aplikaci ^{131}I dojde během prvního trimestru gravidity, je zde vyšší riziko potratu nebo vrozených vývojových vad, nicméně absolutní riziko takových komplikací není jisté, proto přerušení těhotenství není standardně doporučováno, ale je na individuálním zvážení [170]. U mužů je doporučováno vyhnout se otcovství alespoň čtyři měsíce po terapii RAI kvůli možnému ovlivnění spermatogeneze [32, 170].

Z dalších kontraindikací terapeutického podání RAI u benigních onemocnění štítné žlázy je současná přítomnost nádoru štítné žlázy nebo alespoň podezření na nádor. Radioaktivní jód ^{131}I by také neměl být podán osobám neschopným dodržovat radiohygienické předpisy [8, 10, 32]. Pro možné zhoršení očních obtíží je doporučováno vyhnout se aplikaci RAI u středního a těžkého stupně EO, kde je na místě provedení TTE jako definitivní léčby autoimunitní tyreotoxikózy [32].

3.11 Endokrinní orbitopatie a RAI

Opakovaně bylo prokázáno, že aplikace RAI pro Gravesovu - Basedowovu tyreotoxikózu má signifikantně zvýšené riziko rozvoje EO nebo zhoršení již existujícího očního postižení v porovnání s ATD nebo TTE [21, 171-173]. Riziko zhoršení je okolo 20% po léčbě RAI

v porovnání s 5% po terapii ATD [173, 174]. Riziko rozvoje těžké EO je okolo 7% [75]. Pravděpodobnost výskytu stoupá u kuřáků, u pacientů s vysokou hladinou fT3 a TRAK před zahájením léčby a u pacientů s opožděně korigovanou postradioablační hypotyreózou, tj. s delší expozicí vyšším hladinám TSH [174, 175].

U pacientů s mírnou EO se s dobrým efektem používá profylaktické podání prednisonu p.o. v dávce 0,4 mg/kg/den na dobu jednoho měsíce s postupným snižováním během dalších dvou měsíců [176]. Dle nedávné retrospektivní studie Lai et al. ze stejného pracoviště navrhuje nižší profylaktickou dávku prednisonu 0,2 mg/kg/den po dobu šesti týdnů se stejným účinkem [177]. Profylaktické podávání kortikoidů není doporučováno u pacientů bez předchozích známek očního postižení kvůli nízkému absolutnímu riziku rozvoje těžké EO po aplikaci RAI [178]. Pacienti, kteří kouří, mají několikanásobně zvýšenou šanci rozvoje těžkých očních obtíží proti nekuřákům a to bez ohledu na typ podané léčby [179]. Z tohoto důvodu je u kuřáků nutné aplikovat RAI pod clonou kortikoidů vždy, ať již byly v úvodu známky EO nebo nebyly [178].

3.12 Opatření po aplikaci RAI

Nebezpečí kontaminace okolí radioaktivním jódem ^{131}I vylučovaným slinami a močí a riziku zevního ozáření dalších osob gama zářením z krku nemocných se v podmínkách ČR čelí hospitalizací pacientů na jednotkách se zvláštním radiohygienickým režimem. Na naší jednotce jsou nemocní obvykle hospitalizováni 5-7 dní a propuštěni jsou poté, co denně měřený dávkový příkon ve vzdálenosti jeden metr klesne pod 12 μSv . Po propuštění jsou pacienti poučeni, aby se ještě další 1-2 týdny vyhýbali těsnému a delšímu kontaktu s ostatními, zejména s dětmi a těhotnými ženami.

Naopak ve Velké Británii nebo v USA, kde nejsou radiohygienické předpisy tak přísné, se RAI u benigního onemocnění štítné žlázy (do 1100 MBq) podává ambulantně [180]. Pacientům je pak doporučováno vyhnout se dětem mladším deseti let, spát odděleně, nemít sexuální kontakt první tři dny od aplikace, dodržovat bezpečnou vzdálenost (jeden metr) od ostatních osob a omezit čas strávený s ostatními. Není vhodné používat veřejnou dopravu, alespoň prvních 24 hodin od podání ^{131}I , nespát v hotelích a pokud to lze, jezdit v autě sám nebo být alespoň v co největší vzdálenosti od ostatních.

4 Cíle dizertační práce

Analyzovat výsledky léčby našeho souboru pacientů s Gravesovou nemocí léčených aplikací radioaktivního jódu ^{131}I v letech 1998 – 2012 v závislosti na vstupních poměrech pacientů.

Analyzovat závislost úspěšnosti terapie RAI na velikosti dávky v naší kohortě pacientů různě formulované (fixní dávka / kalkulovaná dávka).

Má kalkulovaná dávka při své pracnosti význam?

Na základě zjištěných dat navrhnout změnu dávkového režimu pro praktické použití.

4.1 Pracovní hypotézy

- 1) Úspěšnost léčby RAI bude závislá na velikosti cílové dávky
- 2) U fixních dávek bude úspěšnost terapie RAI závislá na podané aktivitě
- 3) Konečný efekt terapie RAI bude ovlivněn větším počtem faktorů

5 Použité metody a soubory nemocných

5.1 Pacienti

Na našem pracovišti (Tyreoidální jednotka IV. interní hematologické kliniky, provozovaná ve spolupráci s Oddělením nukleární medicíny, Fakultní nemocnice Hradec Králové) se podává RAI v léčbě Gravesovy - Basedowovy choroby od října 1998. V období od října 1998 do prosince 2012 byl radioaktivní jód ^{131}I aplikován 603 pacientům s GD. Dle doporučených postupů v České republice se obvykle jednalo o pacienty s delší než roční anamnézou nemoci, v prvním nebo dalším relapsu onemocnění, předléčené ATD (dříve carbimazolem, nyní spíše methimazolem) a v době aplikace převážně již zklidněné. Výjimečně byl RAI podán již po zaléčení první ataky choroby. V tomto případě šlo především o mladé pacientky plánující do budoucna těhotenství, o pacienty s nežádoucími účinky ATD a o starší pacienty s vysokým rizikem převážně kardiálních a skeletálních komplikací při nedostatečně kompenzované tyreotoxikóze. Se závažnými následky tyreostatické medikace jsme se v našem souboru pacientů setkali celkem v šesti případech, kdy došlo k rozvoji těžké agranulocytózy a nutnosti hospitalizace pro infekční komplikace. Naopak nebyl zaznamenán žádný případ akutního jaterního selhání.

5.2 Metody

Diagnóza GD byla potvrzena nízkou koncentrací TSH spolu se zvýšenou hladinou volných tyreoidálních hormonů a přítomností protilátek proti TSH receptorům. Na UZ vyšetření byl typický obraz difúzně nehomogenní strumy s hypoechogenní strukturou a difúzně zvýšenou vaskularizací, tomuto nálezu odpovídala i doplňná scintigrafii štítné žlázy s $^{99\text{m}}\text{Tc}$, kde byla zachycena difúzně zvýšená akumulace radiofarmaka. Pacienti byli na naše pracoviště odesláni buď od spádových endokrinologů, nebo byli dispenzarizováni v endokrinologické poradně Fakultní nemocnice Hradec Králové.

Pacienti byli požádáni, aby vysadili tyreostatika tři dny před přijetím. Vstupně absolvovali klinické a laboratorní vyšetření (TSH, fT3, fT4, TRAK). Byl jim změřen objem štítné žlázy pomocí UZ vyšetření (Hewlett-Packard Image Point) a akumulace za 24 hod. Ženám v reprodukčním věku byl proveden test k vyloučení těhotenství. Druhý den hospitalizace byla pacientům perorálně podána terapeutická dávka radioaktivního jódu ^{131}I jako sodná sůl ve formě roztoku.

Zpočátku jsme se snažili dosáhnout absorbované dávky asi 80-150 Gy, ale neměřili jsme poločas (počítali jsme se standardním poločasem 6 dní), takže v přesnějším vyjádření šlo

asi o 3,2-6,2 MBq/g (přepočteno na akumulaci za 24hod). Dávkování však nebylo nijak striktní. Např. i u malých žláz s vysokou akumulací jsme podávali alespoň 185 MBq, takže kalkulovaná dávka pak vycházela vysoká. Navíc, podobně jako jiná pracoviště, jsme v průběhu času dávku postupně zvyšovali a s tím rostla i úspěšnost léčby. Prvních 153 pacientů jsme ambulantně vyšetřili jeden rok po aplikaci RAI a našli jsme závislost úspěchu léčby (dosažení eutyreózy nebo hypotyreózy) na kalkulované dávce [181]. Při bližší analýze bylo zřejmé, že kalkulované dávky do 6 MBq/g byly úspěšné jen asi u poloviny pacientů, v okolí této dávky úspěšnost prudce stoupla asi na 80% (Tab. 6). Tento závěr je ve shodě se všeobecně uznávanou úspěšností léčby zvýšené funkce štítné žlázy pomocí aplikace radioaktivního jódu ¹³¹I okolo 85% [9].

Tabulka 6 – Závislost úspěšnosti terapie na kalkulované dávce RAI (první kohorta pacientů n=153)

Tercil	Rozmezí dávek (MBq/g)	n	Úspěšnost (%)
1	0,95 - 4,31	51	47
2	4,32 - 5,87	51	47
3	5,88 - 37,26	51	75

Převzato z Horáček, Terapie benigních onemocnění štítné žlázy radiojódem, 2006 [111]

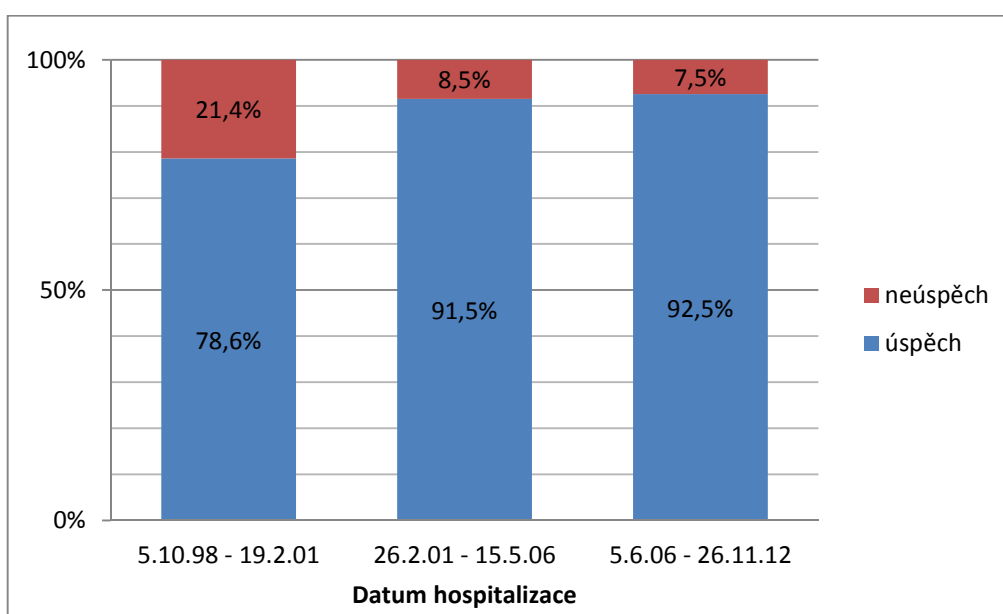
Na základě těchto poznatků jsme od ledna 2001 změnili léčebnou strategii, kdy jsme zvýšili minimální velikost podané cílové dávky na 6,5 MBq/g vypočtené na základě měření objemu žlázy (ultrazvukem) a akumulace za 24 hod. Dávkování RAI však ani po této změně nebylo zcela striktní. U malých žláz s vysokou akumulací jsme dávali alespoň 370 MBq, takže pak kalkulovaná dávka vycházela vysoká. Navíc u velkých žláz s vysokou aktivitou onemocnění jsme cílovou dávku zvyšovali na základě empirického odhadu. Medián cílové dávky pro období 2001-2012 tak byl přibližně 8,5 MBq/g (Tab. 7). S tímto přístupem jsme dosáhli úspěšnosti okolo 80% po 6 měsících a okolo 90% po 1 roce od aplikace (Graf 1). Změna velikosti cílové dávky v průběhu času je znázorněná v níže uvedeném grafu (Graf 2).

Tabulka 7 - Úspěšnost léčby v závislosti na datu hospitalizace

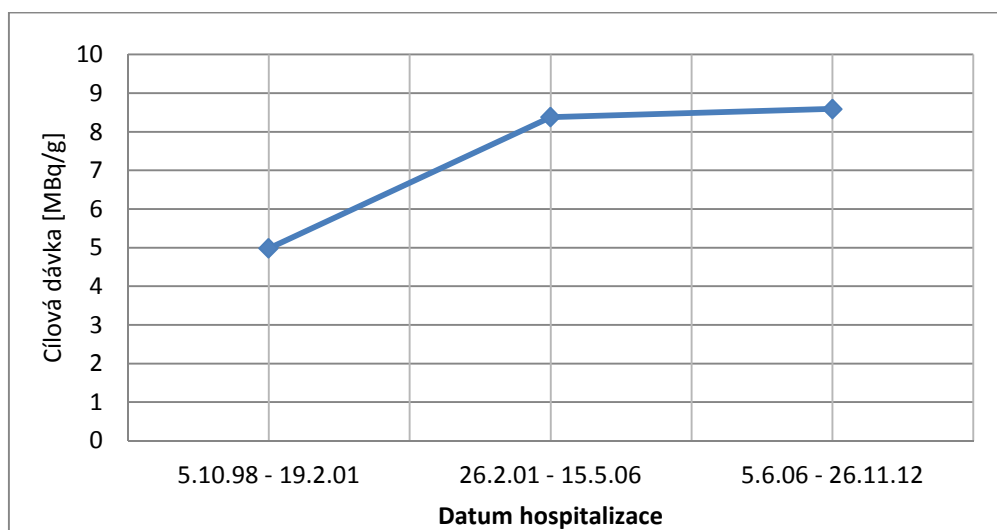
Datum hospitalizace	Skupina (n)	Cílová dávka (MBq/g)	Úspěšnost 6M (%)	Úspěšnost 12M (%)
5.10.98 - 19.2.01	201	4,98 (4,09-7,55)	61,2	78,6
26.2.01 - 15.5.06	201	8,38 (6,83-10,18)	79,6	91,5
5.6.06 - 26.11.12	201	8,59 (6,93-11,10)	80,1	92,5

Cílová dávka je uváděna v mediánech, v závorkách interkvartilové rozmezí

Graf 1 – Úspěšnost léčby v závislosti na datu hospitalizace / 12M



Graf 2 – Změna velikosti cílové dávky v průběhu času



5.3 Následná dispenzarizace

Hospitalizace trvala obvykle 5-7 dní. Denně byl pacientům měřen dávkový příkon ve vzdálenosti jednoho metru a domů byli propuštěni poté, co dávkový příkon klesl pod 12 μSv . Při propuštění jsme znovu zahájili původní dávku ATD a doporučili kontrolu za 4-6 týdnů. Následná dispenzarizace probíhala buď formou pravidelné kontroly u spádového endokrinologa nebo v endokrinologické poradně FNHK podle toho, odkud byli pacienti vstupně odesláni. Za 4-6 týdnů již většinou došlo k prvnímu léčebnému efektu a úpravě dávkování tyreostatik. Další kontroly zpočátku probíhaly v tříměsíčních intervalech, aby došlo k včasnému zachycení hypotyreózy a zahájení adekvátní substituce [179]. Takto frekventované kontroly byly obvykle potřeba během prvního roku od aplikace, po stabilizaci stavu postačily kontroly v půlročních až ročních intervalech.

Za neúspěšnou jsme léčbu RAI považovali ve chvíli, kdy i rok po aplikaci bylo stále nutné podávat ATD s výjimkou velmi nízkých dávek (např. 5mg methimazolu). U takto malých dávek bylo obvykle možné jejich vysazení během následujících šesti až dvanácti měsíců. Případný neúspěch léčby (tzv. relaps toxikózy nebo nemožnost dlouhodobě vysadit ATD) jsme řešili, ve spolupráci s ošetřujícími endokrinology a po domluvě s pacientem, dalším podáním RAI. Opakovaná dávka radioaktivního jódu ^{131}I se obvykle podává stejná nebo raději vyšší než původní. Časový odstup bývá 6-12 měsíců od první aplikace a většinou již vede úspěchu [32].

Do statistického zpracování našeho souboru pacientů byli zahrnuti pouze nemocní po první aplikaci radioaktivního jódu ^{131}I , opakované aplikace nebyly hodnoceny. Za sledované období čtrnácti let u čtyřiceti pacientů byla aplikována druhá dávka RAI a pouze ve dvou případech bylo nutné podat dávku třetí.

5.4 Statistická analýza

Vzhledem k tomu, že rozdělení dat nebylo normální, použili jsme neparametrické metody – Mannův-Whitneyův test. P-hodnoty nižší než 0,05 byly považovány za statisticky významné.

6 Výsledky

6.1 Základní charakteristika souboru

Retrospektivně jsme analyzovali 603 pacientů s GD léčených v letech 1998 – 2012 aplikací radioaktivního jódu ^{131}I na Tyreoidální jednotce IV. interní hematologické kliniky, provozované ve spolupráci s Oddělením nukleární medicíny, Fakultní nemocnice Hradec Králové. V souboru bylo 500 žen (83%) a 103 mužů (17%). Průměrný věk v době aplikace RAI byl $51,5 \pm 12,7$ let (základní vstupní charakteristika souboru viz Tab. 8).

Tabulka 8 – Základní vstupní charakteristika celého souboru (n=603)

	Median	Interkvartilové rozmezí
Věk (roky)	51	43 - 60
fT4 (pmol/l)	15,8	13,3 - 19,9
fT3 (pmol/l)	4,51	3,71 - 6,29
TSH (mIU/l)	0,59	0,04 - 2,35
Objem (ml)	25	17 - 37
Akumulace (% za 24h)	58	43,1 - 74,3
Podaná aktivita (MBq)	370	259 - 555
Cílová dávka (MBq/g)	7,99	5,79 - 9,99

Podle odpovědi na léčbu jsme pacienty rozdělili do tří skupin:

1. pacienti, kteří za sledované období byli v hypotyreóze nebo vyžadovali substituci
2. pacienti, kteří byli v eutyreóze a nevyžadovali žádnou medikaci stran štítné žlázy kromě minimální dávky tyreostatik (např. 5 mg methimazolu),
3. pacienti, kteří byli v hypertyreóze nebo vyžadovali tyreostatika, kromě minimální dávky.

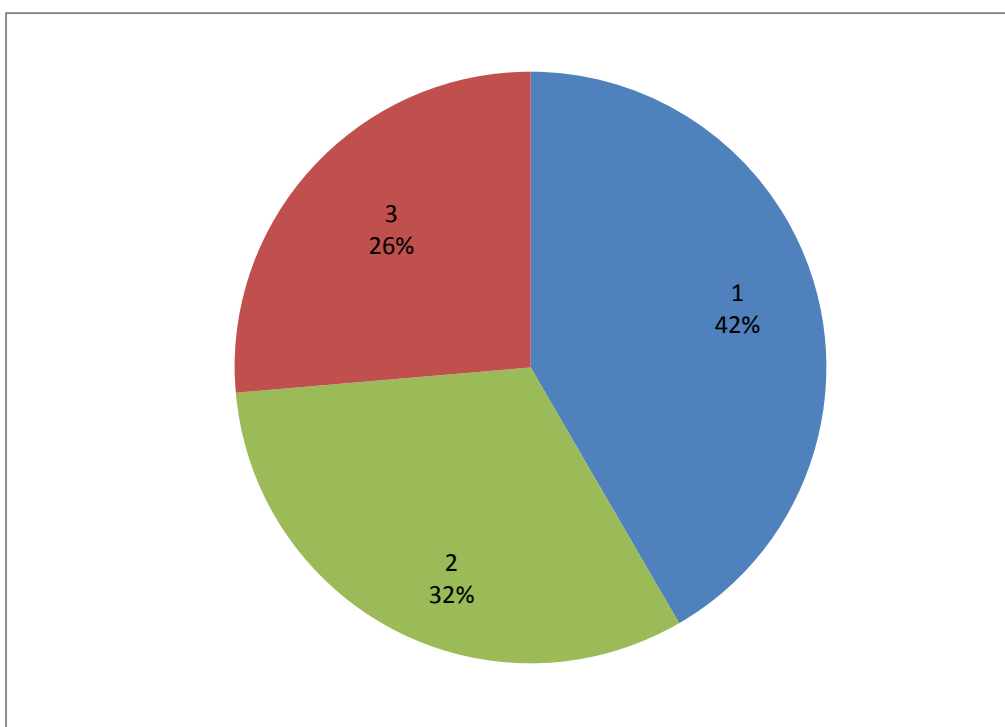
Za úspěšnou léčbu jsme považovali odpověď 1+2. Za neúspěšnou léčbu odpověď 3.

Za sledované období 6 měsíců po aplikaci RAI bylo v souboru 251 (42%) nemocných v hypotyreóze (odpověď 1) - z toho bylo 207 (41%) žen a 44 (43%) mužů. 193 (32%) nemocných bylo v eutyreóze (odpověď 2) – z toho 160 (32%) žen a 33 (32%) mužů. 159 (26%) nemocných zůstalo v hypertyreóze (odpověď 3) – z toho 133 (27%) žen a 26 (25%) mužů (Graf 3, Tab. 9).

Tabulka 9 – Rozvrstvení odpovědi na léčbu RAI za 6 měsíců

Odpověď	Celá skupina (n = 603)	Muži (n = 103)	Ženy (n = 500)
Hypertyreóza	159 (26%)	26 (25%)	133 (27%)
Eutyreóza	193 (32%)	33 (32%)	160 (32%)
Hypotyreóza	251 (42%)	44 (43%)	207 (41%)

Graf 3 – Rozvrstvení odpovědi na léčbu RAI za 6 měsíců

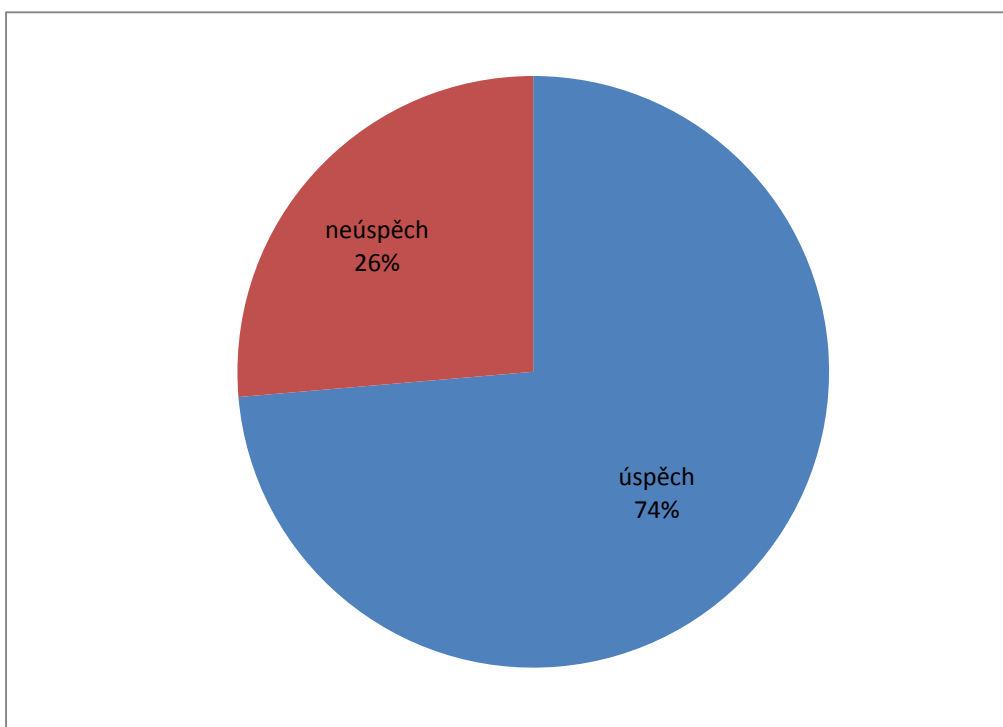


Celková úspěšnost léčby za 6 měsíců po aplikaci RAI byla 74%. Nedostatečně odpovědělo 26% nemocných. Z celkového počtu 444 pacientů s úspěšnou odpovědí na terapii RAI bylo 367 (73%) žen a 77 (75%) mužů. Ve skupině s nedostatečnou odpovědí bylo 133 (27%) žen a 26 (25%) mužů (Graf 4, Tab. 10).

Tabulka 10 – Úspěšnost léčby RAI za 6 měsíců

	Celá skupina	Muži	Ženy
Odpověď	(n = 603)	(n = 103)	(n = 500)
Neúspěch	159 (26%)	26 (25%)	133 (27%)
Úspěch	444 (74%)	77 (75%)	367 (73%)

Graf 4 – Úspěšnost léčby RAI za 6 měsíců

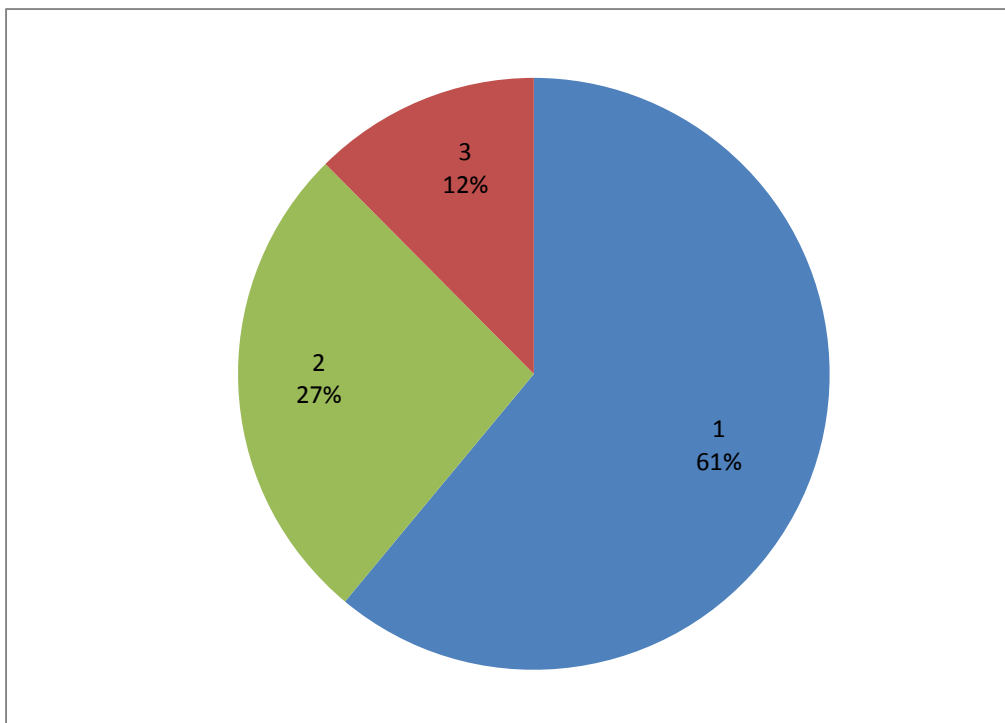


Za sledované období 12 měsíců po aplikaci RAI se zvýšila úspěšnost léčby. 368 (61%) pacientů bylo v hypotyreóze (odpověď 1) – z toho bylo 308 (62%) žen a 60 (58%) mužů. 160 (27%) pacientů bylo v eutyreóze (odpověď 2) – z toho 132 (26%) žen a 28 (27%) mužů. 75 (12%) pacientů zůstalo v hypertyreóze (odpověď 3) – z toho 60 (12%) žen a 15 (15%) mužů. (Graf 5, Tab. 11).

Tabulka 11 - Rozvrstvení odpovědi na léčbu RAI za 12 měsíců

	Celá skupina (n = 603)	Muži (n = 103)	Ženy (n = 500)
Odpověď			
Hypertyreóza	75 (12%)	15 (15%)	60 (12%)
Eutyreóza	160 (27%)	28 (27%)	132 (26%)
Hypotyreóza	368 (61%)	60 (58%)	308 (62%)

Graf 5 – Rozvrstvení odpovědi na léčbu RAI za 12 měsíců

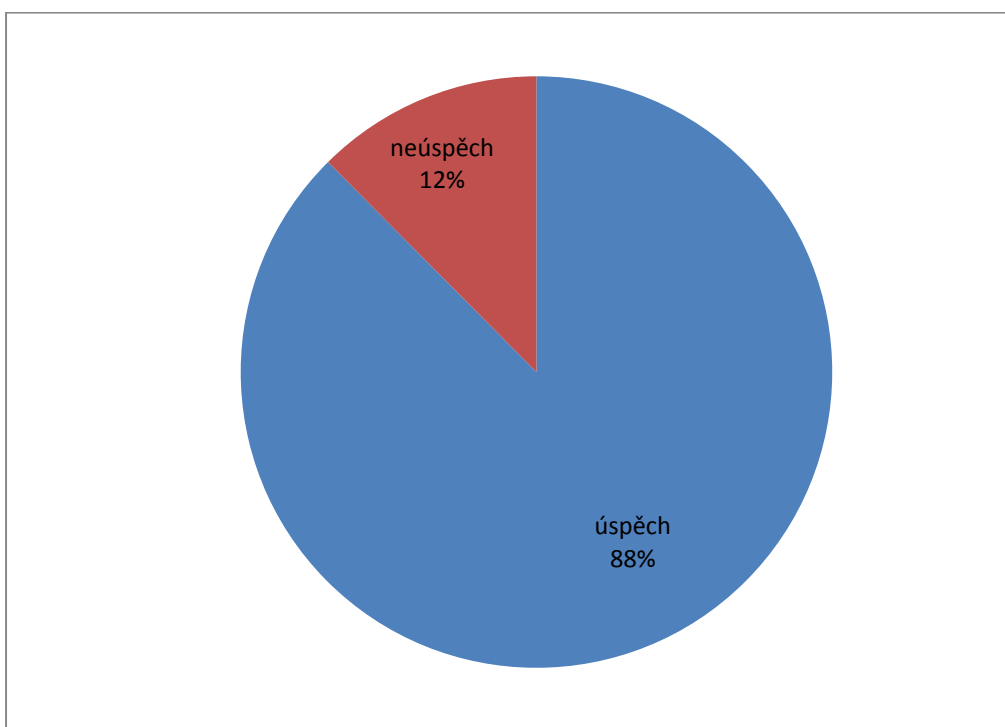


Celková úspěšnost terapie RAI rok od aplikace byla 88%. Nedostatečně odpovědělo 12% pacientů. Z celkového počtu 528 pacientů s úspěšnou odpovědí na terapii RAI bylo 440 (88%) žen a 88 (88%) mužů. Ve skupině s nedostatečnou odpovědí bylo 60 (12%) žen a 15 (15%) mužů (Graf 6, Tab. 12).

Tabulka 12 – Úspěšnost léčby RAI za 12 měsíců

	Celá skupina	Muži	Ženy
Odpověď	(n = 603)	(n = 103)	(n = 500)
Neúspěch	75 (12%)	15 (15%)	60 (12%)
Úspěch	528 (88%)	88 (85%)	440 (88%)

Graf 6 – Úspěšnost léčby RAI za 12 měsíců



6.2 Závislost úspěšnosti léčby RAI na velikosti cílové dávky a podané aktivity

Pro podrobnější analýzu našeho souboru pacientů jsme provedli tercilové rozdělení podle velikosti cílové dávky a poté i tercilové rozdělení podle velikosti podané aktivity, kdy jsme dospěli k zajímavému výsledku. Zatímco z tercilových grafů pro cílovou dávku (Graf 7, 8) je jasně patrná závislost úspěšnosti léčby na velikosti cílové dávky, u tercilových grafů pro celkovou podanou aktivitu (Graf 9, 10) je úspěšnost léčby stejná pro všechny 3 skupiny nemocných bez ohledu na velikost podané aktivity.

6.2.1 Rozdělení na tercily podle velikosti cílové dávky

Soubor pacientů jsme rozdělili na 3 rovnoměrné skupiny (201 pacientů v každé skupině) podle stoupající cílové dávky. V první skupině byli pacienti, kteří obdrželi cílovou dávku v rozmezí 0,5-6,3 MBq/g, v druhé skupině byli nemocní s cílovou dávkou v rozmezí 6,3-8,9 MBq/g a ve třetí skupině pacienti s cílovou dávkou v intervalu 8,9-77,2 MBq/g. Za sledované období 6 a 12 měsíců po aplikaci byla úspěšnost léčby v první skupině 57% a 78%, ve druhé skupině 80% a 90%, ve třetí skupině 84% a 95% (Tab. 13, 14)

Tabulka 13 – Úspěšnost léčby RAI v závislosti na cílové dávce za 6 měsíců

Cílová dávka interval (MBq/g)	Skupina (n)	Úspěch (n)	Neúspěch (n)	Úspěšnost (%)
0,5 - 6,3	201	114	87	57
6,3 - 8,9	201	161	40	80
8,9 - 77,2	201	169	32	84

chí-kvadrát test 45,253, P<0,001

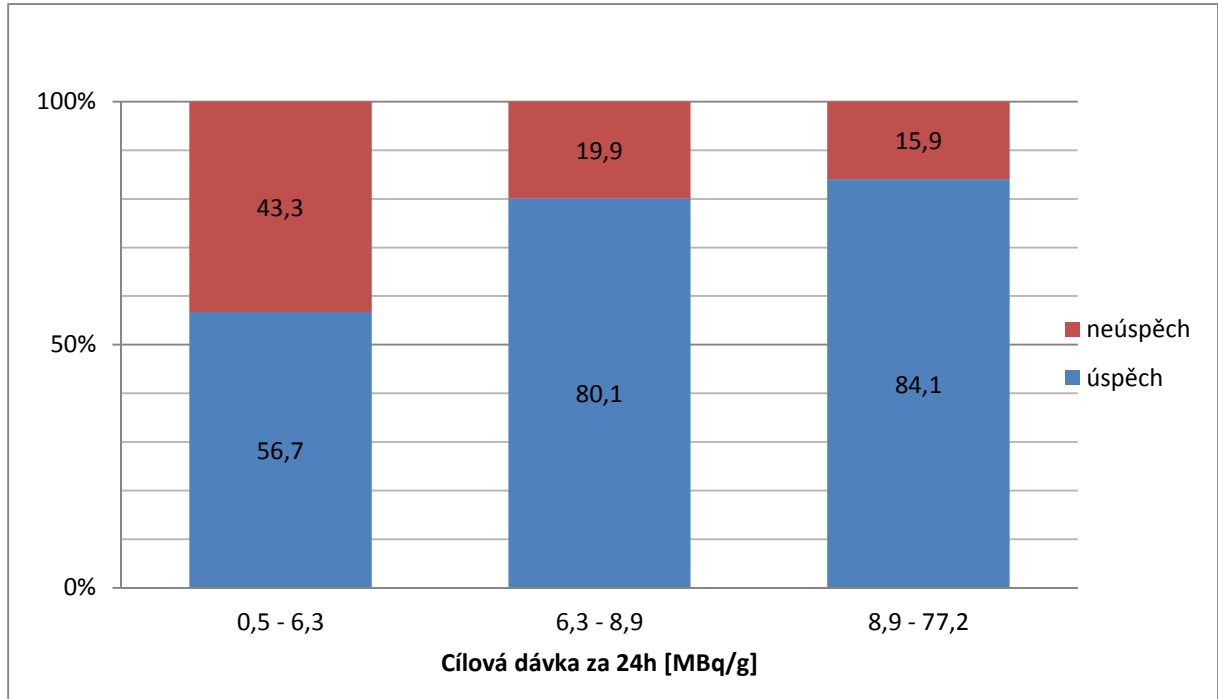
Tabulka 14 – Úspěšnost léčby RAI v závislosti na cílové dávce za 12 měsíců

Cílová dávka interval (MBq/g)	Skupina (n)	Úspěch (n)	Neúspěch (n)	Úspěšnost (%)
0,5 - 6,3	201	157	44	78
6,3 - 8,9	201	180	21	90
8,9 - 77,2	201	191	10	95

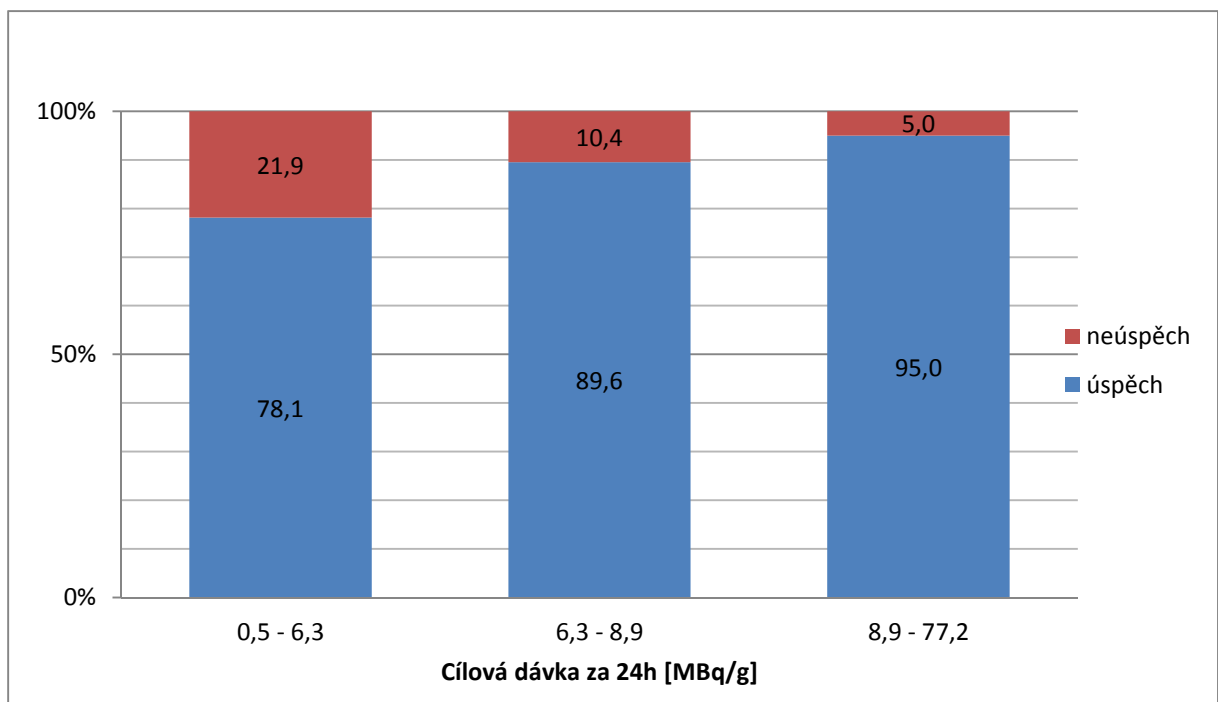
chí-kvadrát test 27,500, P<0,001

Po grafickém znázornění zjištěných výsledků je jasně patrná závislost úspěšnosti léčby na velikosti cílové dávky (Graf 7,8).

Graf 7- Úspěšnost léčby RAI v závislosti na cílové dávce za 6 měsíců (tercily)



Graf 8 - Úspěšnost léčby RAI v závislosti na cílové dávce za 12 měsíců (tercily)



6.2.2 Rozdělení na tercily podle velikosti podané aktivity

Podobné rozdělení našeho souboru pacientů jsme provedli i pro celkovou podanou aktivitu. Rozdělením na tercily podle stoupající podané aktivity jsme získali 3 rovnoměrné skupiny nemocných s podanou celkovou aktivitou v intervalu 111-296 MBq pro první skupinu, 296-444 MBq pro druhou skupinu a 444-2220 MBq pro třetí skupinu. Úspěšnost léčby pro jednotlivé skupiny byla za 6 měsíců 72% pro první skupinu, 75% pro druhou skupinu a 74% pro třetí skupinu (Tab. 15) a za 12 měsíců 88%, 89% a 87% (Tab. 16).

Tabulka 15 - Úspěšnost léčby RAI v závislosti na podané aktivitě za 6 měsíců

Podaná aktivita interval (MBq/g)	Skupina (n)	Úspěch (n)	Neúspěch (n)	Úspěšnost (%)
111 - 296	201	145	56	72
296 - 444	201	151	50	75
444 - 2220	201	148	53	74

chí-kvadrát test 0,461, P=0,794

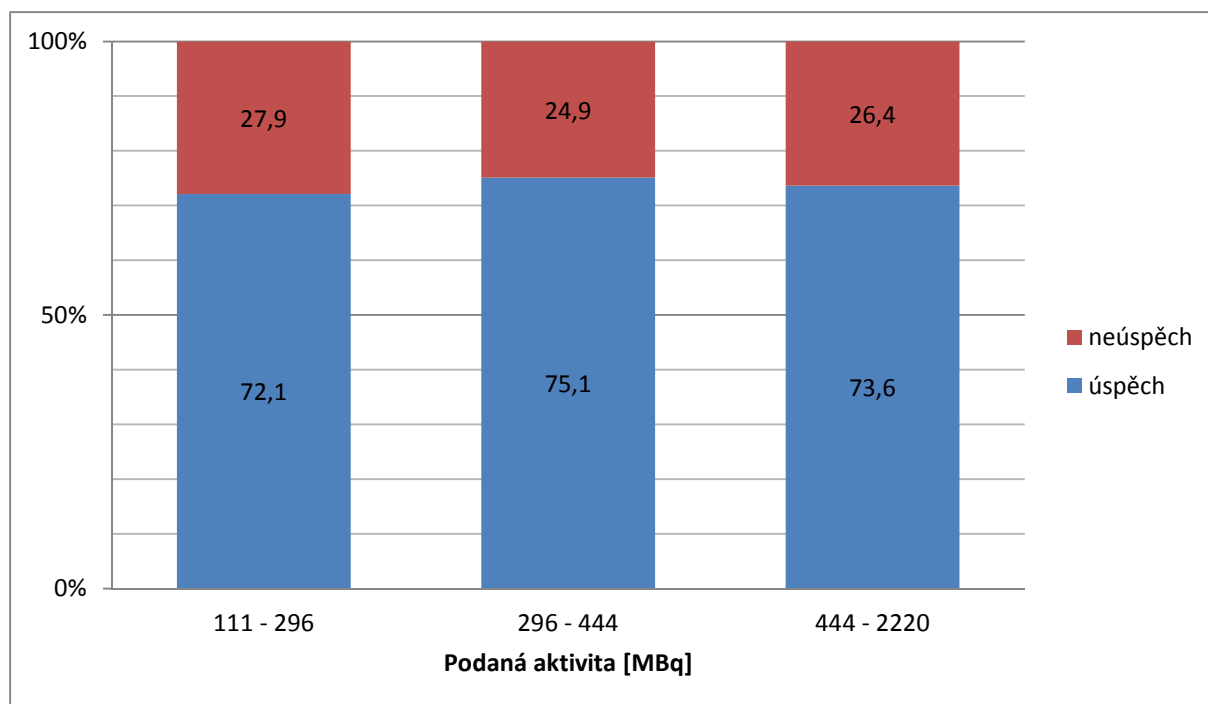
Tabulka 16 - Úspěšnost léčby RAI v závislosti na podané aktivitě za 12 měsíců

Podaná aktivita interval (MBq/g)	Skupina (n)	Úspěch (n)	Neúspěch (n)	Úspěšnost (%)
111 - 296	201	176	25	88
296 - 444	201	178	23	89
444 - 2220	201	174	27	87

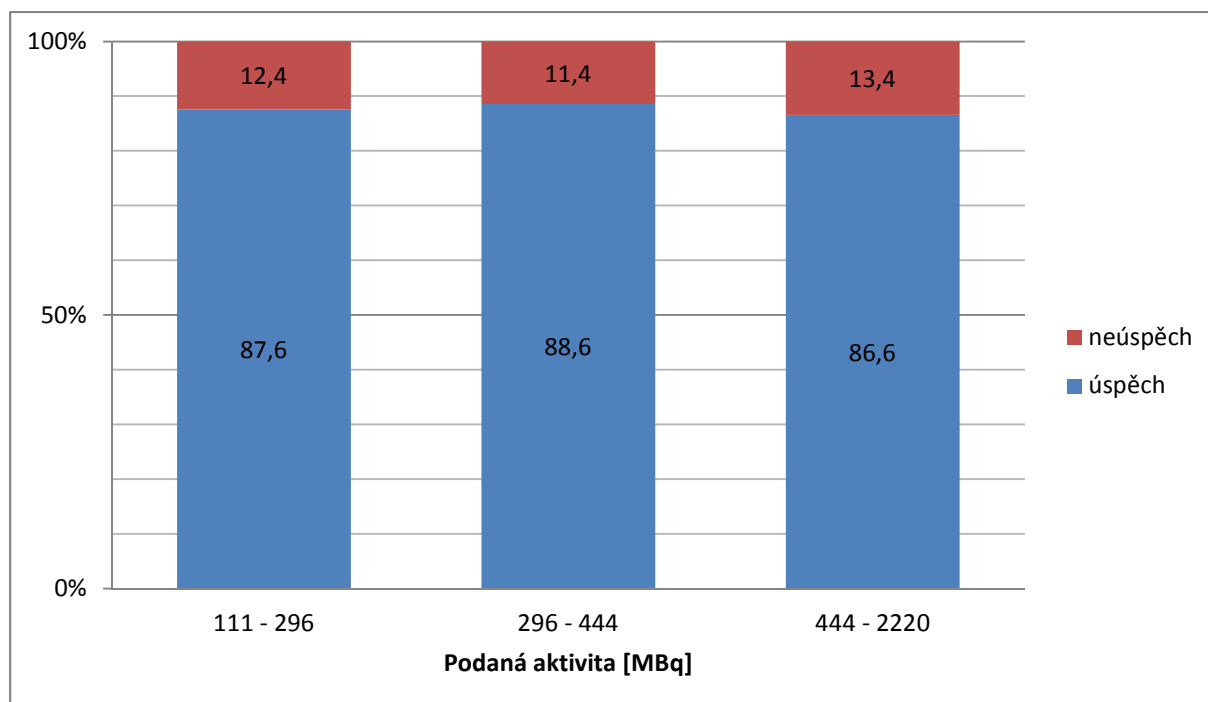
chí-kvadrát test 0,365, P=0,833

Po přenesení získaných dat do grafu je zřejmé, že úspěšnost léčby není vázaná na velikost podané dávky. Úspěšnost léčby je přibližně stejná pro všechny 3 skupiny bez ohledu na velikost podané celkové aktivity (Graf 9, 10).

Graf 9 - Úspěšnost léčby RAI v závislosti na podané aktivitě za 6 měsíců (tercily)



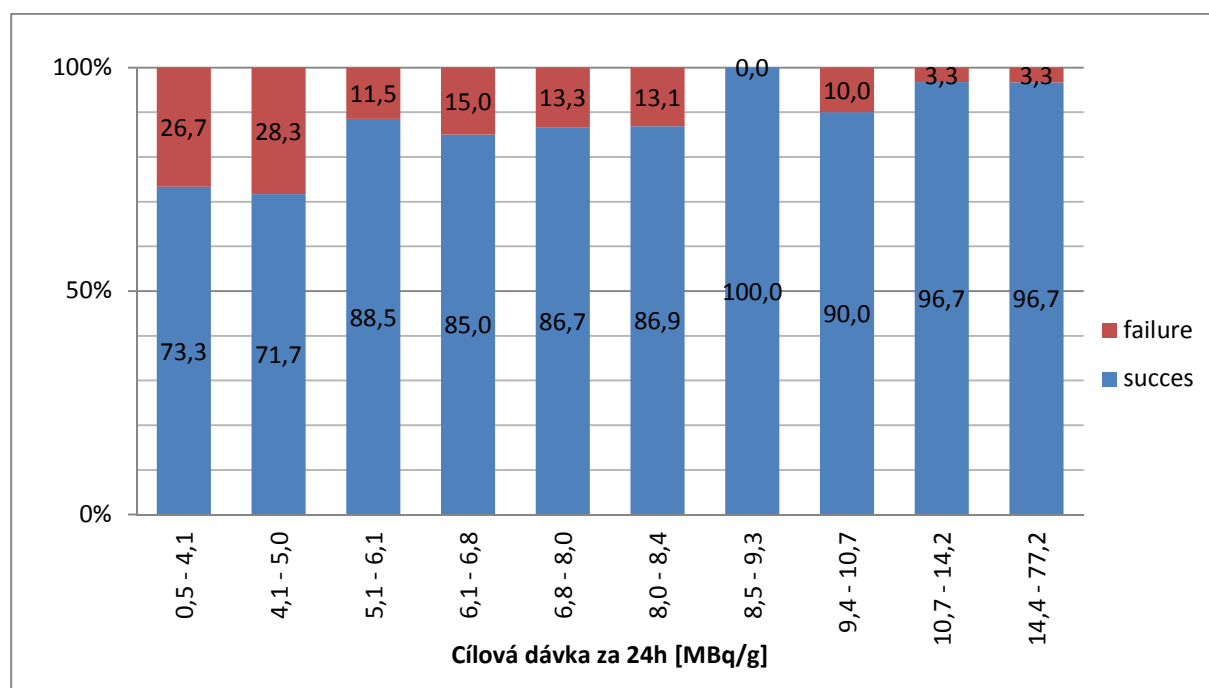
Graf 10 Úspěšnost léčby RAI v závislosti na podané aktivitě za 12 měsíců (tercily)



6.2.3 Podrobnější analýza cílové dávky

Pro podrobnější zpracování našeho souboru nemocných s cílem přesněji analyzovat dávkovací rozmezí, kde úspěšnost léčby začíná stoupat, jsme provedli rozdělení na decily podle velikosti cílové dávky (Graf 11). V tomto grafu jsou patrné 2 body vzestupu úspěšnosti léčby a to mezi druhým a třetím decilem a mezi šestým a sedmým decilem. V prvních dvou decilech (≤ 5 MBq/g) se úspěšnost léčby rok po aplikaci RAI pohybuje mírně nad 70%, od třetího do šestého decilu (5,1 – 8,4 MBq/g) je okolo 85% a od sedmého decilu ($> 8,5$ MBq/g) stoupá v průměru na 95% a k dalšímu zvyšování úspěšnosti již nedochází ani u extrémně vysokých cílových dávek.

Graf 11 - Úspěšnost léčby RAI v závislosti na cílové dávce za 12 měsíců (decily)

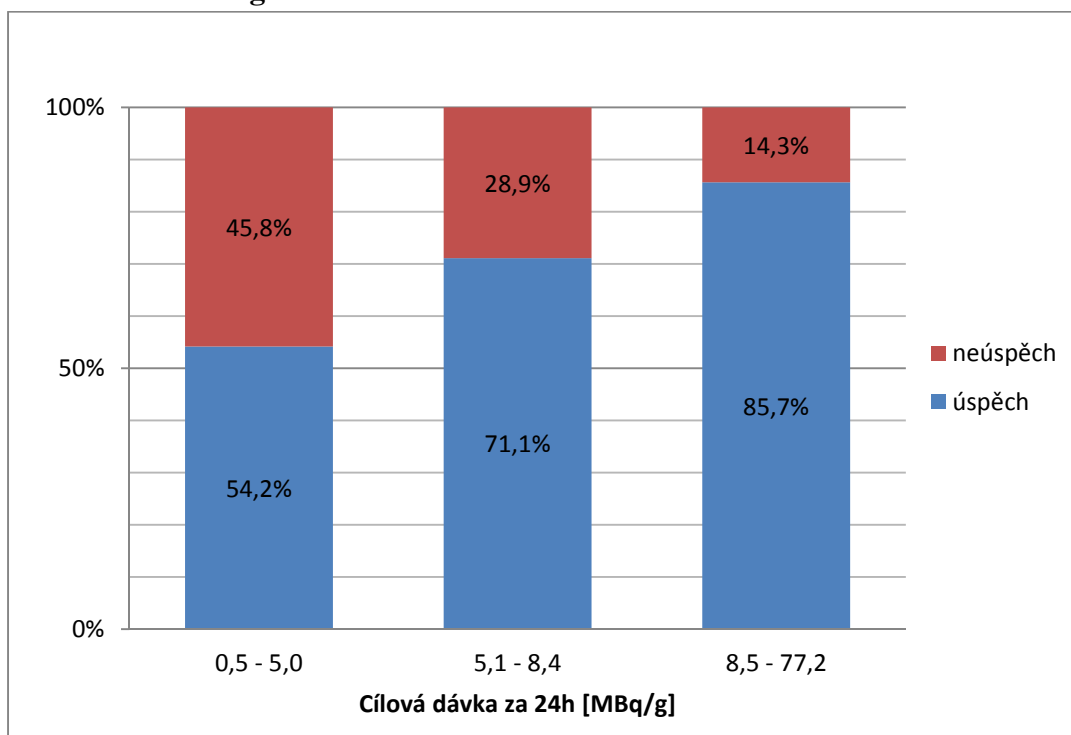


Takto získané hodnoty jsme použili jako nové intervaly pro přerozdělení souboru na tři skupiny (Tab. 17).

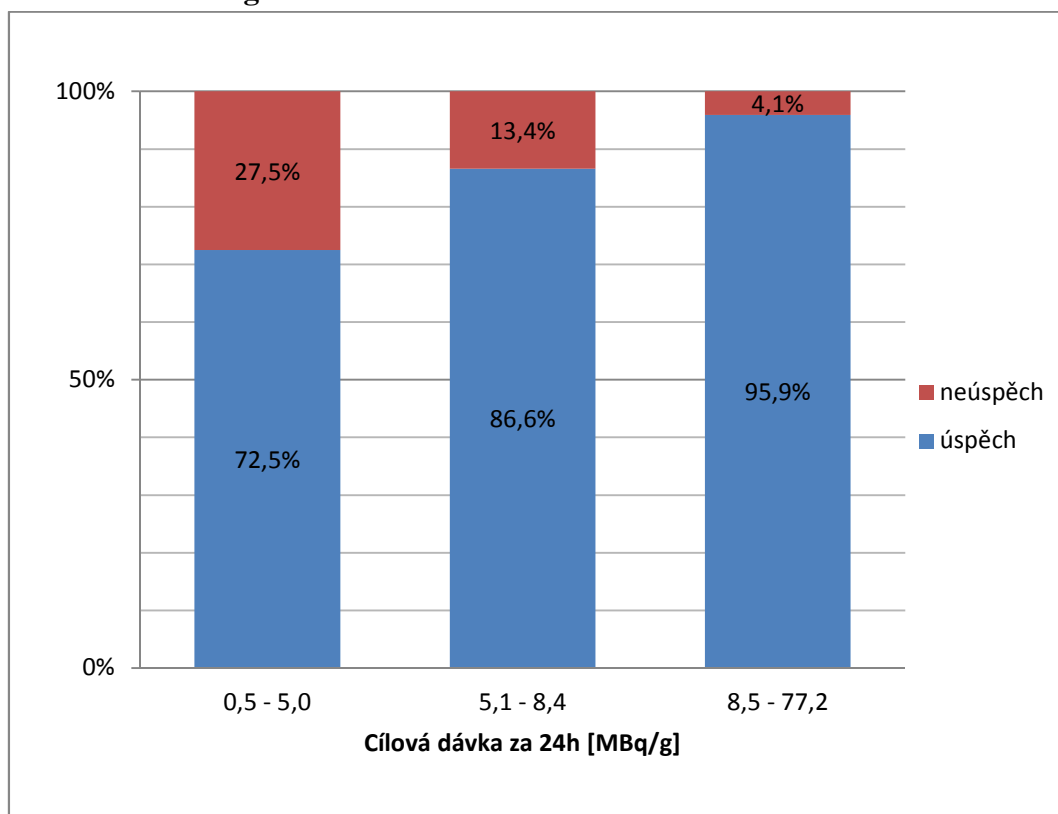
Tabulka 17 - Úspěšnost léčby v závislosti na cílové dávce dle intervalů vycházejících z decilového grafu

Cílová dávka [MBq/g za 24h]	Skupina (n)	Úspěšnost 6M (%)	Úspěšnost 12M (%)
0,5 – 5,0	120	54,2	71,7
5,1 - 8,4	239	71,1	85,7
8,5 - 77,2	244	85,7	95,9

Graf 12 - Úspěšnost léčby v závislosti na cílové dávce dle intervalů vycházejících z decilového grafu za 6 měsíců



Graf 13 - Úspěšnost léčby v závislosti na cílové dávce dle intervalů vycházejících z decilového grafu za 12 měsíců



V první skupině byli nemocní, kteří obdrželi cílovou dávku 0,5-5,0 MBq/g. Úspěšnost léčby u těchto pacientů byla 54,2% po 6 měsících, respektive 71,7% po 12 měsících. Druhou skupinu tvořili nemocní s cílovou dávkou 5,1-8,4 MBq/g. U těchto nemocných byla úspěšnost léčby 71,1% po 6 měsících a 86,6% po 12 měsících. Nemocní v třetí skupině obdrželi cílovou dávku v rozmezí 8,5-77,2 MBq/g. Úspěšnost léčby v této třetí skupině byla 85,7% po 6 měsících, respektive 95,9% po 12 měsících (Graf 12, 13).

6.2.4 Určení vhodné cílové dávky

V grafickém znázornění je dobře patrná vysoká úspěšnost léčby ve třetí skupině, která obdržela cílovou dávku $\geq 8,5$ MBq/g. Při bližší analýze této skupiny (snaha o decilové rozdělení) další vzestup úspěšnosti léčby RAI v závislosti na velikosti cílové dávky již nebyl patrný. I při extrémně vysokých cílových dávkách bylo selhání léčby okolo 4%.

Při podrobnější analýze druhé skupiny (pacienti s cílovou dávkou 5,1-8,4 MBq/g, medián cílové dávky 6,8 MBq/g) je vidět vysoká úspěšnost léčby (86,6%) 12 měsíců po aplikaci. Toto dávkovací schéma se nám však nejeví vhodné k plošnému doporučení pro praxi vzhledem k nedostatečné odpovědi (71,1%) 6 měsíců po aplikaci. Podle posledních literárních údajů je snaha podat tak velkou dávku RAI, aby ke kontrole tyreotoxikózy došlo co nejdříve, a mohla se tak zkrátit doba užívání ATD a s tím i související snížení rizika nežádoucích účinků tyreostatik [126]. Nicméně cílová dávka 6,5-7 MBq/g s ohledem na dříve publikovanou práci na našem pracovišti [181] se zdá dostatečná pro autoimunitní tyreotoxikózu bez přítomnosti rizikových faktorů selhání léčby RAI (např. malá štítná žláza s mírnou aktivitou v době aplikace), jak bude uvedeno dále.

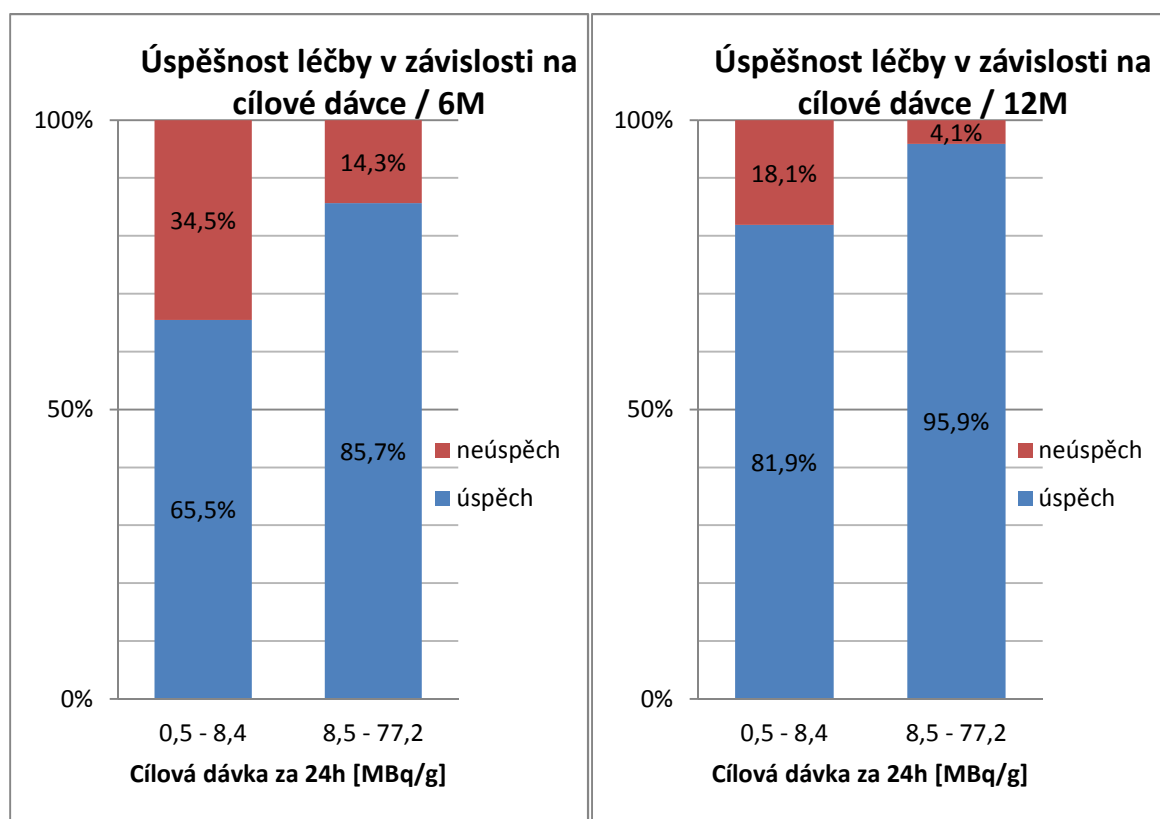
Cílová dávka ≤ 5 MBq/g se jeví zcela nevhodná pro terapeutické podání radioaktivního jódu ^{131}I u autoimunitní tyreotoxikózy s vysokým rizikem selhání léčby (45,8% za 6 měsíců, respektive 28,3% za rok od aplikace).

Po zhodnocení všech výše uvedených dat se nám pro široké použití pro praxi jako nejvhodnější cílová dávka jeví 8,5 MBq/g. Přímé srovnání nižší ($< 8,5$ MBq/g) a vyšší ($\geq 8,5$ MBq/g) dávky je uvedeno v tabulce 18. Ve skupině s nižší cílovou dávkou je úspěšnost léčby 65,5% po 6 měsících, respektive 81,9% po roce od aplikace. Ve skupině s vyšší dávkou je úspěšnost léčby 85,7%, respektive 95,9% (Graf 14).

Tabulka 18 – Přímé srovnání nižší a vyšší cílové dávky

Cílová dávka [MBq/g za 24h]	Skupina (n)	Úspěšnost 6M (%)	Úspěšnost 12M (%)
< 8,5	359	65,5	81,9
≥ 8,5	244	85,7	95,9

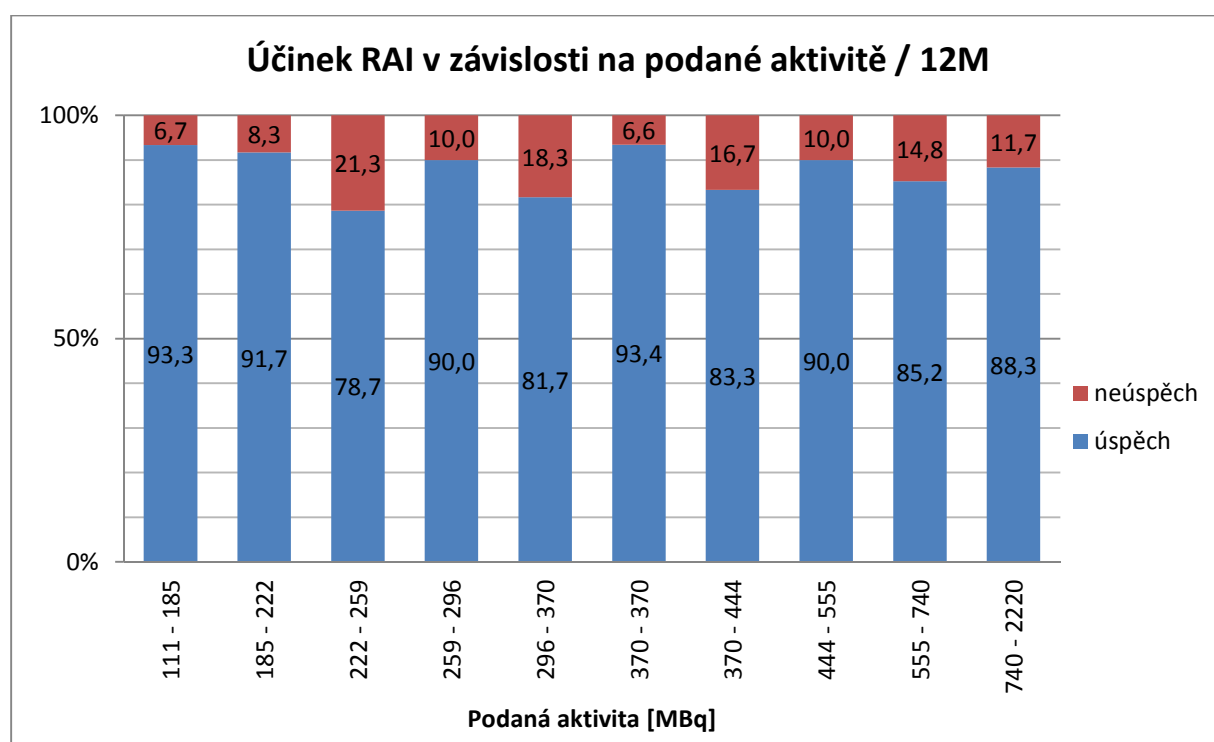
Graf 14 – Přímé srovnání nižší a vyšší cílové dávky



6.2.5 Decilové rozdělení podle velikosti podané aktivity

Ke kompletaci výsledků jsme provedli ještě rozdělení souboru na decily podle stoupající podané aktivity (Graf 15). Z grafu je jasně patrné, že úspěšnost terapie radioaktivním jódem ^{131}I není závislá na velikosti podané aktivity. Nejvyšší úspěšnosti léčby bylo dosaženo v decilu jedna a šest (93,3% a 93,4%), nejnižší v decilu tři (78,7%). V grafu není patrna žádná stoupající tendence úspěšnosti léčby s ohledem na zvyšující se podanou aktivitu RAI.

Graf 15 - Úspěšnost léčby RAI v závislosti na podané aktivitě za 12 měsíců (decily)



6.3 Faktory ovlivňující možnost selhání terapie RAI

V další části práce jsme se snažili určit faktory ovlivňující konečný výsledek léčby imunogenní tyreotoxikózy radioaktivním jódem ¹³¹I. K podrobnější analýze jednotlivých faktorů jsme soubor rozdělili na dvě skupiny. Na jednu stranu ty nemocné, kde byla úspěšná léčba tyreotoxikózy (odpověď 1+2 viz výše). Na druhou stranu ty, kde byla léčba neúspěšná (odpověď 3 viz výše). Základní charakteristika souboru podle jednotlivých hodnotících faktorů je uvedena v tabulce (Tab. 19, 20).

Tabulka 19 - Základní charakteristika souboru dle úspěšnosti léčby RAI po 6 měsících

Odpověď'	Úspěch (n = 444)	Neúspěch (n = 159)	chi-kvadrát	P
Věk (roky)	51 (43-60)	52 (42-59)	1,076	0,584
fT4 (pmol/l)	15,5 (13,2-18,6)	17,2 (14,0-25,9)	17,271	<0,001
fT3 (pmol/l)	4,3 (3,6-5,7)	5,4 (4,1-9,5)	24,651	<0,001
TSH (mIU/l)	0,9 (0,1-2,6)	0,2 (0,0-1,3)	21,883	<0,001
Objem (ml)	23 (15-34)	33 (22-47)	49,404	<0,001
Akumulace (% za 24h)	56 (41-73)	63 (48-78)	8,354	0,015
Podaná aktivita (MBq)	370 (259-555)	370 (259-509)	0,461	0,794
Cílová dávka (MBq/g)	8,2 (6,0-10,4)	6,1 (4,5-8,2)	45,253	<0,001

Hodnoty jsou vyjádřeny jako mediány (v závorkách interkvartilové rozdělení)

Tabulka 20 – Základní charakteristika souboru dle úspěšnosti léčby RAI po 12 měsících

Odpověď	Úspěch (n = 528)	Neúspěch (n = 75)	chí-kvadrát	P
Věk (roky)	52 (43-60)	51 (42-60)	1,096	0,578
fT4 (pmol/l)	15,7 (13,3-19,4)	16,5 (13,2-27,8)	2,832	0,243
fT3 (pmol/l)	4,4 (3,7-5,8)	5,5 (4,2-9,8)	13,796	0,001
TSH (mIU/l)	0,7 (0,0-2,5)	0,2 (0,0-0,9)	12,151	0,002
Objem (ml)	24 (16-35)	37 (25-58)	36,454	<0,001
Akumulace (% za 24h)	58 (42-74)	62 (51-75)	3,563	0,168
Podaná aktivita (MBq)	370 (257-555)	370 (259-490)	0,365	0,833
Cílová dávka (MBq/g)	8,2 (6,0-10,4)	5,9 (4,2-7,7)	27,500	<0,001

Hodnoty jsou vyjádřeny jako mediány (v závorkách interkvartilové rozdělení)

Z výše uvedených tabulek je patrné, že úspěšnost léčby nebyla závislá na podané aktivitě a věku pacienta v době aplikace. Naopak, jak již bylo uvedeno v předchozí části práce, úspěšnost statisticky významně závisela na velikosti cílové dávky. Také počáteční velikost štítné žlázy se ukázala jako statisticky významný prognostický faktor úspěšnosti terapie RAI, podobně jako vyšší zbytková úroveň tyreotoxikózy a vyšší aktivita onemocnění. V tabulce je dobře patrná nižší hladina TSH, vyšší hladina fT3 a větší objem štítné žlázy u

skupiny nemocných s neúspěšnou odpovědí na terapii RAI. Také vyšší hladina fT4 a vyšší akumulace za 24 hod jsou spojeny s neúspěšnou odpovědí na aplikaci RAI, ale pouze za sledované období 6 měsíců, v dalším časovém horizontu sledování rozdíly těchto dvou hodnot mezi úspěšnou a neúspěšnou skupinu již nejsou statisticky významné. Podrobnému zpracování jednotlivých rizikových faktorů selhání terapie RAI hodnocených v této práci se budou věnovat následující kapitoly.

6.3.1 Úspěšnost léčby RAI v závislosti na pohlaví

Z celkového počtu 603 pacientů v našem souboru nemocných s GD léčených aplikací RAI v letech 1998-2012 bylo 500 žen a 103 mužů. Po 6 měsících od aplikace mělo úspěšnou odpověď na aplikaci RAI 77 (74,8%) mužů a 367 (73,4%) žen. Při porovnání odpovědi pro obě pohlaví nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl ($p=0,871$). Stejný výsledek jsme získali i při porovnání odpovědí po 1 roce od terapeutického podání RAI. V souboru po tomto sledovacím období bylo 88 (85,4%) mužů a 440 (88%) žen s úspěšnou odpovědí. Statisticky nebyl zjištěn rozdíl v úspěšnosti odpovědi na terapeutické podání RAI při léčbě imunogenní tyreotoxikózy v závislosti na pohlaví ($p=0,580$). Grafické znázornění viz níže (Graf. 16).

Tabulka 21 - Úspěšnost léčby RAI v závislosti na pohlaví / 6měsíců

Pohlaví	Skupina (n)	Úspěch (n)	Neúspěch (n)	Úspěšnost (%)
muž	103	77	26	74,8
žena	500	367	133	73,4

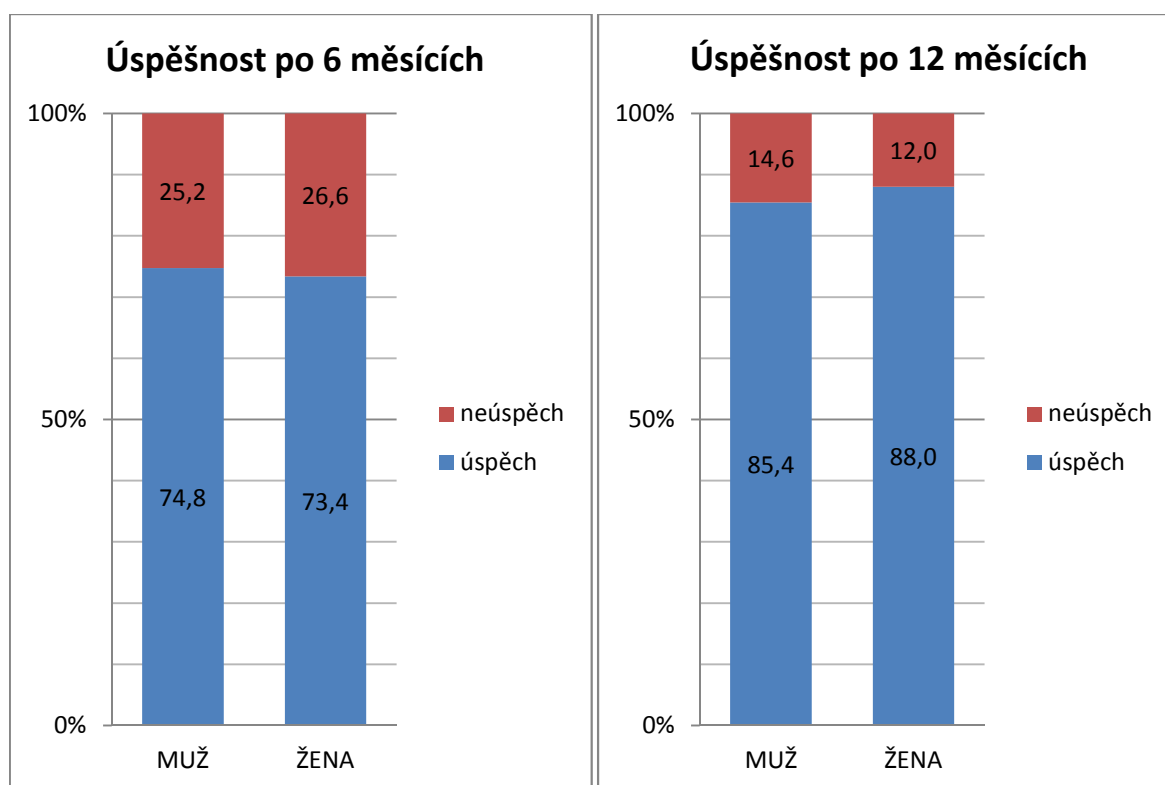
chí-kvadrát test 0,0262, $P=0,871$

Tabulka 22 - Úspěšnost léčby RAI v závislosti na pohlaví / 12měsíců

Pohlaví	Skupina (n)	Úspěch (n)	Neúspěch (n)	Úspěšnost (%)
muž	103	88	15	85,4
žena	500	440	60	88,0

chí-kvadrát test 0,307, $P=0,580$

Graf 16 – Úspěšnost léčby v závislosti na pohlaví



6.3.2 Úspěšnost léčby RAI v závislosti na TRAK

Další z faktorů, který jsme hodnotili jako možný negativní činitel ovlivňující konečný efekt terapie RAI, byl TRAK. Pro lepší statické hodnocení jsme hodnotu TRAK rozdělili na 3 skupiny. V první skupině byli nemocní s negativní hodnotou TRAK. Referenční rozmezí pozitivní a negativní hodnoty pro tuto veličinu se za sledované období 1998-2012 změnilo. Do září 2000 se za negativní považovala hodnota TRAK < 5 U/l, od října 2000 se změnila referenční mez a za negativní jsme považovali hodnotu TRAK ≤ 2 U/l. Do druhé skupiny jsme zařadili nemocné se slabě pozitivním TRAK (≤ 20 U/l) a ve třetí skupině zůstali pacienti se silně pozitivním TRAK (> 20 U/l).

Z celého souboru zahrnujícího 603 pacientů mělo v době aplikace radioaktivního jódu ¹³¹I 206 nemocných TRAK negativní, 298 nemocných mělo TRAK slabě pozitivní a 99 nemocných mělo TRAK silně pozitivní. Při kontrole po 6 měsících od aplikace RAI byla v první skupině (s negativním TRAK) úspěšná odpověď na terapii RAI u 172 (83,5%) nemocných, 34 (16,5%) zůstalo v hypertyreóze. Ve druhé skupině (s mírně pozitivním TRAK) úspěšně odpovědělo 224 (75,2%) nemocných, 74 (24,8%) zůstalo v hypertyreóze. Nejméně úspěšná byla léčba ve třetí skupině (se silně pozitivním TRAK), kde bylo 48

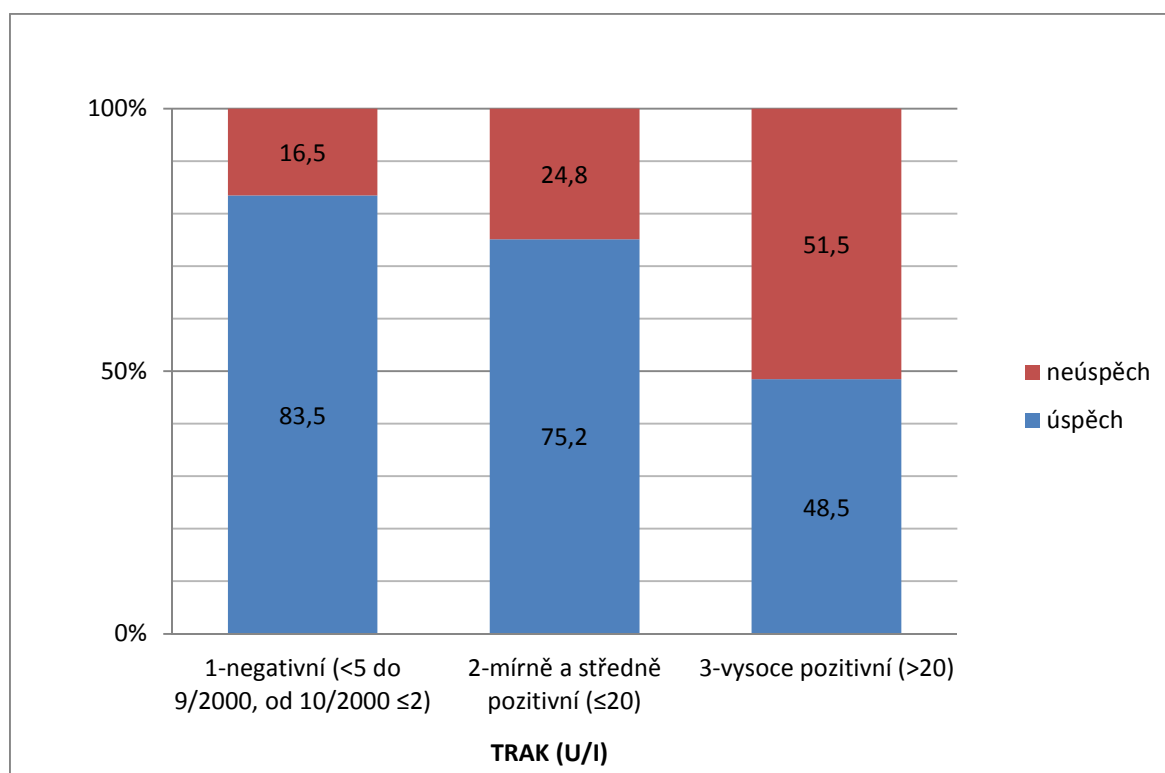
(48,5%) nemocných s dostatečnou odpovědí na terapii RAI a 51 (51,5%) nemocných s nedostatečnou odpovědí (Tab. 23, Graf 17). Rozdíl v úspěšnosti léčby RAI za sledované období 6 měsíců podle hodnoty TRAK byl statisticky významný ($p < 0,001$).

Tabulka 23 - Úspěšnost léčby RAI v závislosti na TRAK / 6měsíců

TRAK (U/I)	Skupina (n)	Úspěch (n)	Neúspěch (n)	Úspěšnost (%)
negativní (<5 do 9/2000, ≤2 od 10/2000)	206	172	34	83,5
slabě pozitivní (≤20)	298	224	74	75,2
silně pozitivní (>20)	99	48	51	48,5

chí-kvadrát test 42,929, $P < 0,001$

Graf 17 - Úspěšnost léčby RAI v závislosti na TRAK / 6měsíců



Při kontrole po 12 měsících od aplikace RAI byla v první skupině (s negativním TRAK) úspěšná odpověď na terapii RAI u 191 (92,7%) nemocných, 15 (7,3%) zůstalo v hypertyreóze. Ve druhé skupině (s mírně pozitivním TRAK) úspěšně odpovědělo 266 (89,3%) nemocných, 32 (10,7%) zůstalo v hypertyreóze. Nejméně úspěšná byla léčba ve třetí

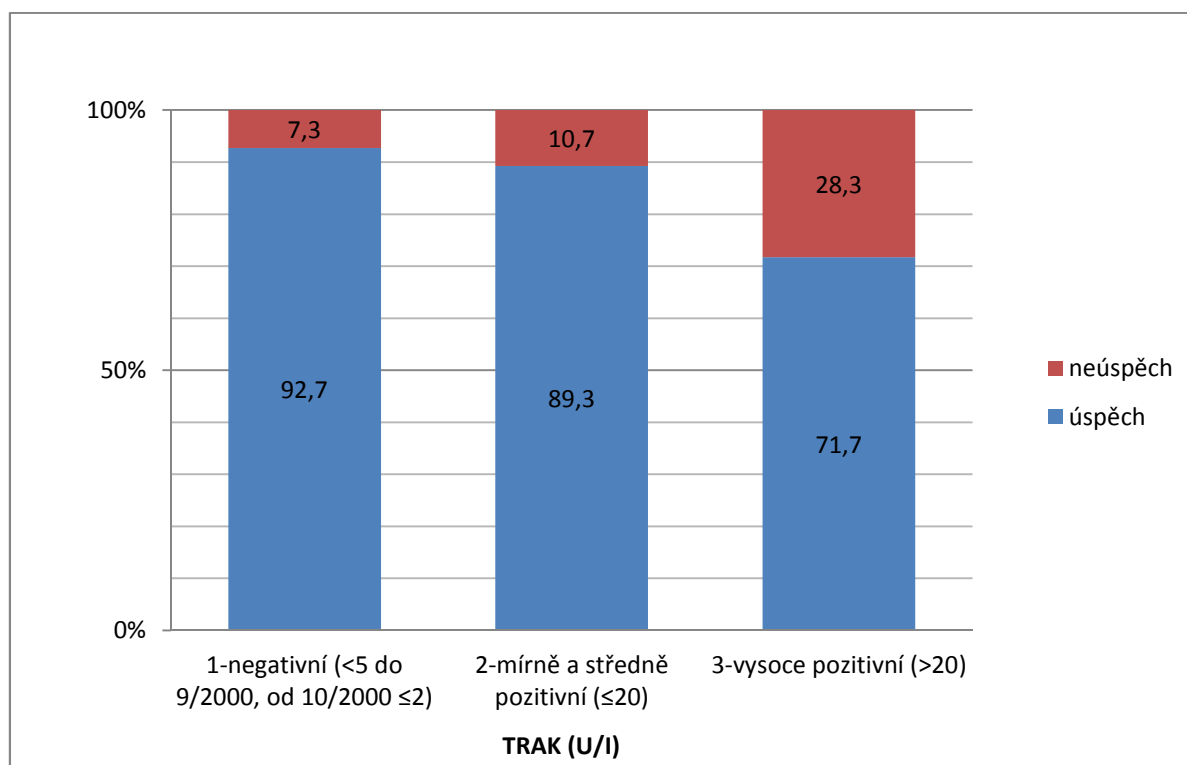
skupině (se silně pozitivním TRAK), kde bylo 71 (71,7%) nemocných s dostatečnou odpovědí na terapii RAI a 28 (28,3%) nemocných s nedostatečnou odpovědí (Tab. 24, Graf 18). Rozdíl v úspěšnosti léčby RAI za sledované období 12 měsíců podle hodnoty TRAK byl statisticky významný ($p < 0,001$).

Tabulka 24 - Úspěšnost léčby RAI v závislosti na TRAK / 12měsíců

TRAK (U/I)	Skupina (n)	Úspěch (n)	Neúspěch (n)	Úspěšnost (%)
negativní (<5 do 9/2000, ≤2 od 10/2000)	206	191	15	92,7
mírně a středně pozitivní (≤20)	298	266	32	89,3
vysoce pozitivní (>20)	99	71	28	71,7

chí-kvadrát test 28,642, $P < 0,001$

Graf 18 - Úspěšnost léčby RAI v závislosti na TRAK / 12měsíců



6.3.3 Úspěšnost léčby RAI v závislosti na věku pacienta

Dalším z hodnotících kritérií byl věk pacienta v době aplikace. Pro podrobnější analýzu možného ovlivnění terapeutického efektu aplikace RAI v závislosti na věku pacienta jsme soubor rozdělili na 3 rovnoměrné skupiny (tercily) podle stoupajícího věku pacientů. V první skupině bylo 201 nemocných ve věku od 20 do 46 let. Ve druhé skupině bylo 201 pacientů ve věku od 46 do 56 let a ve třetí skupině 201 nemocných ve věkovém rozmezí od 56 do 88 let. V každé skupině jsme pacienty rozdělili podle odpovědi na aplikaci RAI na úspěšné (odpověď 1+2 viz výše) a neúspěšné (odpověď 3 viz výše).

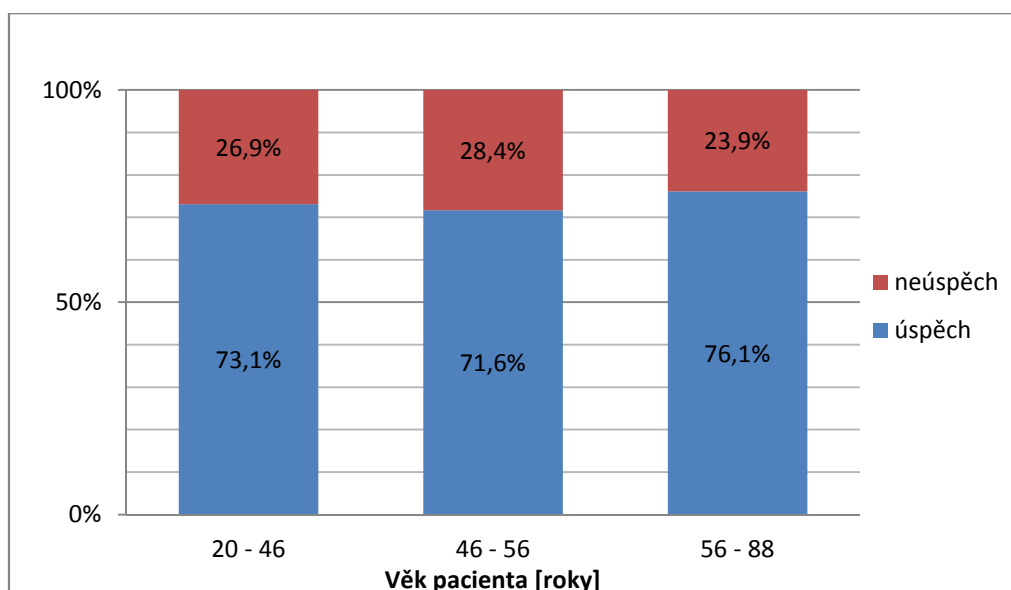
Za sledované období 6 měsíců bylo v první skupině 147 (73,1%) úspěšných a 54 (26,9%) neúspěšných odpovědí. Ve druhé skupině bylo 144 (71,6%) úspěšných a 57 (28,4%) neúspěšných odpovědí. Ve třetí skupině úspěšně odpovědělo 153 (76,1%) nemocných a neúspěšně 48 (23,9%) pacientů (Tab. 25, Graf 19). Nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl v efektu RAI v závislosti na věku pacienta za sledované období 6 měsíců ($p=0,584$).

Tabulka 25 - Úspěšnost léčby RAI v závislosti na věku pacienta / 6měsíců

Věk (roky)	Skupina (n)	Úspěch (n)	Neúspěch (n)	Úspěšnost (%)
20 - 46	201	147	54	73,1
46 - 56	201	144	57	71,6
56 - 88	201	153	48	76,1

chí-kvadrát test 1,076, $P=0,584$

Graf 19 – Úspěšnost léčby RAI v závislosti na věku pacienta / 6měsíců



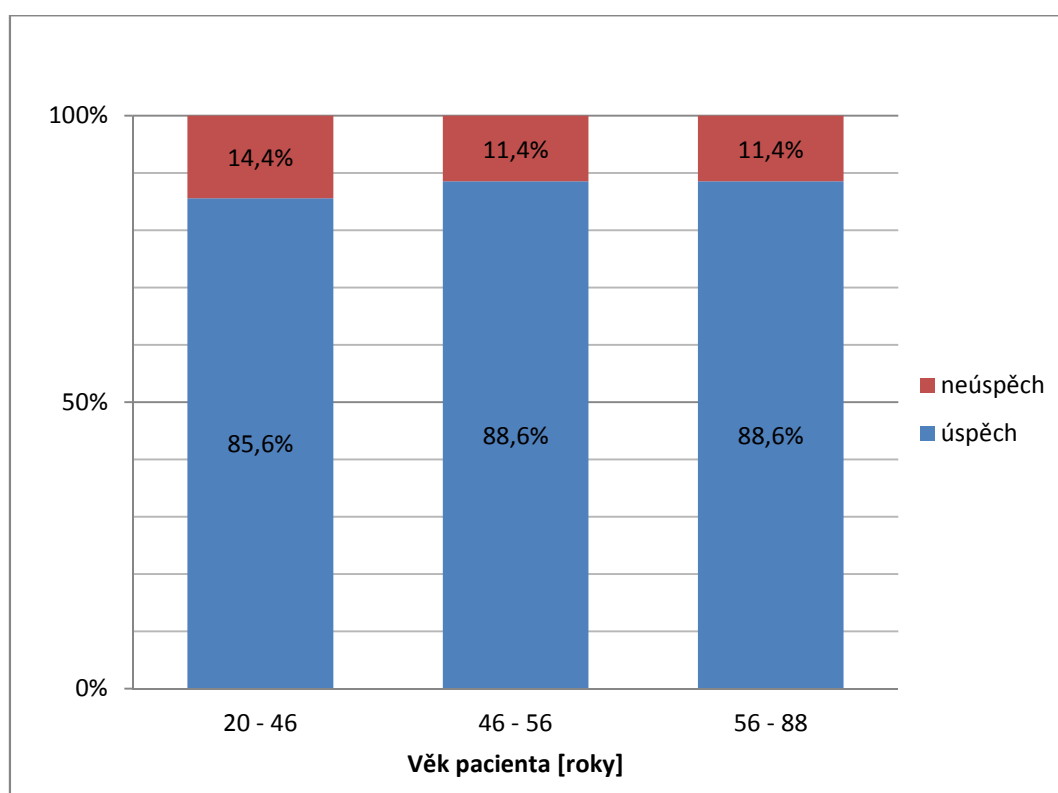
Za sledované období 12 měsíců bylo v první skupině 172 (85,6%) úspěšných a 29 (14,4%) neúspěšných odpovědí. Ve druhé skupině bylo 178 (88,6%) úspěšných a 23 (11,4%) neúspěšných odpovědí. Ve třetí skupině úspěšně odpovědělo 178 (88,6%) nemocných a neúspěšně 23 (11,4%) pacientů (Tab. 26, Graf 20). Nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl v efektu RAI v závislosti na věku pacienta za sledované období 12 měsíců ($p=0,578$).

Tabulka 26 - Úspěšnost léčby RAI v závislosti na věku pacienta / 12měsíců

Věk (roky)	Skupina (n)	Úspěch (n)	Neúspěch (n)	Úspěšnost (%)
20 - 46	201	172	29	85,6
46 - 56	201	178	23	88,6
56 - 88	201	178	23	88,6

chí-kvadrát test 1,096, $P=0,578$

Graf 20 - Úspěšnost léčby RAI v závislosti na věku pacienta / 12měsíců



6.3.4 Úspěšnost léčby RAI v závislosti na fT4

Podobně jako věk pacienta jsme hodnotili i vstupní hodnotu fT4. Soubor jsme znovu rozdělili na tercily, tentokrát podle stoupající hodnoty fT4. V první skupině byli nemocní se vstupní hodnotou fT4 v rozmezí 2,04-14,34 pmol/l, ve druhé skupině s hodnotou fT4 14,35–17,87 pmol/l a ve třetí skupině 17,84-138,1 pmol/l. Hodnotili jsme odpověď za 6 a 12 měsíců podle úspěšnosti terapie RAI.

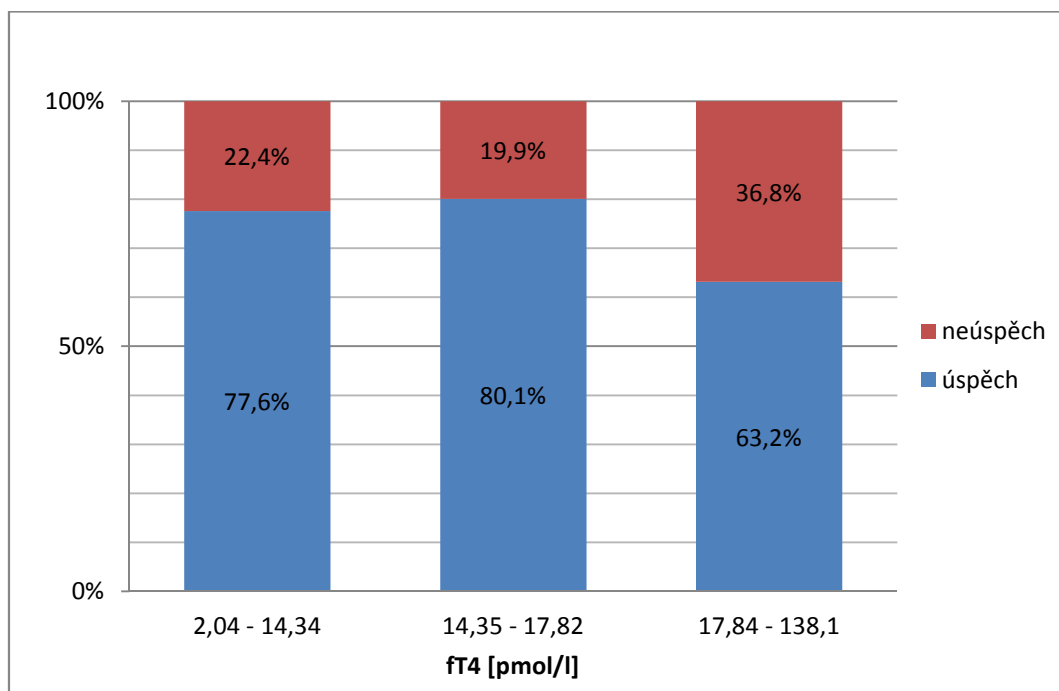
Za sledované období 6 měsíců bylo v první skupině 156 (77,6%) úspěšných odpovědí a 45 (22,4%) neúspěšných. Ve druhé skupině odpovědělo úspěšně 161 (80,1%) pacientů, neúspěšně 40 (20,1%). Ve třetí skupině bylo úspěšných odpovědí 127 (63,2%) a 74 (36,8%) neúspěšných (Tab. 27, Graf 21). Tento rozdíl v odpovědích na terapii RAI podle stoupající hladiny fT4 byl statisticky významný ($p < 0,001$).

Tabulka 27 - Úspěšnost léčby RAI v závislosti na fT4 / 6měsíců

fT4 (pmol/l)	Skupina (n)	Úspěch (n)	Neúspěch (n)	Úspěšnost (%)
2,04 - 14,34	201	156	45	77,6
14,35 - 17,82	201	161	40	80,1
17,84 - 138,1	201	127	74	63,2

chí-kvadrát test 17,271, $P < 0,001$

Graf 21 - Úspěšnost léčby RAI v závislosti na fT4 / 6měsíců



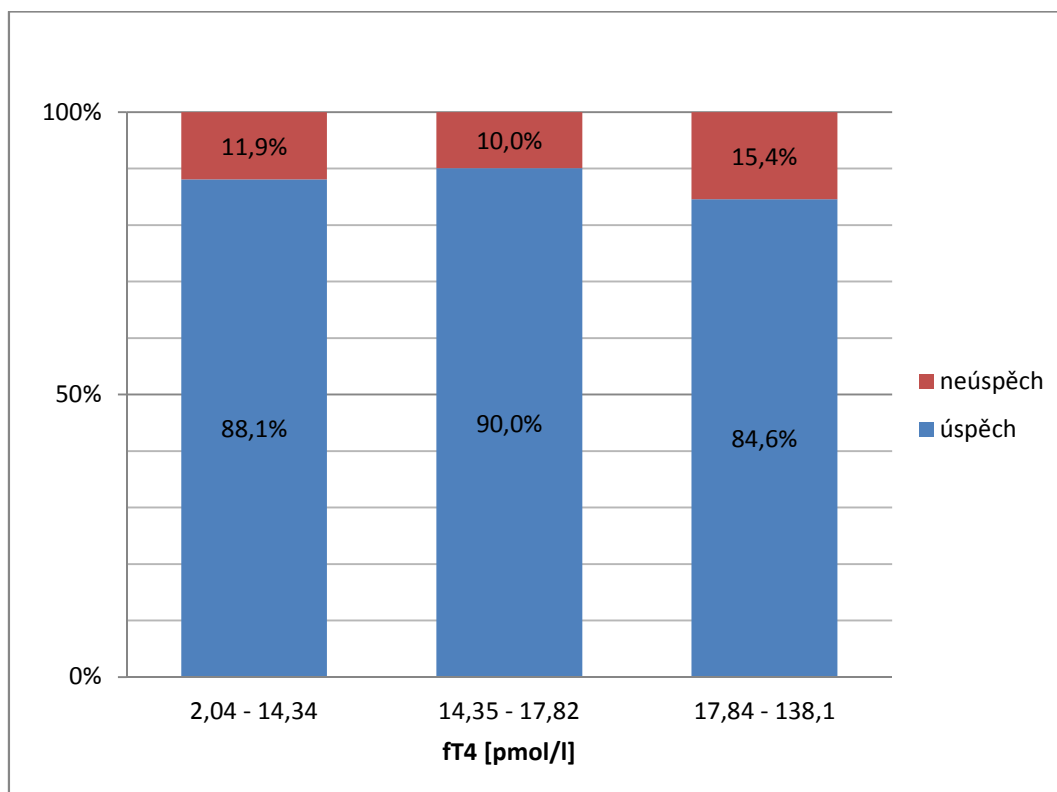
Při porovnání úspěšnosti léčby RAI v závislosti na stoupající hodnotě fT4 za sledované období 1 rok od aplikace jsme zjistili zajímavý výsledek. Za tuto dobu bylo v první skupině 177 (88,1%) úspěšných odpovědí a 24 (11,9%) neúspěšných. Ve druhé skupině odpovědělo úspěšně 181 (90%) pacientů, neúspěšně 20 (10%). Ve třetí skupině bylo úspěšných odpovědí 170 (84,6%) a 31 (15,4%) neúspěšných (Tab. 28, Graf 22). Tento rozdíl v odpovědích na terapii RAI v závislosti na stoupající hodnotě fT4 již nebyl statisticky významný ($p=0,243$) na rozdíl od odpovědí v období 6 měsíců od aplikace, kde závislost na stoupající hodnotě fT4 statisticky významná byla ($p<0,001$).

Tabulka 28 - Úspěšnost léčby v závislosti na fT4 / 12měsíců

fT4 (pmol/l)	Skupina (n)	Úspěch (n)	Neúspěch (n)	Úspěšnost (%)
2,04 - 14,34	201	177	24	88,1
14,35 - 17,82	201	181	20	90,0
17,84 - 138,1	201	170	31	84,6

chí-kvadrát test 2,832, $P=0,243$

Graf 22 - Úspěšnost léčby v závislosti na fT4 / 12měsíců



6.3.5 Úspěšnost léčby RAI v závislosti na fT3

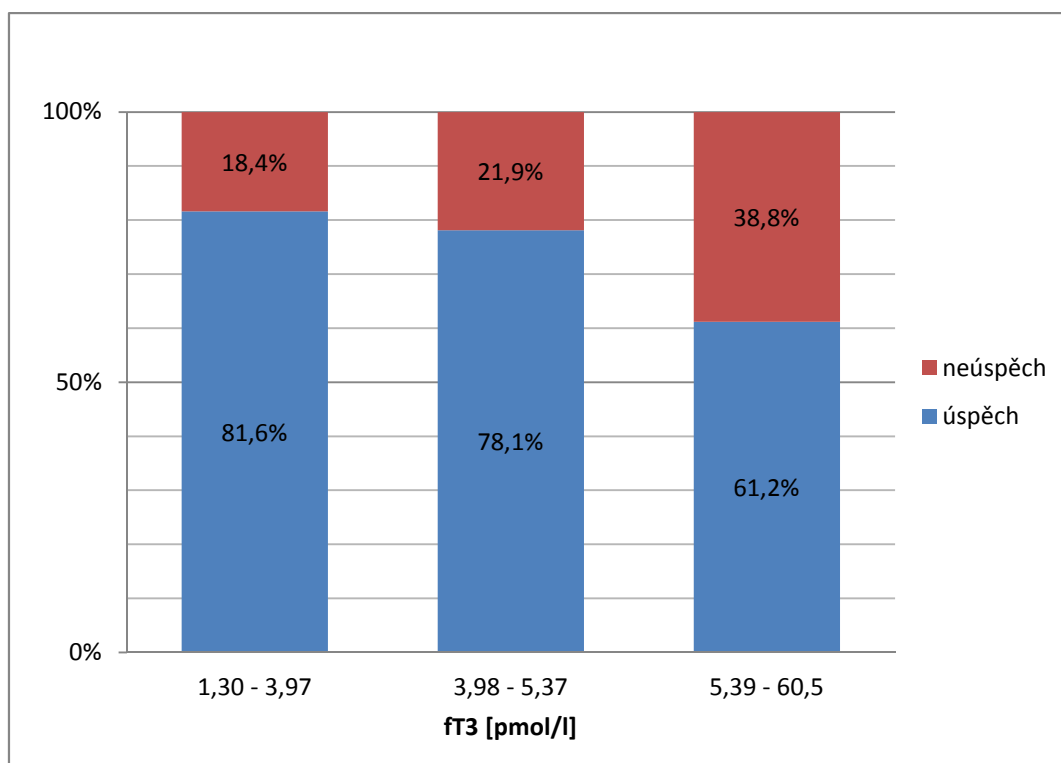
Další možnou proměnnou ovlivňující úspěšnost terapie RAI byla vstupní hodnota fT3. Rozdělením souboru na tercily podle stoupající hodnoty fT3 jsme získali 3 skupiny s hodnotami volného tyroxinu 1,3-3,97 pmol/l pro první skupinu, 3,98-5,37 pmol/l pro druhou skupinu a 5,39-60,5 pmol/l pro třetí skupinu. Za sledované období 6 měsíců bylo v první skupině 164 (81,6%) nemocných s úspěšnou a 37 (18,4%) s neúspěšnou odpovědí. Ve druhé skupině úspěšně odpovědělo 157 (78,1%) pacientů a neúspěšně 44 (21,9%). Ve třetí skupině bylo 123 (61,2%) s úspěšnou a 78 (38,8%) s neúspěšnou odpovědí (Tab. 29, Graf 23). Tento rozdíl v odpovědích na terapii RAI podle stoupající hladiny fT3 byl statisticky významný ($p < 0,001$).

Tabulka 29 - Úspěšnost léčby RAI v závislosti na fT3 / 6měsíců

fT3 (pmol/l)	Skupina (n)	Úspěch (n)	Neúspěch (n)	Úspěšnost (%)
1,30 - 3,97	201	164	37	81,6
3,98 - 5,37	201	157	44	78,1
5,39 - 60,5	201	123	78	61,2

chí-kvadrát test 24,651, $P < 0,001$

Graf 23 - Úspěšnost léčby RAI v závislosti na fT3 / 6měsíců



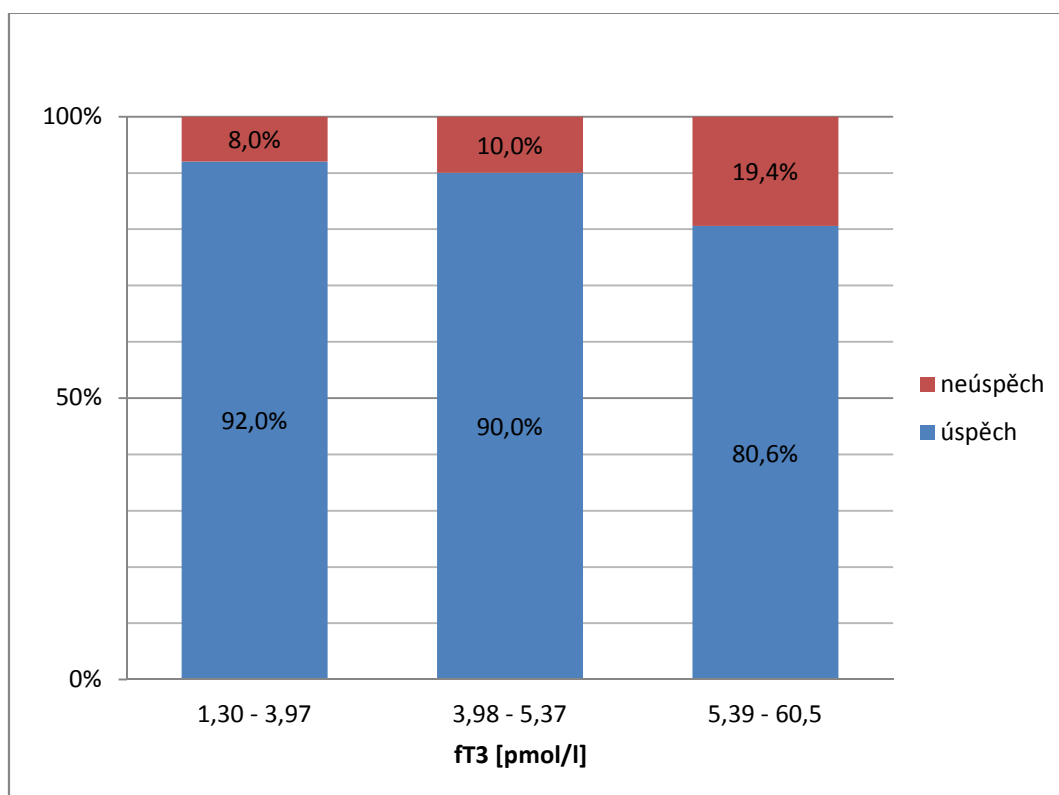
Za sledované období 12 měsíců bylo v první skupině 185 (92%) nemocných s úspěšnou a 16 (8%) s neúspěšnou odpovědí. Ve druhé skupině úspěšně odpovědělo 181 (90%) pacientů a neúspěšně 20 (10%). Ve třetí skupině bylo 162 (80,6%) s úspěšnou a 39 (19,4%) s neúspěšnou odpovědí (Tab. 30, Graf 24). Tento rozdíl v odpovědích na terapii RAI podle stoupající hladiny fT3 byl statisticky významný ($p < 0,001$).

Tabulka 30 - Úspěšnost léčby RAI v závislosti na fT3 / 12měsíců

fT3 (pmol/l)	Skupina (n)	Úspěch (n)	Neúspěch (n)	Úspěšnost (%)
1,30 - 3,97	201	185	16	92,0
3,98 - 5,37	201	181	20	90,0
5,39 - 60,5	201	162	39	80,6

chí-kvadrát test 13,796, $P < 0,001$

Graf 24 - Úspěšnost léčby RAI v závislosti na fT3 / 12měsíců



6.3.6 Úspěšnost léčby RAI v závislosti na TSH

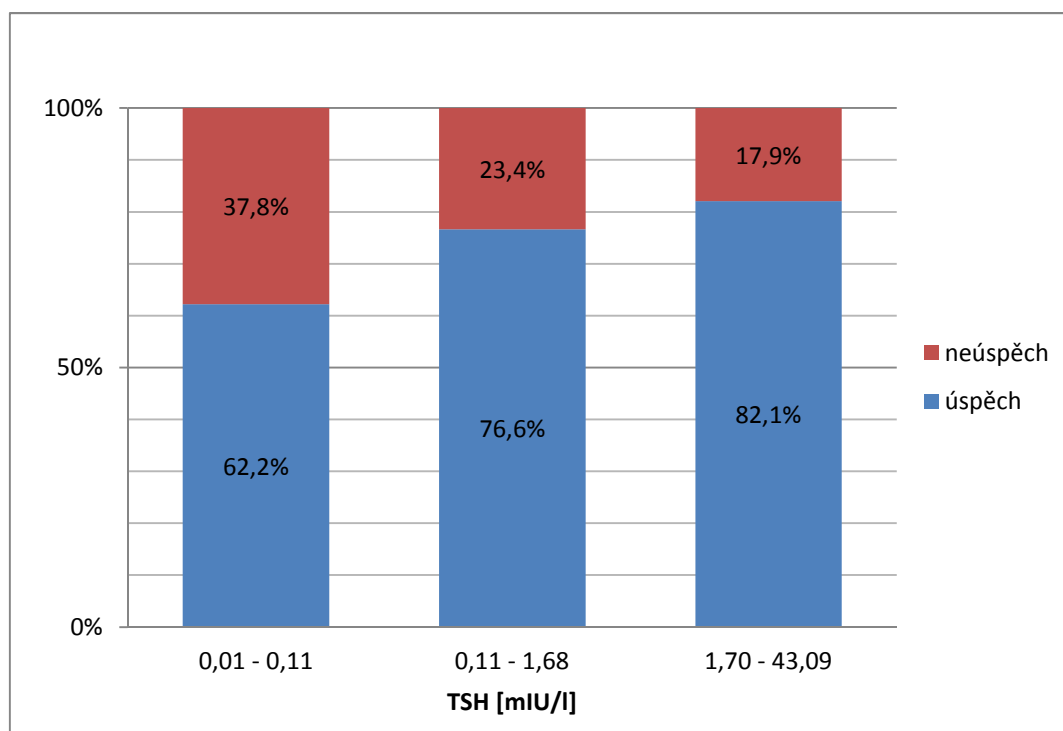
Podobně jako u vstupní hodnoty fT3 jsme předpokládali závislost úspěšnosti RAI na vstupní hodnotě TSH. K ověření této hypotézy jsme soubor opět rozdělili na tercily, tentokrát podle stoupající hodnoty TSH. Tímto přerozdělením jsme získali 3 skupiny s hodnotami TSH v rozmezí 0,01-0,11 mIU/l pro první skupinu, 0,11-1,68 mIU/l pro druhou skupinu a 1,7-43,09 mIU/l pro třetí skupinu. Úspěšná odpověď byla u 125 (62,2%) nemocných a neúspěšná u 76 (37,8%) v první skupině 6 měsíců po aplikaci. Ve druhé skupině úspěšně odpovědělo 154 (76,6%) a neúspěšně 47 (23,4%) nemocných. Ve třetí skupině byla úspěšná odpověď u 165 (82,1%) nemocných a neúspěšná u 36 (17,9%) pacientů (Tab. 31, Graf 25). Tato závislost úspěšnosti terapie RAI na hodnotě TSH byla statisticky významná ($p < 0,001$).

Tabulka 31 - Úspěšnost léčby RAI v závislosti na TSH / 6měsíců

TSH (mIU/l)	Skupina (n)	Úspěch (n)	Neúspěch (n)	Úspěšnost (%)
0,01 - 0,11	201	125	76	62,2
0,11 - 1,68	201	154	47	76,6
1,70- 43,09	201	165	36	82,1

chí-kvadrát test 21,883, $P < 0,001$

Graf 25 - Úspěšnost léčby RAI v závislosti na TSH / 6měsíců



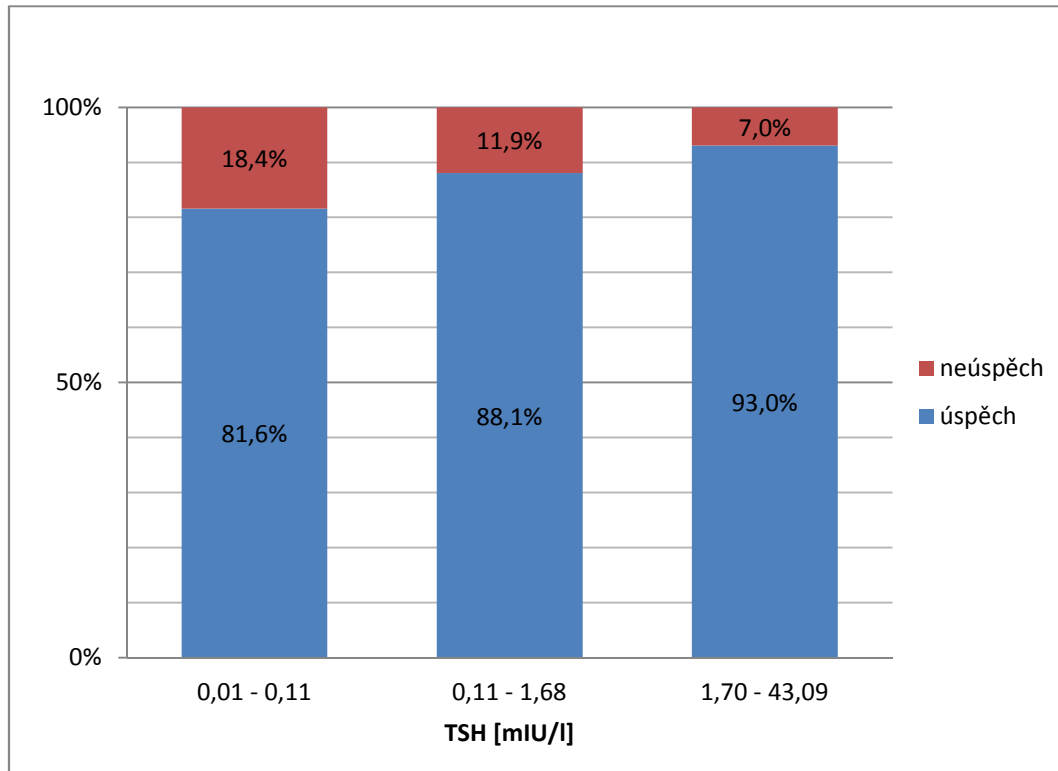
Podobný výsledek byl zjištěn i za sledované období 12 měsíců. Za toto období úspěšná odpověď byla u 164 (81,6%) nemocných a neúspěšná u 37 (18,4%) v první skupině. Ve druhé skupině úspěšně odpovědělo 177 (88,1%) a neúspěšně 24 (11,9%) nemocných. Ve třetí skupině byla úspěšná odpověď u 187 (93%) nemocných a neúspěšná u 14 (7%) pacientů (Tab. 32, Graf 26). Tato závislost úspěšnosti terapie RAI na hodnotě TSH byla i po roce od aplikace RAI statisticky významná ($p=0,002$).

Tabulka 32 - Úspěšnost léčby RAI v závislosti na TSH / 12měsíců

TSH (mIU/l)	Skupina (n)	Úspěch (n)	Neúspěch (n)	Úspěšnost (%)
0,01 - 0,11	201	164	37	81,6
0,11 - 1,68	201	177	24	88,1
1,70 -43,09	201	187	14	93,0

chí-kvadrát test 12,151, $P=0,002$

Graf 26 - Úspěšnost léčby RAI v závislosti na TSH / 12měsíců



6.3.7 Úspěšnost léčby RAI v závislosti na objemu štítné žlázy

Další předpokládanou proměnnou ovlivňující konečný výsledek terapie RAI, kterou jsme hodnotili na našem souboru pacientů, byl vstupní objem štítné žlázy. Znovu jsme provedli rozdělení souboru na tercily, tentokrát podle stoupajícího objemu štítné žlázy. Takto jsme získali 3 rovnoměrné skupiny po 201 pacientech. V první skupině byli nemocní s velikostí štítné žlázy v intervalu 2-19 ml, ve druhé s velikostí 20-32 ml a ve třetí s velikostí 33-340 ml.

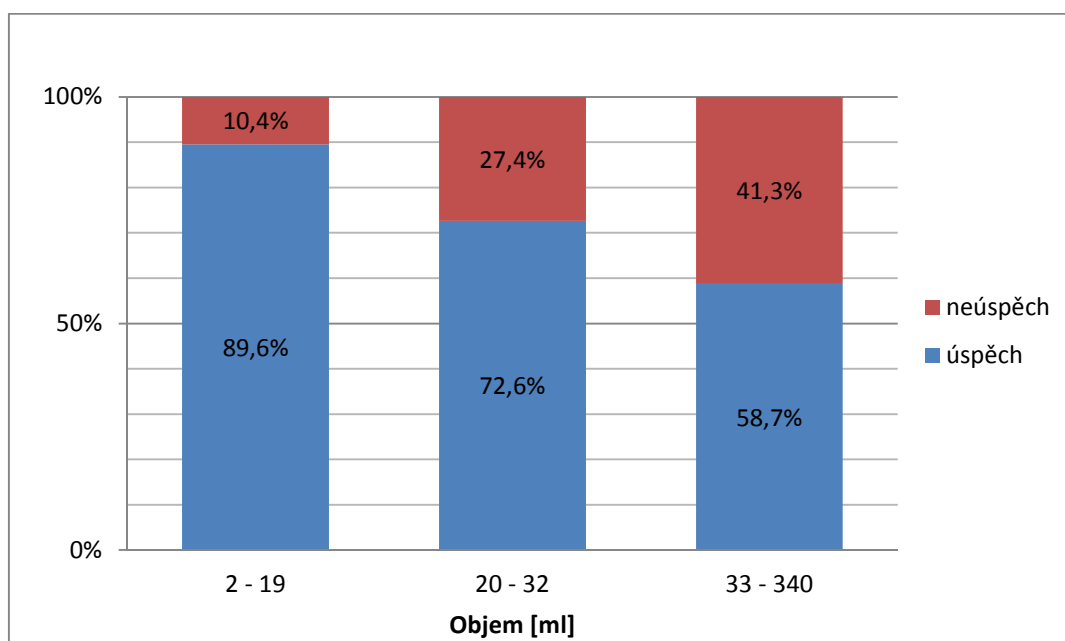
Za sledované období 6 měsíců odpovědělo v první skupině úspěšně 180 (89,6%) nemocných a neúspěšně 21 (10,4%). Ve druhé skupině bylo úspěšných odpovědí 146 (72,6%) a neúspěšných 55 (27,4%). Ve třetí skupině úspěšně odpovědělo 118 (58,7%) a neúspěšně 83 (41,3%) pacientů (Tab. 33, Graf 27). Závislost úspěšnosti terapie RAI na vstupním objemu štítné žlázy za sledované období 6 měsíců byla statisticky významná ($p < 0,001$).

Tabulka 33 - Úspěšnost léčby v závislosti na objemu štítné žlázy / 6měsíců

Objem (ml)	Skupina (n)	Úspěch (n)	Neúspěch (n)	Úspěšnost (%)
2 - 19	201	180	21	89,6
20 - 32	201	146	55	72,6
33 - 340	201	118	83	58,7

chí-kvadrát test 49,404, $P < 0,001$

Graf 27 - Úspěšnost léčby v závislosti na objemu štítné žlázy / 6měsíců



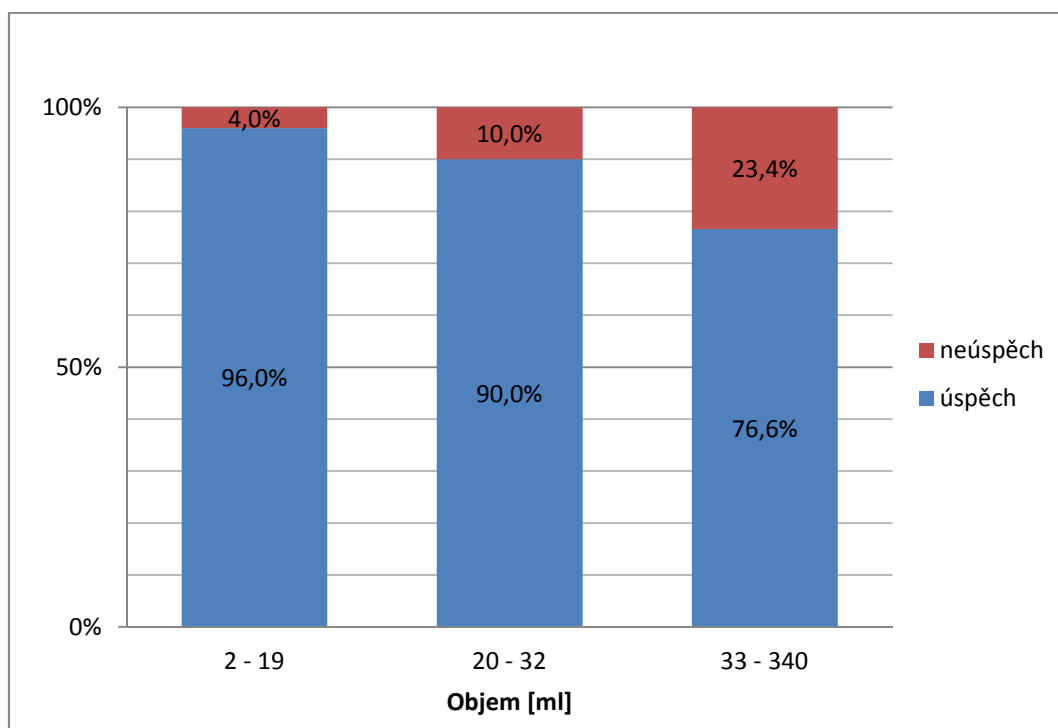
K podobnému závěru závislosti konečného efektu RAI na vstupní velikosti štítné žlázy jsme dospěli i za sledované období 12 měsíců. Za toto období bylo 193 (96%) nemocných s úspěšnou odpovědí a 8 nemocných (4%) s neúspěšnou odpovědí v první skupině. Ve druhé skupině úspěšně odpovědělo 181 (90%) a neúspěšně 20 (10%) nemocných a ve třetí skupině bylo 154 (76,6%) úspěšných a 47 (23,4%) neúspěšných odpovědí (Tab. 34, Graf 28). Rozdíl v odpovědích na RAI podle vstupního objemu štítné žlázy za sledované období 1 rok po aplikaci byl statisticky významný ($p < 0,001$).

Tabulka 34 - Úspěšnost léčby v závislosti na objemu štítné žlázy / 12měsíců

Objem (ml)	Skupina (n)	Úspěch (n)	Neúspěch (n)	Úspěšnost (%)
2 - 19	201	193	8	96,0
20 - 32	201	181	20	90,0
33 - 340	201	154	47	76,6

chí-kvadrátu test 36,454, $P < 0,001$

Graf 28 - Úspěšnost léčby v závislosti na objemu štítné žlázy / 12měsíců



6.3.8 Úspěšnost léčby RAI v závislosti na akumulaci

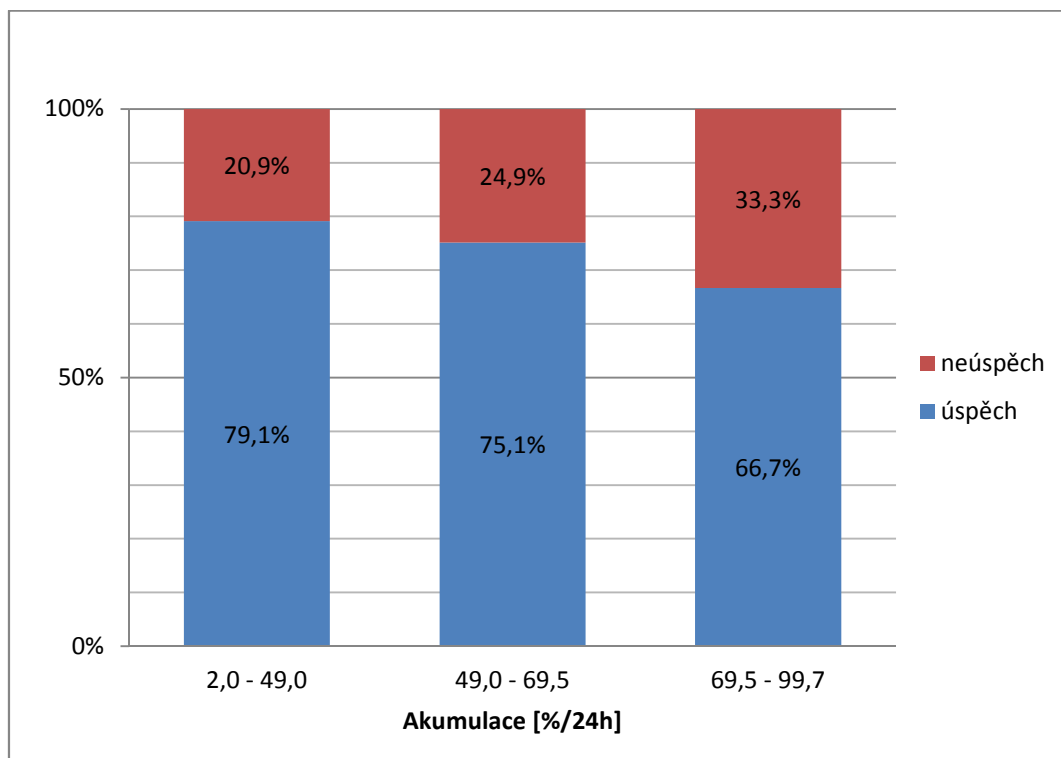
Poslední proměnnou, kterou jsme v našem souboru hodnotili, byla vstupní akumulace za 24 hod. Soubor jsme znovu rozdělili na tercily, tentokrát podle zvyšující se akumulace a tím získali 3 skupiny s hodnotami pro první skupinu 2-49%, pro druhou skupinu 49-69,5 % a pro třetí skupinu 69,5-99,7%. Za sledované období 6 měsíců bylo 159 (79,1%) nemocných s úspěšnou odpovědí a 42 nemocných (20,9%) s neúspěšnou odpovědí v první skupině. Ve druhé skupině úspěšně odpovědělo 151 (75,1%) a neúspěšně 50 (24,9%) nemocných a ve třetí skupině bylo 134 (66,7%) úspěšných a 67 (33,3%) neúspěšných odpovědí (Tab. 35, Graf 29).

Tabulka 35 - Úspěšnost léčby RAI v závislosti na akumulaci / 6měsíců

Akumulace (%/24h)	Skupina (n)	Úspěch (n)	Neúspěch (n)	Úspěšnost (%)
2,0 - 49,0	201	159	42	79,1
49,0 - 69,5	201	151	50	75,1
69,5 - 99,7	201	134	67	66,7

chí-kvadrát test 8,354, P=0,015

Graf 29 - Úspěšnost léčby RAI v závislosti na akumulaci / 6měsíců



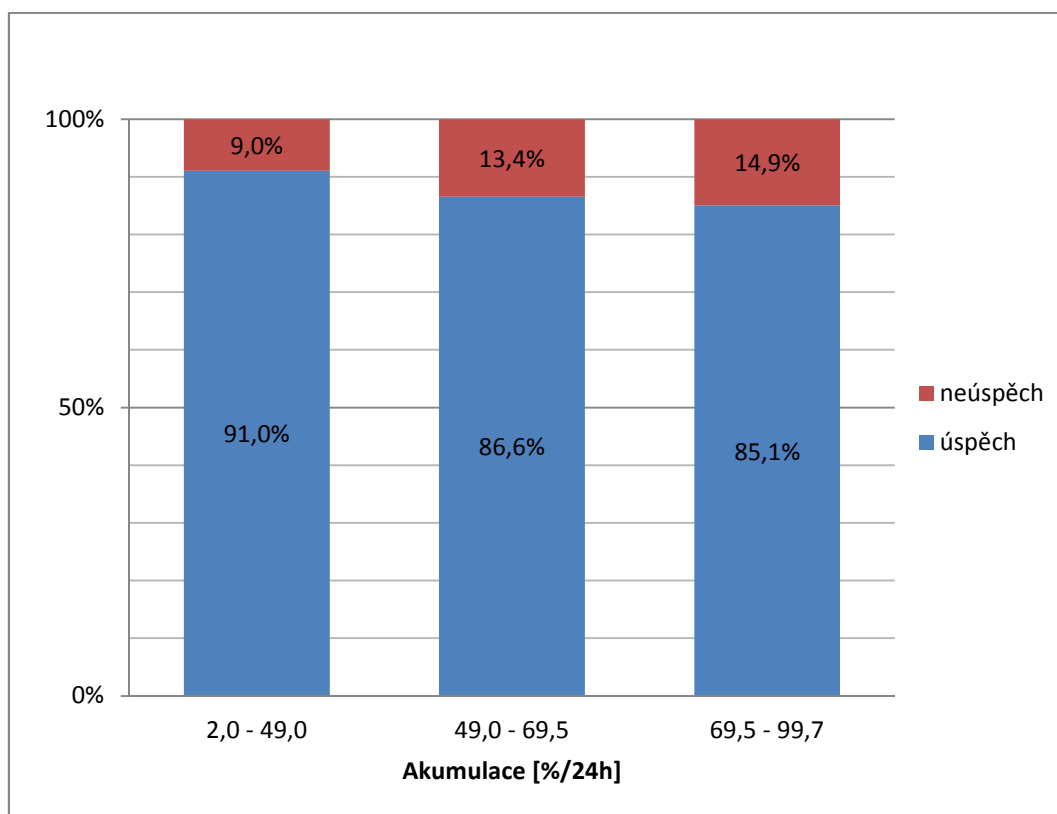
Za další sledované období 12 měsíců bylo v první skupině 183 (91%) nemocných s úspěšnou odpovědí a 18 (9%) s neúspěšnou. Ve druhé skupině úspěšně odpovědělo 174 (86,6%) nemocných a 27 (13,4%) neúspěšně. Ve třetí skupině bylo 171 (85,1%) úspěšných odpovědí a 30 (14,9%) neúspěšných (Tab. 36, Graf 30). Po provedeném zhodnocení byla závislost úspěšnosti terapie RAI na velikosti vstupní akumulace statisticky významná za sledované období 6 měsíců ($p=0,015$) na rozdíl od sledovaného období 12 měsíců, kdy již tato závislost statisticky významná nebyla ($p=0,168$).

Tabulka 36 - Úspěšnost léčby RAI v závislosti na akumulaci / 12měsíců

Akumulace (%/24h)	Skupina (n)	Úspěch (n)	Neúspěch (n)	Úspěšnost (%)
2,0 - 49,0	201	183	18	91,0
49,0 - 69,5	201	174	27	86,6
69,5 - 99,7	201	171	30	85,1

chí-kvadrát test 3,563, $P=0,833$

Graf 30 - Úspěšnost léčby RAI v závislosti na akumulaci / 12měsíců



6.4 Výskyt agranulocytózy v našem souboru pacientů

Za sledované období čtrnácti let z celkového počtu 603 pacientů s GD odeslaných na naše pracoviště k podání radioaktivního jódu ^{131}I , u 7 nemocných byl aplikován RAI z důvodu rozvoje agranulocytózy po terapii tyreostatiky (ve 3 případech šlo o terapii carbimazolem, ve 4 případech methimazolem). Všechny pacientky byly ženského pohlaví. U 5 nemocných došlo ke vzniku obtíží náhle během prvních dvou měsíců léčby, ve dvou případech byla agranulocytóza diagnostikována náhodně z rutinního odběru krevního obrazu při standardní endokrinologické kontrole. Výskyt agranulocytózy v našem souboru pacientů byl 1,2 % oproti všeobecně uznávanému výskytu 0,2 - 0,5 % [43]. Tento zvýšený výskyt byl pravděpodobně způsoben povahou našeho souboru, kdy se jednalo o pacienty vyžadující radikální léčbu imunogenní tyreotoxikózy. V takovém souboru lze očekávat zvýšený výskyt závažných nežádoucích účinků tyreostatik. Nepozorovali jsme žádný případ agranulocytózy po PTU.

7 Diskuse

Dávkování radioaktivního jódu ^{131}I u benigních onemocnění štítné žlázy je i přes dlouhou historii stále kontroverzní. Největší pozornost je věnována způsobu určení optimálního dávkového režimu. To může být provedeno dvěma způsoby. Buď individuální kalkulování pomocí objemu štítné žlázy a schopnosti akumulovat radioaktivní jód nebo se podává dávka fixní [8, 9]. Přímé srovnávací studie mezi fixní a kalkulovanou dávkou přinesly rozporuplné výsledky [114-117]. Většina autorů nenašla výhody podání pracnější kalkulované dávky, ale rozsáhlá klinická heterogenita jednotlivých studií a nedostatek randomizovaných studií nedovolí učinit jednoznačný závěr [118]. Nicméně z praktického hlediska, kdy se zdá, že pracnější, časově a finančně náročnější kalkulovaná dávka nepřináší větší procento úspěchu než dávka fixní, je mnohými autory doporučováno podávat jednoduchou standardní dávku radioaktivního jódu ^{131}I [8, 32, 86].

7.1 Fixní dávka

Podání fixní dávky má výhodu, že je to metoda jednoduchá a levná, nevyžadující předběžné měření [32]. Tuto skutečnost oceňují zvláště pracoviště, kde se RAI podává ambulantně. Užívaná fixní aktivita se liší mezi jednotlivými pracovišti a v průběhu času je vidět posun k vyšším hodnotám. Např. v Birminghamu podávali do roku 1995 fixní aktivitu 185 MBq se kterou dosahovali úspěšnosti okolo 63%, v letech 1995-2001 dávku zvýšili na 370 MBq a tím zvýšili úspěšnosti léčby RAI na 74% a nyní podávají fixní aktivitu 600 MBq s úspěšností okolo 84% [125]. K podobným výsledkům zvýšení úspěšnosti terapie RAI při podané vyšší aktivitě dospěla i mexická studie (Hernandez-Jimenez et al.) [128]. U podané aktivity 185-333 MBq dosáhli úspěšnosti 65,5% v porovnání se skupinou, které byla podána aktivita ≥ 777 MBq. U této vyšší aktivity došlo k залечení tyreotoxikózy u 87,7% nemocných. Canadas et al. [127] srovnávali účinek dvou fixních dávek 370 a 550 MBq, kdy zjistili statisticky významnou lepší odpověď na terapii RAI u podané vyšší aktivity za sledované období 6 měsíců. Naopak za sledované období jednoho roku od aplikace již byla odpověď na aplikaci RAI stejná v obou skupinách bez ohledu na velikost podané aktivity. Jarlov et al. [115] podávali tři různě velké fixní dávky (185 MBq, 370 MBq a 555 MB) podle palpačního odhadu štítné žlázy. S tímto semikvantitativním přístupem dosahovali úspěšnosti okolo 65%.

Jiní autoři naopak prokázali podobnou úspěšnost aplikace RAI pro různě velké podané aktivity. Např. Collier et al. [124] srovnávali účinek dvou různě velkých fixních dávek 370 a 555 MBq a nezjistili statisticky významný rozdíl v odpovědi na aplikaci RAI mezi oběma

aktivitami. Úspěšnost terapie RAI byla okolo 90% pro obě skupiny. Stejně tak i Leslie et al. [117] dosáhli stejné úspěšnosti pro dvě různě velké fixní dávky. Jiní autoři doporučují podávání standardního fixního režimu a tuto dávku navyšovat u pacientů s velkou štítnou žlázou a velmi aktivním onemocněním [10].

V našem souboru pacientů jsme podávali různě velké fixní dávky v rozmezí 111-2220 MBq. Medián podané aktivity byl 370 MBq. S tímto přístupem jsme dosáhli úspěšnosti 74% za sledované období 6 měsíců od aplikace RAI a 88% úspěšnosti za 1 rok od aplikace. Oproti původnímu očekávání jsme nezjistili závislost efektu terapie RAI na velikosti podané aktivity ani u vysokých aktivit. Úspěšnost léčby RAI nestoupala úměrně se zvyšující se podanou aktivitou. Naopak po rozdělení souboru na tři stejně velké skupiny podle velikosti podané aktivity nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v odpovědi na léčbu RAI mezi jednotlivými skupinami. Při porovnání úspěšných a neúspěšných odpovědí byl medián podané aktivity stejný pro obě skupiny.

7.2 Kalkulovaná dávka

Navzdory dlouholeté zkušenosti s aplikací radioaktivního jódu ^{131}I v terapii imunogenní tyreotoxikózy stále panuje nejednotnost názoru, zda snaha o individualizaci dávkování RAI má cenu při své pracnosti. V dávkování RAI existují i po tolika letech až nečekané rozdíly mezi jednotlivými pracovišti. Jsou zřejmě vedle tradičních místních zvyklostí způsobeny neexistencí opravdu spolehlivých studií, srovnávajících různé režimy [111]. Některá pracoviště tak podávají všem pacientům stejné (fixní) dávky, jiná se snaží o individualizaci dávkování [9, 78, 182]. De Rooij et al. [118] provedli systematickou meta-analýzu porovnávající efekt léčby u fixní a kalkulované dávky a nezjistili mezi nimi významný rozdíl. Nicméně zdůrazňují, že rozsáhlá klinická heterogenita a užití různých metod v určení optimální dávky radioaktivního jódu mezi jednotlivými studii, nedovolí učinit jednoznačný závěr.

V kontrastu s těmito nejednoznačnými závěry naše retrospektivní studie jednoznačně potvrdila výhody kalkulované dávky vypočítané na základě objemu štítné žlázy měřeného pomocí UZ a akumulace za 24 hodin. Velikost cílové dávky se ukázala jako významný prognostický faktor úspěšnosti terapie RAI na rozdíl od nekalkulované dávky, kde nebyla zjištěna závislost úspěchu na velikosti podané fixní aktivity ani při extrémně vysokých dávkách. Při porovnání našeho souboru pacientů formulovaného nejprve podle velikosti kalkulované a pak fixní dávky, jsme jednoznačně lepších výsledků dosahovali s kalkulovanou

dávku. Při snaze o individualizaci dávkování jsme při dostatečné velikosti cílové dávky dosahovali větší úspěšnosti a dřívějšího efektu terapie RAI než u podání fixní aktivity.

Při bližší analýze celého souboru jsme jako optimální velikost cílové dávky určili 8,5 MBq/g. S touto dávkou jsme dosahovali 85,7% úspěšnosti po 6 měsících od aplikace RAI. Tento výsledek je v souladu s obecným doporučením úspěšnosti terapie RAI okolo 85% [9]. Po roce dispenzarizace jsme dosáhli ještě lepšího efektu s hranicí úspěchu 95,9%. Další zvyšování cílové dávky již další zvýšení úspěšnosti terapie RAI nepřineslo. I při extrémně vysokých cílových dávkách bylo selhání léčby okolo 4%. K podobným výsledkům dospěla i skupina profesora Larsena z Harvardu [129], která podávala kalkulovanou dávku na základě měření akumulace a přepočtu, aby za 24 hod bylo v oblasti štítné žlázy 296 MBq (cca 6,4 MBq/g). S tímto přístupem dosáhli úspěšnosti léčby 86%. Okolo 5-10% pacientů v jejich souboru zůstalo v hypertyreóze navzdory vysoké cílové dávce (14,8 MBq/g). 5-10% míra selhání terapie RAI pravděpodobně odráží horní úroveň křivky závislosti odpovědi na velikosti cílové dávky [183]. Naše úspěšnost léčby byla podobná nebo vyšší v porovnání s pracemi publikovanými na jiných pracovištích: 85% pro 7,5 MBq/g [91], 90% pro 7,4 MBq/g [156], 72% pro 7 MBq/g [97], 85% pro 7,4 MBq/g [92], 48% pro 3,7 MBq/g [115], 50% pro 3,7 MBq/g [163], 55% pro 4,4 MBq/g [182].

Poměrně vysokého efektu podání RAI jsme dosáhli i u skupiny pacientů s mediánem cílové dávky 6,8 MBq/g. Po roční kontrole od aplikace RAI byla úspěšnost léčby 86,6%. Nevýhodou tohoto přístupu byla nižší terapeutická odpověď při časnější kontrole. Za 6 měsíců od aplikace RAI úspěšně odpovědělo pouze 71,1% nemocných. Podle poslední literárních údajů je snaha podat tak velkou dávku RAI, aby ke kontrole tyreotoxikózy došlo co nejdříve [126]. Tímto přístupem se pak může zkrátit doba nezbytného podávání ATD a tím snížit riziko nežádoucích komplikací spojených s užíváním antityreoidální medikace [43, 46]. Zároveň se tím sníží i riziko možných komplikací samotné tyreotoxikózy [151]. Z těchto důvodů se nám toto dávkovací schéma nejeví vhodné k obecnému doporučování pro praxi. Nicméně s ohledem na dříve publikovanou práci na našem pracovišti [181] by dávkovací schéma 6,5-7 MBq/g bylo vhodné ve specifických případech u těch žláz, kde nejsou přítomny prognosticky nepříznivé faktory pro selhání terapie RAI (např. u malé žlázy s malou aktivitou onemocnění). Tento přístup je podpořen i skutečností, že některé prognosticky nepříznivé faktory spojené s vyšší aktivitou onemocnění (hladina fT4, akumulace) se v naší kohortě pacientů ukázaly statisticky významné pouze při hodnocení výsledků po 6 měsících od aplikace RAI, při roční kontrole již vliv na úspěšnost terapie RAI neměly. Z tohoto důvodu u autoimunitní tyreotoxikózy, u které je přítomen alespoň jeden rizikový faktor selhání terapie

RAI, je potřeba podávat vyšší cílovou dávkou než původně doporučených 6,5-7 MBq/g. Vyšší dávkou radioaktivního jódu ^{131}I dojde k přebití negativního vlivu prognosticky nepříznivých faktorů. Tímto zvýšením cílové dávky na doporučených 8,5 MBq/g se dosáhne zvýšení efektu terapie RAI především za časový horizont 6 měsíců v souladu s nedávným nedávno publikovanými literárními doporučeními [108, 126-128].

Cílová dávka ≤ 5 MBq/g se v našem souboru pacientů jeví jako zcela nevhodná pro terapeutické podání radioaktivního jódu ^{131}I u autoimunitní tyreotoxikózy s vysokým rizikem selhání léčby.

7.3 Prognostické faktory ovlivňující konečný efekt terapie RAI

V poslední době se připouští skutečnost, že větší počet faktorů ovlivňuje konečný efekt terapie RAI. Tyto faktory pravděpodobně komunikují navzájem komplexním způsobem, což ještě stěžuje možnost oddělit dopad jednotlivých faktorů. Buňky, orgány a celé organismy se liší v jejich senzitivitě na ionizující záření. Několik studií se snažilo určit faktory ovlivňující konečný výsledek terapie radioaktivním jódem ^{131}I u benigního onemocnění štítné žlázy, ale nebylo učiněno jednoznačného závěru [11, 125, 129, 131]. Nicméně v řadě z nich bylo prokázáno, že pacienti s velkou štítnou žlázou [139, 184, 185] a těžkou tyreotoxikózou mají větší pravděpodobnost selhání terapie RAI [100, 185, 186]. Tyto dva klinické faktory jsou široce považovány za nejspolehlivější prediktory léčebné odpovědi [133].

V naší kohortě pacientů výsledek terapie RAI, jak již bylo výše uvedeno, nebyl závislý na velikosti podané aktivity. Naopak úspěšnost léčby úměrně stoupala se zvyšující se velikostí cílové dávky. Při bližší analýze celého souboru jsme identifikovali i další faktory nepříznivě ovlivňující konečný efekt terapie RAI. Jedním z těchto rizikových faktorů se ukázal objem štítné žlázy v době aplikace. Pacienti se zvětšenou štítnou žlázou (>33 ml) měly statisticky významně vyšší riziko nedostatečné odpovědi na podání RAI. K podobným závěrům dospěli i další autoři [81, 125, 128, 129, 133], jiní naopak závislost efektu terapie RAI na velikosti štítné žlázy neprokázali [132, 138, 187]. Další z prognosticky negativních faktorů v naší kohortě pacientů byla vysoká aktivita onemocnění v době aplikace. Nemocní se silně pozitivní hodnotou TRAK (>20 U/l), vyšší hladinou fT3 a nižší hodnotou TSH statisticky významně dosahovali horší odpovědi. Podobně tomu bylo i s hodnotou fT4 a s vyšší akumulací, ale tyto proměnné se ukázaly jako statisticky významné pouze při kontrole šest měsíců po aplikaci. Zjištěná skutečnost, že s prodlužující se dobou od aplikace klesá prognostický význam některých rizikových faktorů selhání terapie RAI, podporuje naši teorii

podání vyšší cílové dávky. S tímto přístupem je možné dosahovat dřívější kontroly tyreotoxikózy, což s sebou nese několik výhod. Kromě dosažení lepšího komfortu pro samotné pacienty se také významně sníží riziko možných komplikací samotné tyreotoxikózy a jejích dlouhodobých následků. Současně se zkrátí doba užívání tyreostatické medikace a s tím související možnost rozvoje nežádoucích účinků těchto medikamentů.

Na rozdíl od jiných studií [103, 129, 133], kde bylo zjištěno zvýšené riziko selhání terapie RAI u mužského pohlaví, v našem souboru jsme tuto závislost nepotvrdili. K stejnému závěru jsme dospěli i s věkem v době aplikace RAI. Ve shodě s některými autory jsme nepotvrdili souvislost [125, 128], jiní naopak prokázali horší efekt RAI u mladších pacientů [103, 129, 130].

Ke kompenzaci prognosticky negativních faktorů terapie benigního onemocnění štítné žlázy radioaktivním jódem ^{131}I je některými autory doporučováno podat vyšší dávku RAI [10, 133]. Naopak u štítných žláz s malým objemem se zdá být dostatečné podat menší dávku RAI [113, 114, 129, 188].

8 Závěry

I přes více než šedesátiletou historii použití radioaktivního jódu ^{131}I v léčbě imunogenní tyreotoxikózy je dávkování RAI stále kontroverzní. Nejednotnost názorů panuje zejména kolem způsobu určení optimálního dávkového režimu. Dlouhodobě nejasnou otázkou zůstává, zda snaha o individuální dávkování má cenu při své pracnosti. Na našem souboru pacientů jsme jednoznačně prokázali výhody kalkulované dávky, se kterou jsme dosahovali při dostatečné velikosti cílové dávky větší úspěšnosti a dřívější efektu terapie RAI než u podání fixní aktivity. Proti původnímu očekávání jsme nezjistili závislost úspěšnosti léčby radioaktivním jódem ^{131}I na velikosti podané aktivity ani u vysokých dávek. Úspěšnost byla v tomto případě stejná pro malé i velké podané aktivity. Rozdílné výsledky jsme naopak zjistili při porovnání závislosti úspěšnosti léčby na velikosti cílové dávky. Zde jsme pozorovali zvyšující se efekt terapie RAI s narůstající cílovou dávkou. Tato závislost byla statisticky významná. Po podrobnější analýze celého souboru jsme jako optimální cílovou dávku určili 8,5 MBq/g se kterou jsme dosahovali 85,7% úspěšnosti po 6 měsících od aplikace RAI, tak jak je v souladu s obecným doporučením úspěšnosti terapie RAI okolo 85%. Po roce dispenzarizace jsme dosáhli ještě lepšího efektu s hranicí úspěchu 95,9%. Selhání léčby RAI se pak jeví jako kombinace více negativních faktorů a další zvyšování cílové dávky se ukázalo již bez efektu. I tak jsme ale dosáhli vynikající úspěšnosti léčby v souladu se současným trendem, kdy je snaha o co nejčasnější kontrolu tyreotoxikózy. Tímto přístupem se zkrátí doba, kdy je třeba užívat antityreoidální medikaci a tím snížit případné riziko nežádoucích účinků těchto medikamentů.

S ohledem na dříve publikované závěry na našem pracovišti získané analýzou prvních 153 pacientů, které jsme ambulantně vyšetřili rok po aplikaci RAI, je možné pro pacienty s malou žlázou a malou aktivitou onemocnění v době aplikace použít odlišný přístup. Nižší cílová dávka 6,5-7 MBq/g se v tomto případě jeví jako dostatečná.

Podání fixní aktivity může být alternativou na těch pracovištích, kde nemají možnost měřit velikost štítné žlázy a akumulaci radiofarmaka. Podaná fixní aktivita ale musí být dostatečně vysoká, nemělo by se podávat méně než 370 MBq a tuto dávku ještě navýšit v přítomnosti rizikových faktorů pro selhání léčby. V naší kohortě pacientů horších výsledků dosahovali ti, kteří měli velkou štítnou žlázou, vysokou aktivitou onemocnění a vyšší zbytkovou úroveň tyreotoxikózy. Naopak nebyla zjištěna závislost úspěchu terapie RAI na pohlaví a věku nemocných v době aplikace.

9 Doporučení pro praxi

- Na naší kohortě pacientů jsme prokázali závislost úspěchu terapie RAI na stoupající velikosti cílové dávky. Naopak pro velikost podané aktivity tato závislost prokázána nebyla. Navrhujeme tedy raději používat kalkulovanou dávku (vypočítanou na základě objemu štítné žlázy a akumulace za 24 hodin).
- Rozumné úspěšnosti jsme dosahovali s cílovou dávkou 8,5 MBq/g, další zvyšování cílové dávky již další zlepšení úspěšnosti terapie RAI nepřinášelo. U malých štítných žláz s malou aktivitou onemocnění lze podávat nižší cílovou dávku 6,5 - 7 MBq/g.
- V naší kohortě pacientů byl úspěch terapie RAI závislý na velikosti štítné žlázy (měřené pomocí UZ), vyšší zbytkové úrovni tyreotoxikózy (vyšší hodnota fT3, fT4 a nižší hladina TSH) a aktivitě onemocnění v době aplikace (vyšší hladina TRAK). Nebyla zjištěna závislost na pohlaví a na věku.
- Alternativně lze podat dávku fixní (především na těch pracovištích, kde nemají možnost měřit objem štítné žlázy a akumulaci). Pak by ale podaná aktivita měla být nejméně 370 MBq a tuto dávku ještě navyšovat v přítomnosti rizikových faktorů pro selhání terapie RAI (velká štítná žláza, vysoká aktivita onemocnění a přetrvávající hypertyreóza v době aplikace).

10 Literatura

1. BURCH, H. B., BURMAN, K. D., COOPER, D. S. A 2011 survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, vol. 97, no. 12, s. 4549-58.
2. WARTOFSKY, L., GLINOER, D., SOLOMON, B., NAGATAKI, S., LAGASSE, R., NAGAYAMA, Y., IZUMI, M. Differences and similarities in the diagnosis and treatment of Graves' disease in Europe, Japan, and the United States. *Thyroid*, 1991, vol. 1, no. 2, s. 129-35.
3. HERTZ, S., A., R. Application of radioactive iodine in therapy of Graves' disease. *J Clin Invest*, 1942, vol. 21, no., s. 624.
4. SAWIN, C. T., BECKER, D. V. Radioiodine and the treatment of hyperthyroidism: the early history. *Thyroid*, 1997, vol. 7, no. 2, s. 163-76.
5. ROSS, D. Radioiodine in the treatment of hyperthyroidism. *UpToDate*, 2003, vol. 11, no.
6. FRANKLYN, J. A. The management of hyperthyroidism. *N Engl J Med*, 1994, vol. 330, no. 24, s. 1731-8.
7. BRENT, G. A. Clinical practice. Graves' disease. *N Engl J Med*, 2008, vol. 358, no. 24, s. 2594-605.
8. FRANKLYN, J. A., BOELAERT, K. Thyrotoxicosis. *Lancet*, 2012, vol. 379, no. 9821, s. 1155-66.
9. ROSS, D. S. Radioiodine therapy for hyperthyroidism. *N Engl J Med*, 2011, vol. 364, no. 6, s. 542-50.
10. ABRAHAM, P., ACHARYA, S. Current and emerging treatment options for Graves' hyperthyroidism. *Ther Clin Risk Manag*, 2010, vol. 6, no., s. 29-40.
11. MANJI, N., CARR-SMITH, J. D., BOELAERT, K., ALLAHABADIA, A., ARMITAGE, M., CHATTERJEE, V. K., LAZARUS, J. H., PEARCE, S. H., VAIDYA, B., GOUGH, S. C., FRANKLYN, J. A. Influences of age, gender, smoking, and family history on autoimmune thyroid disease phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, vol. 91, no. 12, s. 4873-80.
12. BRAND, O. J., BARRETT, J. C., SIMMONDS, M. J., NEWBY, P. R., MCCABE, C. J., BRUCE, C. K., KYSELA, B., CARR-SMITH, J. D., BRIX, T., HUNT, P. J., WIERSINGA, W. M., HEGEDUS, L., CONNELL, J., WASS, J. A., FRANKLYN, J. A., WEETMAN, A. P., HEWARD,

- J. M., GOUGH, S. C. Association of the thyroid stimulating hormone receptor gene (TSHR) with Graves' disease. *Hum Mol Genet*, 2009, vol. 18, no. 9, s. 1704-13.
13. WANG, Z., ZHANG, Q., LU, J., JIANG, F., ZHANG, H., GAO, L., ZHAO, J. Identification of outer membrane porin f protein of *Yersinia enterocolitica* recognized by antithyrotropin receptor antibodies in Graves' disease and determination of its epitope using mass spectrometry and bioinformatics tools. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, vol. 95, no. 8, s. 4012-20.
 14. PRUMMEL, M. F., BAKKER, A., WIERSINGA, W. M., BALDESCHI, L., MOURITS, M. P., KENDALL-TAYLOR, P., PERROS, P., NEOH, C., DICKINSON, A. J., LAZARUS, J. H., LANE, C. M., HEUFELDER, A. E., KAHALY, G. J., PITZ, S., ORGIAZZI, J., HULLO, A., PINCHERA, A., MARCOCCI, C., SARTINI, M. S., ROCCHI, R., NARDI, M., KRASSAS, G. E., HALKIAS, A. Multi-center study on the characteristics and treatment strategies of patients with Graves' orbitopathy: the first European Group on Graves' Orbitopathy experience. *Eur J Endocrinol*, 2003, vol. 148, no. 5, s. 491-5.
 15. ASVOLD, B. O., BJORO, T., NILSEN, T. I., VATTEN, L. J. Tobacco smoking and thyroid function: a population-based study. *Arch Intern Med*, 2007, vol. 167, no. 13, s. 1428-32.
 16. STAGNARO-GREEN, A., ABALOVICH, M., ALEXANDER, E., AZIZI, F., MESTMAN, J., NEGRO, R., NIXON, A., PEARCE, E. N., SOLDIN, O. P., SULLIVAN, S., WIERSINGA, W. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*, 2011, vol. 21, no. 10, s. 1081-125.
 17. ROTONDI, M., CAPPELLI, C., PIRALI, B., PIROLA, I., MAGRI, F., FONTE, R., CASTELLANO, M., ROSEI, E. A., CHIOVATO, L. The effect of pregnancy on subsequent relapse from Graves' disease after a successful course of antithyroid drug therapy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, vol. 93, no. 10, s. 3985-8.
 18. BENHAIM ROCHESTER, D., DAVIES, T. F. Increased risk of Graves' disease after pregnancy. *Thyroid*, 2005, vol. 15, no. 11, s. 1287-90.
 19. ZAMRAZIL, V. Nemoci štítné žlázy v klinické praxi. *Postgrad Med J*, 2013, vol. 15, no., s. 7:720-729.
 20. WIERSINGA, W. M., BARTALENA, L. Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid*, 2002, vol. 12, no. 10, s. 855-60.
 21. BAHN, R. S. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med*, 2010, vol. 362, no. 8, s. 726-38.

22. KLEIN, I., OJAMAA, K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med*, 2001, vol. 344, no. 7, s. 501-9.
23. MOTOMURA, K., BRENT, G. A. Mechanisms of thyroid hormone action. Implications for the clinical manifestation of thyrotoxicosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1998, vol. 27, no. 1, s. 1-23.
24. WEETMAN, A. P. Graves' disease. *N Engl J Med*, 2000, vol. 343, no. 17, s. 1236-48.
25. CARANI, C., ISIDORI, A. M., GRANATA, A., CAROSA, E., MAGGI, M., LENZI, A., JANNINI, E. A. Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, vol. 90, no. 12, s. 6472-9.
26. IGLESIAS, P., DEVORA, O., GARCIA, J., TAJADA, P., GARCIA-AREVALO, C., DIEZ, J. J. Severe hyperthyroidism: aetiology, clinical features and treatment outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2010, vol. 72, no. 4, s. 551-7.
27. BOELAERT, K., TORLINSKA, B., HOLDER, R. L., FRANKLYN, J. A. Older subjects with hyperthyroidism present with a paucity of symptoms and signs: a large cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, vol. 95, no. 6, s. 2715-26.
28. OSMAN, F., FRANKLYN, J. A., HOLDER, R. L., SHEPPARD, M. C., GAMMAGE, M. D. Cardiovascular manifestations of hyperthyroidism before and after antithyroid therapy: a matched case-control study. *J Am Coll Cardiol*, 2007, vol. 49, no. 1, s. 71-81.
29. FROST, L., VESTERGAARD, P. Alcohol and risk of atrial fibrillation or flutter: a cohort study. *Arch Intern Med*, 2004, vol. 164, no. 18, s. 1993-8.
30. BURCH, H. B., WARTOFSKY, L. Life-threatening thyrotoxicosis. Thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1993, vol. 22, no. 2, s. 263-77.
31. FRANKLYN, J. A., MAISONNEUVE, P., SHEPPARD, M. C., BETTERIDGE, J., BOYLE, P. Mortality after the treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *N Engl J Med*, 1998, vol. 338, no. 11, s. 712-8.
32. BAHN, R. S., BURCH, H. B., COOPER, D. S., GARBER, J. R., GREENLEE, M. C., KLEIN, I., LAURBERG, P., MCDUGALL, I. R., MONTORI, V. M., RIVKEES, S. A., ROSS, D. S., SOSA, J. A., STAN, M. N. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid*, 2011, vol. 21, no. 6, s. 593-646.
33. SUNDARESH, V., BRITO, J. P., WANG, Z., PROKOP, L. J., STAN, M. N., MURAD, M. H., BAHN, R. S. Comparative effectiveness of therapies for Graves' hyperthyroidism: a

- systematic review and network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, vol. 98, no. 9, s. 3671-7.
34. ABRAHAM-NORDLING, M., TORRING, O., HAMBERGER, B., LUNDELL, G., TALLSTEDT, L., CALISSENDORFF, J., WALLIN, G. Graves' disease: a long-term quality-of-life follow up of patients randomized to treatment with antithyroid drugs, radioiodine, or surgery. *Thyroid*, 2005, vol. 15, no. 11, s. 1279-86.
 35. VAIDYA, B., WILLIAMS, G. R., ABRAHAM, P., PEARCE, S. H. Radioiodine treatment for benign thyroid disorders: results of a nationwide survey of UK endocrinologists. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2008, vol. 68, no. 5, s. 814-20.
 36. SIKORSKI, E. M., HOCK, T., HILL-KAPTURCZAK, N., AGARWAL, A. The story so far: Molecular regulation of the heme oxygenase-1 gene in renal injury. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2004, vol. 286, no. 3, s. F425-41.
 37. RAJPUT, R., GOEL, V. Indefinite antithyroid drug therapy in toxic Graves' disease: What are the cons. *Indian J Endocrinol Metab*, 2013, vol. 17, no. Suppl1, s. S88-S92.
 38. ALLANNIC, H., FAUCHET, R., ORGIAZZI, J., MADEC, A. M., GENETET, B., LORCY, Y., LE GUERRIER, A. M., DELAMBRE, C., DERENNES, V. Antithyroid drugs and Graves' disease: a prospective randomized evaluation of the efficacy of treatment duration. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990, vol. 70, no. 3, s. 675-9.
 39. MAUGENDRE, D., GATEL, A., CAMPION, L., MASSART, C., GUILHEM, I., LORCY, Y., LESCOUARCH, J., HERRY, J. Y., ALLANNIC, H. Antithyroid drugs and Graves' disease--prospective randomized assessment of long-term treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1999, vol. 50, no. 1, s. 127-32.
 40. WEETMAN, A. P. Graves' hyperthyroidism: how long should antithyroid drug therapy be continued to achieve remission? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2006, vol. 2, no. 1, s. 2-3.
 41. ABRAHAM, P., AVENELL, A., PARK, C. M., WATSON, W. A., BEVAN, J. S. A systematic review of drug therapy for Graves' hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol*, 2005, vol. 153, no. 4, s. 489-98.
 42. COOPER, D. S. Antithyroid drugs. *N Engl J Med*, 2005, vol. 352, no. 9, s. 905-17.
 43. NAKAMURA, H., MIYAUCHI, A., MIYAWAKI, N., IMAGAWA, J. Analysis of 754 cases of antithyroid drug-induced agranulocytosis over 30 years in Japan. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, vol. 98, no. 12, s. 4776-83.
 44. TAKATA, K., KUBOTA, S., FUKATA, S., KUDO, T., NISHIHARA, E., ITO, M., AMINO, N., MIYAUCHI, A. Methimazole-induced agranulocytosis in patients with Graves' disease

- is more frequent with an initial dose of 30 mg daily than with 15 mg daily. *Thyroid*, 2009, vol. 19, no. 6, s. 559-63.
45. FUKATA, S., KUMA, K., SUGAWARA, M. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) does not improve recovery from antithyroid drug-induced agranulocytosis: a prospective study. *Thyroid*, 1999, vol. 9, no. 1, s. 29-31.
 46. BAHN, R. S., BURCH, H. S., COOPER, D. S., GARBER, J. R., GREENLEE, C. M., KLEIN, I. L., LAURBERG, P., MCDUGALL, I. R., RIVKEES, S. A., ROSS, D., SOSA, J. A., STAN, M. N. The Role of Propylthiouracil in the Management of Graves' Disease in Adults: report of a meeting jointly sponsored by the American Thyroid Association and the Food and Drug Administration. *Thyroid*, 2009, vol. 19, no. 7, s. 673-4.
 47. NOH, J. Y., ASARI, T., HAMADA, N., MAKINO, F., ISHIKAWA, N., ABE, Y., ITO, K. Frequency of appearance of myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA) in Graves' disease patients treated with propylthiouracil and the relationship between MPO-ANCA and clinical manifestations. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2001, vol. 54, no. 5, s. 651-4.
 48. ALTMAN, R. P. Total thyroidectomy for the treatment of Graves' disease in children. *J Pediatr Surg*, 1973, vol. 8, no. 2, s. 295-300.
 49. MICCOLI, P., VITTI, P., RAGO, T., IACCONI, P., BARTALENA, L., BOGAZZI, F., FIORE, E., VALERIANO, R., CHIOVATO, L., ROCCHI, R., PINCHERA, A. Surgical treatment of Graves' disease: subtotal or total thyroidectomy? *Surgery*, 1996, vol. 120, no. 6, s. 1020-4; discussion 1024-5.
 50. LAL, G., ITUARTE, P., KEBEBEW, E., SIPERSTEIN, A., DUH, Q. Y., CLARK, O. H. Should total thyroidectomy become the preferred procedure for surgical management of Graves' disease? *Thyroid*, 2005, vol. 15, no. 6, s. 569-74.
 51. HARRISON, T. S. Thyroid surgery in historical perspective. *J Med Liban*, 1970, vol. 23, no. 6, s. 537-51.
 52. HAMBURGER, J. I. Management of hyperthyroidism in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*, 1985, vol. 60, no. 5, s. 1019-24.
 53. CURY, A. N., MEIRA, V. T., MONTE, O., MARONE, M., SCALISSI, N. M., KOCHI, C., CALLIARI, L. E., LONGUI, C. A. Clinical experience with radioactive iodine in the treatment of childhood and adolescent Graves' disease. *Endocr Connect*, 2013, vol. 2, no. 1, s. 32-7.
 54. GLASER, N. S., STYNE, D. M. Predictors of early remission of hyperthyroidism in children. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, vol. 82, no. 6, s. 1719-26.

55. SEGNI, M., LEONARDI, E., MAZZONCINI, B., PUCARELLI, I., PASQUINO, A. M. Special features of Graves' disease in early childhood. *Thyroid*, 1999, vol. 9, no. 9, s. 871-7.
56. SHULMAN, D. I., MUHAR, I., JORGENSEN, E. V., DIAMOND, F. B., BERCU, B. B., ROOT, A. W. Autoimmune hyperthyroidism in prepubertal children and adolescents: comparison of clinical and biochemical features at diagnosis and responses to medical therapy. *Thyroid*, 1997, vol. 7, no. 5, s. 755-60.
57. KAGUELIDOU, F., ALBERTI, C., CASTANET, M., GUITTENY, M. A., CZERNICHOW, P., LEGER, J. Predictors of autoimmune hyperthyroidism relapse in children after discontinuation of antithyroid drug treatment. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, vol. 93, no. 10, s. 3817-26.
58. RIVKEES, S. A., SZARFMAN, A. Dissimilar hepatotoxicity profiles of propylthiouracil and methimazole in children. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, vol. 95, no. 7, s. 3260-7.
59. BROWN, R. S. Diagnosis and Treatment of Graves' Disease in Children and Adolescents: Challenges & controversies. *Thyroid*, 2011, vol. 4, no., s. 3-13.
60. RIVKEES, S. A., DINAUER, C. An optimal treatment for pediatric Graves' disease is radioiodine. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, vol. 92, no. 3, s. 797-800.
61. CHEETHAM, T. D., WRAIGHT, P., HUGHES, I. A., BARNES, N. D. Radioiodine treatment of Graves' disease in young people. *Horm Res*, 1998, vol. 49, no. 6, s. 258-62.
62. DOBYNS, B. M., SHELINE, G. E., WORKMAN, J. B., TOMPKINS, E. A., MCCONAHEY, W. M., BECKER, D. V. Malignant and benign neoplasms of the thyroid in patients treated for hyperthyroidism: a report of the cooperative thyrotoxicosis therapy follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab*, 1974, vol. 38, no. 6, s. 976-98.
63. READ, C. H., JR., TANSEY, M. J., MENDA, Y. A 36-year retrospective analysis of the efficacy and safety of radioactive iodine in treating young Graves' patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, vol. 89, no. 9, s. 4229-33.
64. RIVKEES, S. A., SKLAR, C., FREEMARK, M. Clinical review 99: The management of Graves' disease in children, with special emphasis on radioiodine treatment. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, vol. 83, no. 11, s. 3767-76.
65. LAURBERG, P., WALLIN, G., TALLSTEDT, L., ABRAHAM-NORDLING, M., LUNDELL, G., TORRING, O. TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study. *Eur J Endocrinol*, 2008, vol. 158, no. 1, s. 69-75.

66. MCKENZIE, J. M., ZAKARIJA, M. Fetal and neonatal hyperthyroidism and hypothyroidism due to maternal TSH receptor antibodies. *Thyroid*, 1992, vol. 2, no. 2, s. 155-9.
67. BARBESINO, G., TOMER, Y. Clinical review: Clinical utility of TSH receptor antibodies. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, vol. 98, no. 6, s. 2247-55.
68. LAURBERG, P., NYGAARD, B., GLINOER, D., GRUSSENDORF, M., ORGIAZZI, J. Guidelines for TSH-receptor antibody measurements in pregnancy: results of an evidence-based symposium organized by the European Thyroid Association. *Eur J Endocrinol*, 1998, vol. 139, no. 6, s. 584-6.
69. PATIL-SISODIA, K., MESTMAN, J. H. Graves hyperthyroidism and pregnancy: a clinical update. *Endocr Pract*, 2010, vol. 16, no. 1, s. 118-29.
70. TAGAMI, T., HAGIWARA, H., KIMURA, T., USUI, T., SHIMATSU, A., NARUSE, M. The incidence of gestational hyperthyroidism and postpartum thyroiditis in treated patients with Graves' disease. *Thyroid*, 2007, vol. 17, no. 8, s. 767-72.
71. PREMAWARDHANA, L. D., PARKES, A. B., AMMARI, F., JOHN, R., DARKE, C., ADAMS, H., LAZARUS, J. H. Postpartum thyroiditis and long-term thyroid status: prognostic influence of thyroid peroxidase antibodies and ultrasound echogenicity. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, vol. 85, no. 1, s. 71-5.
72. AZIZI, F., BAHRAINIAN, M., KHAMSEH, M. E., KHOSHNIAT, M. Intellectual development and thyroid function in children who were breast-fed by thyrotoxic mothers taking methimazole. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2003, vol. 16, no. 9, s. 1239-43.
73. MOMOTANI, N., YAMASHITA, R., MAKINO, F., NOH, J. Y., ISHIKAWA, N., ITO, K. Thyroid function in wholly breast-feeding infants whose mothers take high doses of propylthiouracil. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2000, vol. 53, no. 2, s. 177-81.
74. KLEIN, I., BECKER, D. V., LEVEY, G. S. Treatment of hyperthyroid disease. *Ann Intern Med*, 1994, vol. 121, no. 4, s. 281-8.
75. KAHALY, G. J., BARTALENA, L., HEGEDUS, L. The American Thyroid Association/American Association of Clinical Endocrinologists guidelines for hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: a European perspective. *Thyroid*, 2011, vol. 21, no. 6, s. 585-91.
76. VLCEK, P. Radionuklidy v diagnostice a terapii tyreopatií. *Postgrad Med J*, 2003, vol. 5, no., s. 2:212-215.

77. TAMAI, H., KASAGI, K., TAKAICHI, Y., TAKAMATSU, J., KOMAKI, G., MATSUBAYASHI, S., KONISHI, J., KUMA, K., KUMAGAI, L. F., NAGATAKI, S. Development of spontaneous hypothyroidism in patients with Graves' disease treated with antithyroidal drugs: clinical, immunological, and histological findings in 26 patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 1989, vol. 69, no. 1, s. 49-53.
78. KALINYAK, J. E., MCDOUGALL, I. R. How should the dose of iodine-131 be determined in the treatment of Graves' hyperthyroidism? *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, vol. 88, no. 3, s. 975-7.
79. BECKER, D. V., HURLEY, J. Current status of radioiodine (I-131) treatment of hyperthyroidism. *Nuclear Medicine annual*, 1982, no., s. 265-290.
80. AKTAY, R., REZAI, K., SEABOLD, J. E., BAR, R. S., KIRCHNER, P. T. Four- to twenty-four-hour uptake ratio: an index of rapid iodine-131 turnover in hyperthyroidism. *J Nucl Med*, 1996, vol. 37, no. 11, s. 1815-9.
81. DE JONG, J. A., VERKOOIJEN, H. M., VALK, G. D., ZELISSEN, P. M., DE KEIZER, B. High failure rates after (131)I therapy in Graves hyperthyroidism patients with large thyroid volumes, high iodine uptake, and high iodine turnover. *Clin Nucl Med*, 2013, vol. 38, no. 6, s. 401-6.
82. OSAKI, Y., SAKURAI, K., ARIHARA, Z., HATA, M., FUKAZAWA, H. Prediction of late (24-hour) radioactive iodine uptake using early (3-hour) uptake values in Japanese patients with Graves' disease. *Endocr J*, 2012, vol. 59, no. 2, s. 173-7.
83. MORRIS, L. F., WAXMAN, A. D., BRAUNSTEIN, G. D. Accuracy considerations when using early (four- or six-hour) radioactive iodine uptake to predict twenty-four-hour values for radioactive iodine dosage in the treatment of Graves' disease. *Thyroid*, 2000, vol. 10, no. 9, s. 779-87.
84. BONNEMA, S. J., HEGEDUS, L. Radioiodine therapy in benign thyroid diseases: effects, side effects, and factors affecting therapeutic outcome. *Endocr Rev*, 2012, vol. 33, no. 6, s. 920-80.
85. KOBE, C., ESCHNER, W., WILD, M., RAHLFF, I., SUDBROCK, F., SCHMIDT, M., DIETLEIN, M., SCHICHA, H. Radioiodine therapy of benign thyroid disorders: what are the effective thyroidal half-life and uptake of 131I? *Nucl Med Commun*, 2010, vol. 31, no. 3, s. 201-5.
86. WEETMAN, A. P. Radioiodine treatment for benign thyroid diseases. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2007, vol. 66, no. 6, s. 757-64.

87. WALTER, M. A., BRIEL, M., CHRIST-CRAIN, M., BONNEMA, S. J., CONNELL, J., COOPER, D. S., BUCHER, H. C., MULLER-BRAND, J., MULLER, B. Effects of antithyroid drugs on radioiodine treatment: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, 2007, vol. 334, no. 7592, s. 514.
88. SANTOS, R. B., ROMALDINI, J. H., WARD, L. S. Propylthiouracil reduces the effectiveness of radioiodine treatment in hyperthyroid patients with Graves' disease. *Thyroid*, 2004, vol. 14, no. 7, s. 525-30.
89. BONNEMA, S. J., BENNEDBAEK, F. N., VEJE, A., MARVING, J., HEGEDUS, L. Propylthiouracil before ¹³¹I therapy of hyperthyroid diseases: effect on cure rate evaluated by a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, vol. 89, no. 9, s. 4439-44.
90. BRAGA, M., WALPERT, N., BURCH, H. B., SOLOMON, B. L., COOPER, D. S. The effect of methimazole on cure rates after radioiodine treatment for Graves' hyperthyroidism: a randomized clinical trial. *Thyroid*, 2002, vol. 12, no. 2, s. 135-9.
91. SABRI, O., ZIMNY, M., SCHULZ, G., SCHRECKENBERGER, M., REINARTZ, P., WILLMES, K., BUELL, U. Success rate of radioiodine therapy in Graves' disease: the influence of thyrostatic medication. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, vol. 84, no. 4, s. 1229-33.
92. ANDRADE, V. A., GROSS, J. L., MAIA, A. L. The effect of methimazole pretreatment on the efficacy of radioactive iodine therapy in Graves' hyperthyroidism: one-year follow-up of a prospective, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, vol. 86, no. 8, s. 3488-93.
93. ANDRADE, V. A., GROSS, J. L., MAIA, A. L. Effect of methimazole pretreatment on serum thyroid hormone levels after radioactive treatment in Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, vol. 84, no. 11, s. 4012-6.
94. BURCH, H. B., SOLOMON, B. L., COOPER, D. S., FERGUSON, P., WALPERT, N., HOWARD, R. The effect of antithyroid drug pretreatment on acute changes in thyroid hormone levels after (¹³¹I) ablation for Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, vol. 86, no. 7, s. 3016-21.
95. HOOGENBERG, K., BEENTJES, J. A., PIERS, D. A. Lithium as an adjunct to radioactive iodine in treatment-resistant Graves thyrotoxicosis. *Ann Intern Med*, 1998, vol. 129, no. 8, s. 670.
96. BAL, C. S., KUMAR, A., PANDEY, R. M. A randomized controlled trial to evaluate the adjuvant effect of lithium on radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Thyroid*, 2002, vol. 12, no. 5, s. 399-405.

97. BOGAZZI, F., BARTALENA, L., BROGIONI, S., SCARCELLO, G., BURELLI, A., CAMPOMORI, A., MANETTI, L., ROSSI, G., PINCHERA, A., MARTINO, E. Comparison of radioiodine with radioiodine plus lithium in the treatment of Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, vol. 84, no. 2, s. 499-503.
98. MEANS, J. H. Historical background of the use of radioactive iodine in medicine. *N Engl J Med*, 1955, vol. 252, no. 22, s. 936-40.
99. HAGEN, G. A., OUELLETTE, R. P., CHAPMAN, E. M. Comparison of high and low dosage levels of ¹³¹I in the treatment of thyrotoxicosis. *N Engl J Med*, 1967, vol. 277, no. 11, s. 559-62.
100. SRIDAMA, V., MCCORMICK, M., KAPLAN, E. L., FAUCHET, R., DEGROOT, L. J. Long-term follow-up study of compensated low-dose ¹³¹I therapy for Graves' disease. *N Engl J Med*, 1984, vol. 311, no. 7, s. 426-32.
101. GLENNON, J. A., GORDON, E. S., SAWIN, C. T. Hypothyroidism after low-dose ¹³¹I treatment of hyperthyroidism. *Ann Intern Med*, 1972, vol. 76, no. 5, s. 721-3.
102. NYGAARD, B., HEGEDUS, L., GERVIL, M., HJALGRIM, H., HANSEN, B. M., SOE-JENSEN, P., HANSEN, J. M. Influence of compensated radioiodine therapy on thyroid volume and incidence of hypothyroidism in Graves' disease. *J Intern Med*, 1995, vol. 238, no. 6, s. 491-7.
103. METSO, S., JAATINEN, P., HUHTALA, H., LUUKKAALA, T., OKSALA, H., SALMI, J. Long-term follow-up study of radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2004, vol. 61, no. 5, s. 641-8.
104. GOOLDEN, A. W., STEWART, J. S. Long-term results from graded low dose radioactive iodine therapy for thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1986, vol. 24, no. 2, s. 217-22.
105. CHEN, D. Y., SCHNEIDER, P. F., ZHANG, X. S., HE, Z. M., JING, J., CHEN, T. H. Striving for euthyroidism in radioiodine therapy of Graves' disease: a 12-year prospective, randomized, open-label blinded end point study. *Thyroid*, 2011, vol. 21, no. 6, s. 647-54.
106. LEWIS, A., ATKINSON, B., BELL, P., COURTNEY, H., MCCANCE, D., MULLAN, K., HUNTER, S. Outcome of ¹³¹I therapy in hyperthyroidism using a 550MBq fixed dose regimen. *Ulster Med J*, 2013, vol. 82, no. 2, s. 85-8.
107. GUPTA, S. K., MCGRATH, S., ROGERS, K., ATTIA, J., LEWIS, G., VISWANATHAN, S., SAUL, M., ALLEN, L. Fixed dose (555 MBq; 15 mCi) radioiodine for the treatment of

- hyperthyroidism: outcome and its predictors. *Intern Med J*, 2010, vol. 40, no. 12, s. 854-7.
108. GROSSO, M., TRAINO, A., BONI, G., BANTI, E., DELLA PORTA, M., MANCA, G., VOLTERRANI, D., CHIACCHIO, S., ALSHARIF, A., BORSO, E., RASCHILLA, R., DI MARTINO, F., MARIANI, G. Comparison of different thyroid committed doses in radioiodine therapy for Graves' hyperthyroidism. *Cancer Biother Radiopharm*, 2005, vol. 20, no. 2, s. 218-23.
 109. HOWARTH, D., EPSTEIN, M., LAN, L., TAN, P., BOOKER, J. Determination of the optimal minimum radioiodine dose in patients with Graves' disease: a clinical outcome study. *Eur J Nucl Med*, 2001, vol. 28, no. 10, s. 1489-95.
 110. FARRAR, J. J., TOFT, A. D. Iodine-131 treatment of hyperthyroidism: current issues. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1991, vol. 35, no. 3, s. 207-12.
 111. HORACEK, J., in *Limanova, Z. Štítná žláza*, Galén: Praha, 2006. Terapie benigních onemocnění štítné žlázy radiojodem, s. 281-297.
 112. MARINELLI, L. D. Dosage determination in the use of radioactive isotopes. *J Clin Invest*, 1949, vol. 28, no. 6 Pt 1, s. 1271-80.
 113. REINHARDT, M. J., BRINK, I., JOE, A. Y., VON MALLEK, D., EZZIDDIN, S., PALMEDO, H., KRAUSE, T. M. Radioiodine therapy in Graves' disease based on tissue-absorbed dose calculations: effect of pre-treatment thyroid volume on clinical outcome. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2002, vol. 29, no. 9, s. 1118-24.
 114. PETERS, H., FISCHER, C., BOGNER, U., REINERS, C., SCHLEUSENER, H. Radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism: standard vs. calculated ¹³¹iodine activity. Results from a prospective, randomized, multicentre study. *Eur J Clin Invest*, 1995, vol. 25, no. 3, s. 186-93.
 115. JARLOV, A. E., HEGEDUS, L., KRISTENSEN, L. O., NYGAARD, B., HANSEN, J. M. Is calculation of the dose in radioiodine therapy of hyperthyroidism worth while? *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1995, vol. 43, no. 3, s. 325-9.
 116. TURNER, J., SADLER, W., BROWNLIE, B., ROGERS, T. Radioiodine therapy for Graves' disease: multivariate analysis of pretreatment parameters and early outcome. *Eur J Nucl Med*, 1985, vol. 11, no. 6-7, s. 191-3.
 117. LESLIE, W. D., WARD, L., SALAMON, E. A., LUDWIG, S., ROWE, R. C., COWDEN, E. A. A randomized comparison of radioiodine doses in Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, vol. 88, no. 3, s. 978-83.

118. DE ROOIJ, A., VANDENBROUCKE, J. P., SMIT, J. W., STOKKEL, M. P., DEKKERS, O. M. Clinical outcomes after estimated versus calculated activity of radioiodine for the treatment of hyperthyroidism: systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*, 2009, vol. 161, no. 5, s. 771-7.
119. USTUN, F., YUKSEL, M., DURMUS-ALTUN, G., KAYA, M., CERMIK, T. F., SARIKAYA, A., BERKARDA, S. The incidence of recurrence and hypothyroidism after radioiodine treatment in patients with hyperthyroidism in Trakya, a mild iodine deficiency area, during the period 1991-2003. *Ann Nucl Med*, 2005, vol. 19, no. 8, s. 737-42.
120. SUN, J. H., HUANG, H. S., HUANG, M. J., HUANG, B. Y., LIN, J. D., HSU, B. R., CHIOU, S. C., LO, S. K. Comparison of the outcome between the calculated dosimetry and the estimated dosimetry of ¹³¹I in the treatment of hyperthyroidism. *Changgen Yi Xue Za Zhi*, 1995, vol. 18, no. 4, s. 322-8.
121. KOK, S. W., SMIT, J. W., DE CRAEN, A. J., GOSLINGS, B. M., VAN ECK-SMIT, B. L., ROMIJN, J. A. Clinical outcome after standardized versus dosimetric radioiodine treatment of hyperthyroidism: an equivalence study. *Nucl Med Commun*, 2000, vol. 21, no. 11, s. 1071-8.
122. KHANNA, C. M., MAGDUM, M., RAVISHANKAR, L., DHAM, D. N., CHUGH, P. Evaluation of long-term results of two schedules of treatment for toxic multinodular goitre with radioiodine therapy (¹³¹I). *J Assoc Physicians India*, 1996, vol. 44, no. 2, s. 102-5.
123. CALEGARO, J. U., DE FREITAS GOMES, E., BAE, S. H., ULYSSEA, R., CASULARI, L. A. One-year follow-up of Graves' disease treatment by four different protocols of radioiodine administration. *Panminerva Med*, 2000, vol. 42, no. 4, s. 241-5.
124. COLLIER, A., GHOSH, S., HAIR, M., MALIK, I., MCGARVIE, J. Comparison of two fixed activities of radioiodine therapy (370 vs. 555 MBq) in patients with Graves' disease. *Hormones (Athens)*, 2009, vol. 8, no. 4, s. 273-8.
125. BOELAERT, K., SYED, A. A., MANJI, N., SHEPPARD, M. C., HOLDER, R. L., GOUGH, S. C., FRANKLYN, J. A. Prediction of cure and risk of hypothyroidism in patients receiving ¹³¹I for hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2009, vol. 70, no. 1, s. 129-38.
126. SZTAL-MAZER, S., NAKATANI, V. Y., BORTOLINI, L. G., BOGUSZEWSKI, C. L., GRAF, H., DE CARVALHO, G. A. Evidence for higher success rates and successful treatment earlier in Graves' disease with higher radioactive iodine doses. *Thyroid*, 2012, vol. 22, no. 10, s. 991-5.

127. CANADAS, V., VILAR, L., MOURA, E., BRITO, A., CASTELLAR, E. [Evaluation of radioiodine therapy with fixed doses of 10 and 15 mCi in patients with Graves' disease]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2007, vol. 51, no. 7, s. 1069-76.
128. HERNANDEZ-JIMENEZ, S., PACHON-BURGOS, A., AGUILAR-SALINAS, C. A., ANDRADE, V., REYNOSO, R., RIOS, A., REZA-ALBARRAN, A. A., MEHTA, R., GONZALEZ-TREVINO, O., GOMEZ-PEREZ, F. J., PEREZ-ENRIQUEZI, B., RULL, J. A. Radioiodine treatment in autoimmune hyperthyroidism: analysis of outcomes in relation to dosage. *Arch Med Res*, 2007, vol. 38, no. 2, s. 185-9.
129. ALEXANDER, E. K., LARSEN, P. R. High dose of (131)I therapy for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, vol. 87, no. 3, s. 1073-7.
130. ALLAHABADIA, A., DAYKIN, J., HOLDER, R. L., SHEPPARD, M. C., GOUGH, S. C., FRANKLYN, J. A. Age and gender predict the outcome of treatment for Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, vol. 85, no. 3, s. 1038-42.
131. WALTER, M. A., CHRIST-CRAIN, M., ECKARD, B., SCHINDLER, C., NITZSCHE, E. U., MULLER-BRAND, J., MULLER, B. Radioiodine therapy in hyperthyroidism: inverse correlation of pretherapeutic iodine uptake level and post-therapeutic outcome. *Eur J Clin Invest*, 2004, vol. 34, no. 5, s. 365-70.
132. OKOSIEME, O. E., CHAN, D., PRICE, S. A., LAZARUS, J. H., PREMAWARDHANA, L. D. The utility of radioiodine uptake and thyroid scintigraphy in the diagnosis and management of hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2010, vol. 72, no. 1, s. 122-7.
133. ALLAHABADIA, A., DAYKIN, J., SHEPPARD, M. C., GOUGH, S. C., FRANKLYN, J. A. Radioiodine treatment of hyperthyroidism-prognostic factors for outcome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, vol. 86, no. 8, s. 3611-7.
134. MARKOVIC, V., ETEROVIC, D. Thyroid echogenicity predicts outcome of radioiodine therapy in patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, vol. 92, no. 9, s. 3547-52.
135. NWATSOCK, J. F., TAIEB, D., TESSONNIER, L., MANCINI, J., DONG, A. Z. F., MUNDLER, O. Radioiodine thyroid ablation in graves' hyperthyroidism: merits and pitfalls. *World J Nucl Med*, 2012, vol. 11, no. 1, s. 7-11.
136. MOKA, D., DIETLEIN, M., SCHICHA, H. Radioiodine therapy and thyrostatic drugs and iodine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2002, vol. 29 Suppl 2, no., s. S486-91.

137. DIETLEIN, M., DRESSLER, J., ESCHNER, W., LASSMANN, M., LEISNER, B., REINERS, C., SCHICHA, H. [Procedure guideline for radioiodine test (version 2)]. *Nuklearmedizin*, 2003, vol. 42, no. 3, s. 116-9.
138. SABRI, O., ZIMNY, M., SCHRECKENBERGER, M., REINARTZ, P., NOWAK, B., OSTWALD, E., SCHAFER, W., BLOCK, S., SETANI, K., BULL, U. [Characterization of therapy failures in radioiodine therapy of Graves' disease without simultaneous antithyroid agents]. *Nuklearmedizin*, 2001, vol. 40, no. 1, s. 1-6.
139. NORDYKE, R. A., GILBERT, F. I., JR. Optimal iodine-131 dose for eliminating hyperthyroidism in Graves' disease. *J Nucl Med*, 1991, vol. 32, no. 3, s. 411-6.
140. DORA, J. M., ESCOUTO MACHADO, W., ANDRADE, V. A., SCHEFFEL, R. S., MAIA, A. L. Increasing the radioiodine dose does not improve cure rates in severe graves' hyperthyroidism: a clinical trial with historical control. *J Thyroid Res*, 2013, vol. 2013, no., s. 958276.
141. MCDERMOTT, M. T., KIDD, G. S., DODSON, L. E., JR., HOFELDT, F. D. Radioiodine-induced thyroid storm. Case report and literature review. *Am J Med*, 1983, vol. 75, no. 2, s. 353-9.
142. KOORNSTRA, J. J., KERSTENS, M. N., HOVING, J., VISSCHER, K. J., SCHADE, J. H., GORT, H. B., LEEMHUIS, M. P. Clinical and biochemical changes following 131I therapy for hyperthyroidism in patients not pretreated with antithyroid drugs. *Neth J Med*, 1999, vol. 55, no. 5, s. 215-21.
143. RON, E., DOODY, M. M., BECKER, D. V., BRILL, A. B., CURTIS, R. E., GOLDMAN, M. B., HARRIS, B. S., 3RD, HOFFMAN, D. A., MCCONAHEY, W. M., MAXON, H. R., PRESTON-MARTIN, S., WARSHAUER, M. E., WONG, F. L., BOICE, J. D., JR. Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study Group. *JAMA*, 1998, vol. 280, no. 4, s. 347-55.
144. FRANKLYN, J. A., MAISONNEUVE, P., SHEPPARD, M., BETTERIDGE, J., BOYLE, P. Cancer incidence and mortality after radioiodine treatment for hyperthyroidism: a population-based cohort study. *Lancet*, 1999, vol. 353, no. 9170, s. 2111-5.
145. METSO, S., AUVINEN, A., HUHTALA, H., SALMI, J., OKSALA, H., JAATINEN, P. Increased cancer incidence after radioiodine treatment for hyperthyroidism. *Cancer*, 2007, vol. 109, no. 10, s. 1972-9.
146. HALL, P., BERG, G., BJELKENGREN, G., BOICE, J. D., JR., ERICSSON, U. B., HALLQUIST, A., LIDBERG, M., LUNDELL, G., TENNVALL, J., WIKLUND, K., ET AL. Cancer mortality

- after iodine-131 therapy for hyperthyroidism. *Int J Cancer*, 1992, vol. 50, no. 6, s. 886-90.
147. ANGUSTI, T., CODEGONE, A., PELLERITO, R., FAVERO, A. Thyroid cancer prevalence after radioiodine treatment of hyperthyroidism. *J Nucl Med*, 2000, vol. 41, no. 6, s. 1006-9.
 148. BOELAERT, K., MAISONNEUVE, P., TORLINSKA, B., FRANKLYN, J. A. Comparison of mortality in hyperthyroidism during periods of treatment with thionamides and after radioiodine. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, vol. 98, no. 5, s. 1869-82.
 149. METSO, S., AUVINEN, A., SALMI, J., HUHTALA, H., JAATINEN, P. Increased long-term cardiovascular morbidity among patients treated with radioactive iodine for hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2008, vol. 68, no. 3, s. 450-7.
 150. FRANKLYN, J. A., SHEPPARD, M. C., MAISONNEUVE, P. Thyroid function and mortality in patients treated for hyperthyroidism. *JAMA*, 2005, vol. 294, no. 1, s. 71-80.
 151. BRANDT, F., GREEN, A., HEGEDUS, L., BRIX, T. H. A critical review and meta-analysis of the association between overt hyperthyroidism and mortality. *Eur J Endocrinol*, 2011, vol. 165, no. 4, s. 491-7.
 152. METSO, S., JAATINEN, P., HUHTALA, H., AUVINEN, A., OKSALA, H., SALMI, J. Increased cardiovascular and cancer mortality after radioiodine treatment for hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, vol. 92, no. 6, s. 2190-6.
 153. DAVIES, T. F., ANDO, T., LIN, R. Y., TOMER, Y., LATIF, R. Thyrotropin receptor-associated diseases: from adenomata to Graves disease. *J Clin Invest*, 2005, vol. 115, no. 8, s. 1972-83.
 154. GAMSTEDT, A., KARLSSON, A. Pretreatment with betamethasone of patients with Graves' disease given radioiodine therapy: thyroid autoantibody responses and outcome of therapy. *J Clin Endocrinol Metab*, 1991, vol. 73, no. 1, s. 125-31.
 155. TENG, C. S., YEUNG, R. T., KHOO, R. K., ALAGARATNAM, T. T. A prospective study of the changes in thyrotropin binding inhibitory immunoglobulins in Graves' disease treated by subtotal thyroidectomy or radioactive iodine. *J Clin Endocrinol Metab*, 1980, vol. 50, no. 6, s. 1005-10.
 156. CHIOVATO, L., FIORE, E., VITTI, P., ROCCHI, R., RAGO, T., DOKIC, D., LATROFA, F., MAMMOLI, C., LIPPI, F., CECCARELLI, C., PINCHERA, A. Outcome of thyroid function in Graves' patients treated with radioiodine: role of thyroid-stimulating and thyrotropin-blocking antibodies and of radioiodine-induced thyroid damage. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, vol. 83, no. 1, s. 40-6.

157. AIZAWA, Y., YOSHIDA, K., KAISE, N., KAISE, K., FUKAZAWA, H., KISO, Y., MORI, K., SAYAMA, N., KIKUCHI, K., ABE, K. Long-term effects of radioiodine on thyrotrophin receptor antibodies in Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1995, vol. 42, no. 5, s. 517-22.
158. ANDRADE, V. A., GROSS, J. L., MAIA, A. L. Serum thyrotropin-receptor autoantibodies levels after I therapy in Graves' patients: effect of pretreatment with methimazole evaluated by a prospective, randomized study. *Eur J Endocrinol*, 2004, vol. 151, no. 4, s. 467-74.
159. ILICKI, A., GAMSTEDT, A., KARLSSON, F. A. Hyperthyroid Graves' disease without detectable thyrotropin receptor antibodies. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992, vol. 74, no. 5, s. 1090-4.
160. PETERS, H., FISCHER, C., BOGNER, U., REINERS, C., SCHLEUSENER, H. Reduction in thyroid volume after radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism: results of a prospective, randomized, multicentre study. *Eur J Clin Invest*, 1996, vol. 26, no. 1, s. 59-63.
161. DEDERICHS, B., OTTE, R., KLINK, J. E., SCHICHA, H. [Volume reduction of the thyroid after radioiodine therapy in patients with autonomous goiter and Basedow's goiter]. *Nuklearmedizin*, 1996, vol. 35, no. 5, s. 164-9.
162. TARANTINI, B., CIUOLI, C., DI CAIRANO, G., GUARINO, E., MAZZUCATO, P., MONTANARO, A., BURRONI, L., VATTIMO, A. G., PACINI, F. Effectiveness of radioiodine (¹³¹I) as definitive therapy in patients with autoimmune and non-autoimmune hyperthyroidism. *J Endocrinol Invest*, 2006, vol. 29, no. 7, s. 594-8.
163. MURAKAMI, Y., TAKAMATSU, J., SAKANE, S., KUMA, K., OHSAWA, N. Changes in thyroid volume in response to radioactive iodine for Graves' hyperthyroidism correlated with activity of thyroid-stimulating antibody and treatment outcome. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996, vol. 81, no. 9, s. 3257-60.
164. HEGEDUS, L., HANSEN, B. M., KNUDSEN, N., HANSEN, J. M. Reduction of size of thyroid with radioactive iodine in multinodular non-toxic goitre. *BMJ*, 1988, vol. 297, no. 6649, s. 661-2.
165. LE MOLI, R., WESCHE, M. F., TIEL-VAN BUUL, M. M., WIERSINGA, W. M. Determinants of longterm outcome of radioiodine therapy of sporadic non-toxic goitre. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1999, vol. 50, no. 6, s. 783-9.

166. WESCHE, M. F., TIEL, V. B. M. M., LIPS, P., SMITS, N. J., WIERSINGA, W. M. A randomized trial comparing levothyroxine with radioactive iodine in the treatment of sporadic nontoxic goiter. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, vol. 86, no. 3, s. 998-1005.
167. HUYSMANS, D., HERMUS, A., EDELBROEK, M., BARENTSZ, J., CORSTENS, F., KLOPPENBORG, P. Radioiodine for nontoxic multinodular goiter. *Thyroid*, 1997, vol. 7, no. 2, s. 235-9.
168. BONNEMA, S. J., BERTELSEN, H., MORTENSEN, J., ANDERSEN, P. B., KNUDSEN, D. U., BASTHOLT, L., HEGEDUS, L. The feasibility of high dose iodine 131 treatment as an alternative to surgery in patients with a very large goiter: effect on thyroid function and size and pulmonary function. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, vol. 84, no. 10, s. 3636-41.
169. NYGAARD, B., HEGEDUS, L., GERVIL, M., HJALGRIM, H., SOE-JENSEN, P., HANSEN, J. M. Radioiodine treatment of multinodular non-toxic goitre. *BMJ*, 1993, vol. 307, no. 6908, s. 828-32.
170. ABALOVICH, M., AMINO, N., BARBOUR, L. A., COBIN, R. H., DE GROOT, L. J., GLINOER, D., MANDEL, S. J., STAGNARO-GREEN, A. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, vol. 92, no. 8 Suppl, s. S1-47.
171. BARTALENA, L., TANDA, M. L. Clinical practice. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med*, 2009, vol. 360, no. 10, s. 994-1001.
172. PONTO, K. A., ZANG, S., KAHALY, G. J. The tale of radioiodine and Graves' orbitopathy. *Thyroid*, 2010, vol. 20, no. 7, s. 785-93.
173. BARTALENA, L., BALDESCHI, L., DICKINSON, A. J., ECKSTEIN, A., KENDALL-TAYLOR, P., MARCOCCI, C., MOURITS, M. P., PERROS, P., BOBORIDIS, K., BOSCHI, A., CURRO, N., DAUMERIE, C., KAHALY, G. J., KRASSAS, G., LANE, C. M., LAZARUS, J. H., MARINO, M., NARDI, M., NEOH, C., ORGIAZZI, J., PEARCE, S., PINCHERA, A., PITZ, S., SALVI, M., SIVELLI, P., STAHL, M., VON ARX, G., WIERSINGA, W. M. Consensus statement of the European group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves' orbitopathy. *Thyroid*, 2008, vol. 18, no. 3, s. 333-46.
174. BARTALENA, L., PINCHERA, A., MARCOCCI, C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocr Rev*, 2000, vol. 21, no. 2, s. 168-99.
175. STAN, M. N., DURSKI, J. M., BRITO, J. P., BHAGRA, S., THAPA, P., BAHN, R. S. Cohort study on radioactive iodine-induced hypothyroidism: implications for Graves'

- ophthalmopathy and optimal timing for thyroid hormone assessment. *Thyroid*, 2013, vol. 23, no. 5, s. 620-5.
176. BARTALENA, L., MARCOCCI, C., BOGAZZI, F., PANICUCCI, M., LEPRI, A., PINCHERA, A. Use of corticosteroids to prevent progression of Graves' ophthalmopathy after radioiodine therapy for hyperthyroidism. *N Engl J Med*, 1989, vol. 321, no. 20, s. 1349-52.
177. LAI, A., SASSI, L., COMPRI, E., MARINO, F., SIVELLI, P., PIANTANIDA, E., TANDA, M. L., BARTALENA, L. Lower dose prednisone prevents radioiodine-associated exacerbation of initially mild or absent graves' orbitopathy: a retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, vol. 95, no. 3, s. 1333-7.
178. BARTALENA, L., BALDESCHI, L., DICKINSON, A., ECKSTEIN, A., KENDALL-TAYLOR, P., MARCOCCI, C., MOURITS, M., PERROS, P., BOBORIDIS, K., BOSCHI, A., CURRO, N., DAUMERIE, C., KAHALY, G. J., KRASSAS, G. E., LANE, C. M., LAZARUS, J. H., MARINO, M., NARDI, M., NEOH, C., ORGIAZZI, J., PEARCE, S., PINCHERA, A., PITZ, S., SALVI, M., SIVELLI, P., STAHL, M., VON ARX, G., WIERSINGA, W. M. Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *Eur J Endocrinol*, 2008, vol. 158, no. 3, s. 273-85.
179. TRAIK, F., TALLSTEDT, L., ABRAHAM-NORDLING, M., ANDERSSON, T., BERG, G., CALISSENDORFF, J., HALLENGREN, B., HEDNER, P., LANTZ, M., NYSTROM, E., PONJAVIC, V., TAUBE, A., TORRING, O., WALLIN, G., ASMAN, P., LUNDELL, G. Thyroid-associated ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs or iodine-131. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, vol. 94, no. 10, s. 3700-7.
180. GREENLEE, C., BURMEISTER, L. A., BUTLER, R. S., EDINBORO, C. H., MORRISON, S. M., MILAS, M. Current safety practices relating to I-131 administration for diseases of the thyroid: a survey of physicians and allied practitioners. *Thyroid*, 2011, vol. 21, no. 2, s. 151-60.
181. HORACEK, J., MALY, J., SPALKOVA, I., J., V. Radioiodine treatment of Graves' disease - dose/response analysis. *6th European Congress of Endocrinology, Lyon*, 2003, no., s. Abstracts, P 0224.
182. IMSEIS, R. E., VANMIDDLESWORTH, L., MASSIE, J. D., BUSH, A. J., VANMIDDLESWORTH, N. R. Pretreatment with propylthiouracil but not methimazole reduces the therapeutic efficacy of iodine-131 in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, vol. 83, no. 2, s. 685-7.

183. SISSON, J. C., AVRAM, A. M., RUBELLO, D., GROSS, M. D. Radioiodine treatment of hyperthyroidism: fixed or calculated doses; intelligent design or science? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2007, vol. 34, no. 7, s. 1129-30.
184. BLAHD, W. H., HAYS, M. T. Graves' disease in the male. A review of 241 cases treated with an individually calculated dose of sodium iodide I 131. *Arch Intern Med*, 1972, vol. 129, no. 1, s. 33-40.
185. WATSON, A. B., BROWNLIE, B. E., FRAMPTON, C. M., TURNER, J. G., ROGERS, T. G. Outcome following standardized 185 MBq dose 131I therapy for Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1988, vol. 28, no. 5, s. 487-96.
186. ROUDEBUSH, C. P., HOYE, K. E., DEGROOT, L. J. Compensated low-dose 131I therapy of Graves' disease. *Ann Intern Med*, 1977, vol. 87, no. 4, s. 441-3.
187. CATARGI, B., LEPRAT, F., GUYOT, M., VALLI, N., DUCASSOU, D., TABARIN, A. Optimized radioiodine therapy of Graves' disease: analysis of the delivered dose and of other possible factors affecting outcome. *Eur J Endocrinol*, 1999, vol. 141, no. 2, s. 117-21.
188. BAJNOK, L., MEZOSI, E., NAGY, E., SZABO, J., SZTOJKA, I., VARGA, J., GALUSKA, L., LEOVEY, A. Calculation of the radioiodine dose for the treatment of Graves' hyperthyroidism: is more than seven-thousand rad target dose necessary? *Thyroid*, 1999, vol. 9, no. 9, s. 865-9.