

**Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové**



Léčba Gravesovy – Basedowovy tyreotoxikózy radiojódem (optimalizace dávkování)

Jitka Čepková

**Autoreferát dizertační práce
Doktorský studijní program Vnitřní nemoci**

Hradec Králové

2014

Dizertační práce byla vypracována v rámci kombinovaného studia doktorského studijního programu Vnitřní nemoci na Katedře interních oborů Lékařské fakulty UK v Hradci Králové.

Autor: MUDr. Jitka Čepková, IV. interní hematologická klinika Lékařské fakulty UK v Hradci Králové a Fakultní nemocnice v Hradci Králové

Školitel: prof. MUDr. Jiří Horáček, CSc., IV. interní hematologická klinika Lékařské fakulty UK v Hradci Králové a Fakultní nemocnice v Hradci Králové

Oponenti: prof. MUDr. Václav Zamrazil, Dr.Sc., Endokrinologický ústav Praha

doc. MUDr. Zdeňka Límanová, CSc., III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. Lékařské fakulty UK v Praze a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

Obhajoba dizertační práce se bude konat před Komisí pro obhajobu dizertačních prací doktorského studijního programu Vnitřní nemoci dne

S dizertační prací je možno se seznámit na studijním oddělení děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze, Šimkova 870, 500 38 Hradec Králové (tel. 495 816 131).

Prof. MUDr. Jan Bureš, CSc.

Předseda komise pro obhajobu dizertačních prací
v doktorském studijním programu Vnitřní nemoci.

Obsah

1	Souhrn	3
2	Summary	4
3	Úvod do problematiky	5
4	Cíle dizertační práce.....	6
5	Metodika a pacienti	6
6	Výsledky	7
6.1	Určení vhodné cílové dávky	9
6.2	Faktory ovlivňující možnost selhání terapie RAI.....	11
7	Diskuse.....	12
8	Závěry	14
9	Literatura.....	15
10	Přehled publikační činnosti autora.....	19

1 Souhrn

Úvod:

I přes více než šedesátiletou historii s terapií Gravesovy nemoci (GD) pomocí radioaktivního jódu ^{131}I (RAI) je určení optimálního dávkového režimu stále kontroverzní. Dlouhodobě nejasnou otázkou zůstává, zda snaha o individuální dávkování má význam při své vyšší pracnosti a ceně.

Cíl:

Hlavním cílem našeho projektu bylo analyzovat výsledky terapie RAI v závislosti na vstupních poměrech pacientů a porovnat úspěšnost terapie RAI podle velikosti podané fixní aktivity a podle velikosti cílové dávky. Na základě zjištěných dat navrhnout úpravu dávkovacího režimu pro praktické použití.

Pacienti a metody:

Retrospektivně jsme analyzovali 603 pacientů s GD (500 žen a 103 mužů; průměrný věk $51,5 \pm 12,7$ let), kterým byl v letech 1998-2012 aplikován RAI na Tyreoidální jednotce naší kliniky. Dle doporučených postupů v České republice šlo o pacienty s delší než roční anamnézou nemoci, v prvním nebo dalším relapsu. Tyreostatika byla vysazena 4 dny před aplikací RAI. Zpočátku jsme podávali cílovou dávku asi 3,2-6,2 MBq/g podle měření objemu žlázy ultrazvukem a podle měření akumulace RAI ve žláze za 24 hod. Od roku 2001 jsme podávali nejméně 6,5 MBq/g, medián 8,5 MBq/g. Za úspěšnou léčbu jsme považovali, pokud nemocní dosáhli eutyreózy nebo hypotyreózy.

Výsledky:

Celková úspěšnost léčby RAI byla 74 % za 6 měsíců a 88 % za 12 měsíců. Pro podrobnější analýzu jsme soubor rozdělili na tercily (po 201) podle velikosti cílové dávky a podle podané aktivity. Zatímco úspěšnost terapie RAI stoupala se zvyšující se cílovou dávkou ($P < 0,001$), na velikosti podané fixní aktivity závislá nebyla ($P = 0,833$). Po rozdělení na decily bylo patrné, že podle cílové dávky vznikly 3 poměrně homogenní skupiny s odlišnou úspěšností léčby: (a) v první skupině ($n = 120$) s cílovou dávkou v intervalu 0,5-5,0 MBq/g byla úspěšnost jen 54 % za 6 měsíců a 72 % za 12 měsíců, (b) ve druhé skupině ($n = 239$) s dávkou 5,1-8,4 MBq/g byla již přijatelných 71 % a 86 % a (c) ve třetí skupině ($n = 244$) s dávkou 8,5-77,2 MBq/g byla 86 % a 96 %. Medián cílové dávky ve druhé skupině byl 6,8 MBq/g. Při bližší analýze třetí skupiny další zvyšování cílové dávky nad 8,5 MBq/g již nevedlo ke zvýšení úspěšnosti terapie RAI. Pacienti s vyšší aktivitou onemocnění (vyšší hodnota TRAK, fT3, fT4 a nižší hodnota TSH) a větší strumou ($P < 0,001$) měli zvýšené riziko selhání terapie. Úspěšnost léčby nebyla závislá na pohlaví ($P = 0,58$) a věku ($P = 0,578$).

Závěr:

V naší kohortě jsme přesvědčivě prokázali výhodu kalkulované dávky. Velmi dobré úspěšnosti jsme dosahovali s cílovou dávkou okolo 8,5 MBq/g. U pacientů s malou žlázou a malou aktivitou onemocnění lze úspěšně podávat nižší cílovou dávku 6,5-7 MBq/g. Podání fixní dávky může být alternativou na těch pracovištích, kde nemají možnost měřit velikost štítné žlázy a akumulaci radiofarmaka, ale dávka musí být dostatečně vysoká, nejméně 370 MBq.

Klíčová slova: radioaktivní jód ^{131}I , Gravesova nemoc, fixní dávka, kalkulovaná dávka

2 Summary

Introduction:

Despite more than 60 years' experience with radioactive iodine ^{131}I (RAI) treatment of Graves' disease (GD) the most appropriate dosing regimen is still controversial. Namely, there has been a lot of discussion comparing the individualized dose to the fixed dose (activity).

Objective:

The main objective of our research was to analyze the outcome of RAI therapy depending on the initial status of patients and to relate the success rate of RAI therapy to the fixed activity and to the adjusted dose. Our practical objective was to suggest the arrangement of dosing regimen in clinical use on the basis of researched data.

Patients and methods:

Retrospectively, we analyzed 603 patients with GD (500 women and 103 men, mean age 51.5 ± 12.7 years) treated with RAI in our thyroid unit between the years 1998-2012. According to recommended practice in the Czech Republic, most patients came with at least 1-year history of the disease, in the first or next relapse. Their antithyroid medication was withdrawn 4 days before RAI administration. Initially, RAI activity corresponding to dose ca. 3.2-6.2 MBq/g (adjusted to thyroid volume and 24-hour RAI accumulation) was used. Since 2001, we administered at least 6.5 MBq/g, median 8.5 MBq/g. The treatment was considered successful if patients were euthyroid or hypothyroid on follow-up.

Results:

Total efficacy of RAI treatment was 74 % in 6 months and 88 % in 12 months. For detailed analysis we divided our cohort into tertiles (201 patients each) according to the adjusted dose and according to the administered activity. While the success rate of RAI therapy increased with rising adjusted dose ($P < 0,001$), the RAI therapy was not dependent on the administered activity ($P = 0,833$). Further division of our cohort into deciles identified 3 relatively homogenous subgroups according to adjusted dose, as related to the efficacy of treatment: (a) in the first group ($n = 120$) with adjusted dose 0.5-5.0 MBq/g the success rate was 54 % in 6 months and 72 % in 12 months, (b) in the second group ($n = 239$) with adjusted dose 5.1-8.4 MBq/g it was 71 % and 86 %, respectively and (c) in the third group with adjusted dose 8.5-77.2 MBq/g it was 86 % and 96 %, respectively. Median adjusted dose in the second group was 6.8 MBq/g. In the detailed analysis of the third group, any further dose increase over 8.5 MBq/g did not result in higher cure rates. In patients with higher thyroid volume ($P < 0,001$) and higher disease activity (i.e. higher fT4, FT4, TSHR-Ab and 24-hour RAI accumulation as well as suppressed TSH), there was an increased risk of treatment failure. The therapy efficacy was not dependent on sex ($P = 0.580$) and age ($P = 0.578$).

Conclusion:

We clearly demonstrated an advantage of calculated dose. With adjusted dose about 8.5 MBq/g, very reasonable efficacy was attained. In patients with smaller gland and lower disease activity, it is possible to administer lower adjusted dose ca. 6.5-7 MBq/g. A fixed dose may be a workable alternative when thyroid size measurement and RAI uptake assessment is not available but then the dose (activity) must be high enough, at least 370 MBq.

Key words: radioactive iodine ^{131}I , Graves' disease, fixed dose, calculated dose

3 Úvod do problematiky

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

Navzdory dlouholeté zkušenosti s podáním RAI u GD stále existuje nejednotnost názorů stran optimálního dávkovacího režimu a způsobu určení optimální léčebné dávky [3-6]. To může být provedeno dvěma způsoby. Buď individuální kalkulování pomocí objemu štítné žlázy a schopnosti akumulovat radioaktivní jód nebo se podává dávka fixní [5, 6].

Výhodou podání fixní dávky je jednoduchost a nízká cena, metoda nevyžaduje předběžné měření [3]. 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.

Kalkulovaná dávka vychází z Quimby-Marinelliho vzorce [7], který bere v úvahu hmotnost žlázy (odhadovanou z objemu žlázy), akumulaci RAI ve žláze za 24 hod a efektivní poločas RAI. Podaná aktivita (vyjádřená v MBq) je pak počítána tak, abychom dosáhli zvolené absorbované radiační dávky (vyjádřené v Gy). V praxi narážíme na velkou variaci ve všech uvedených parametrech [8]. Základní nejednotnost je v absorbované dávce. Různí autoři doporučují různě velké absorbované dávky, od 60 do 300 Gy [9-11]. 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 [8]. Některá pracoviště proto měří pouze objem a akumulaci a vyjadřují léčebnou dávku jako aktivitu na gram tkáně zadrženu ve žláze za 24hod (MBq/g).

Přímé srovnávací studie mezi fixní a kalkulovanou dávkou přinesly rozporuplné výsledky [10, 12-14]. Většina autorů nenašla výhody podání pracnější kalkulované dávky, ale rozsáhlá klinická heterogenita jednotlivých studií a nedostatek randomizovaných studií nedovolují učinit jednoznačný závěr [15].

4 Cíle dizertační práce

Analyzovat výsledky léčby našeho souboru pacientů s Gravesovou nemocí léčených aplikací RAI v letech 1998 – 2012 v závislosti na vstupním vyšetření pacientů a na tomto podkladě:

1. Posoudit, zda pracnější kalkulovaná dávka RAI je podobně účinná jako fixní dávka nebo zda se měření a kalkulace odrazí ve vyšší účinnosti.
2. Posoudit, zda některé vstupní poměry pacientů jsou spojeny s rizikem neúspěchu, a tedy signalizují nutnost podání vyšší dávky.
3. Na základě zjištěných dat navrhnout dávkový režim pro praktické použití.

5 Pacienti a metodika

Retrospektivně jsme analyzovali 603 pacientů s GD léčených v letech 1998 – 2012 aplikací RAI 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. 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 ženy 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.

Diagnóza GD byla potvrzena nízkou koncentrací tyreotropinu (TSH) spolu se zvýšenou hladinou volných tyreoidálních hormonů (fT4, fT3) a přítomností protilátek proti TSH receptorům (TRAK). Na UZ vyšetření byl typický obraz difúzně nehomogenní strumy s hypoechogenní strukturou a difúzně zvýšenou vaskularizací. Pacienti byli na naše pracoviště odesláni buď od spádových endokrinologů, nebo byli dispenzarizováni v endokrinologické poradně Fakultní nemocnice Hradec Králové. ATD byla vysazena 3 dny před přijetím do nemocnice. Pacienti vstupně absolvovali klinické a laboratorní vyšetření (TSH, fT3, fT4, TRAK), dále jim byl změřen objem štítné žlázy pomocí UZ vyšetření (Hewlett-Packard Image Point, Toshiba Nemio) a akumulace radiofarmaka 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). Prvních 153 pacientů jsme ambulantně vyšetřili jeden rok po aplikaci RAI a našli jsme závislost úspěchu léčby RAI na

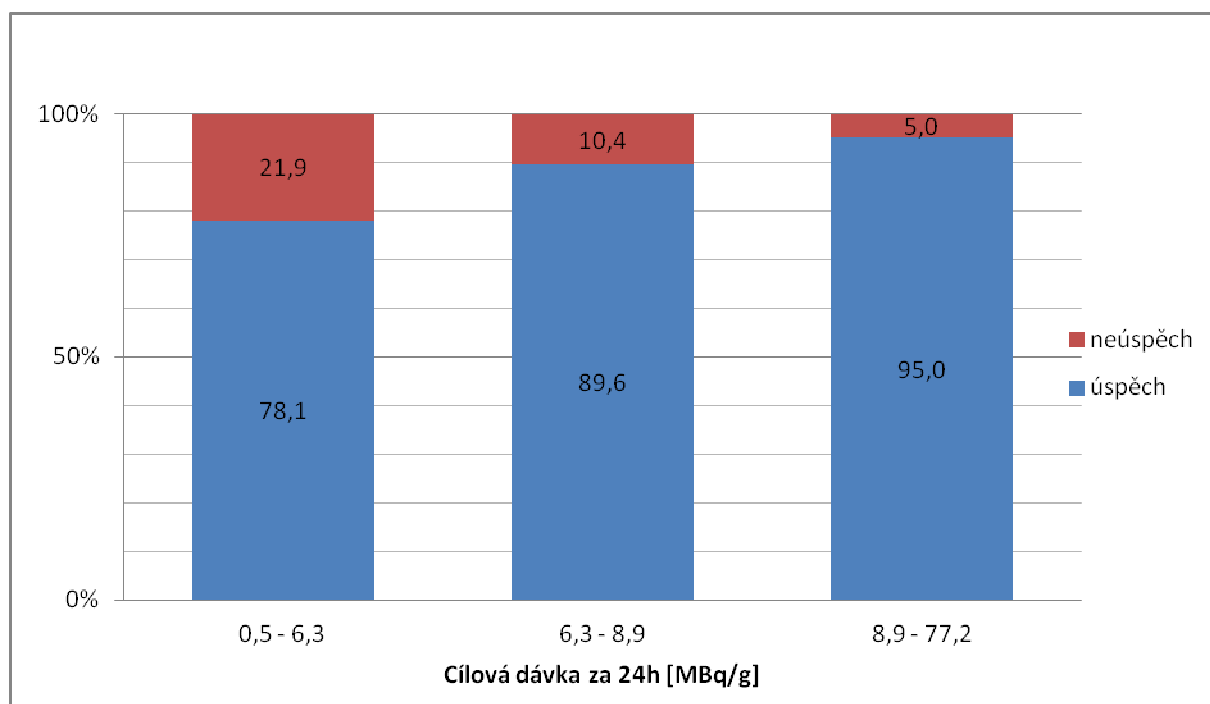
velikosti kalkulované dávky [16]. Při bližší analýze bylo zřejmé, že kalkulované dávky do 6 MBq/g byly úspěšné jen asi u poloviny pacientů, v okolí této dávky úspěšnost prudce stoupla asi na 80 %. Na základě těchto poznatků jsme od ledna 2001 změnili léčebnou strategii, kdy jsme zvýšili minimální velikost podané cílové dávky na 6,5 MBq/g. 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. Hospitalizace trvala obvykle 5-7 dní. Pacienti byli propuštěni domů po naměření dávkového příkonu pod 12 μ Sv. Při propuštění jsme znovu zahájili původní dávku ATD a doporučili kontrolu za 4-6 týdnů, kdy již bylo možno čekat první efekt terapie RAI.

Podle odpovědi na léčbu jsme pacienty rozdělili do tří skupin: v první skupině pacienti, kteří za sledované období byli v hypotyreóze nebo vyžadovali substituci levotyroxinem, v druhé skupině pacienti, kteří byli v eutyreóze a nevyžadovali žádnou medikaci stran štítné žlázy kromě minimální dávky tyreostatik (např. 5 mg methimazolu) a ve třetí skupině pacienti, kteří byli v hypertyreóze nebo vyžadovali tyreostatika, kromě minimální dávky. Za úspěšnou odpověď na terapii RAI jsme považovali první a druhou skupinu, za neúspěšnou skupinu třetí. Případný neúspěch léčby jsme řešili, ve spolupráci s ošetřujícími endokrinology a po domluvě s pacientem, dalším podáním RAI. Do statistického zpracování našeho souboru pacientů byli zahrnuti pouze nemocní po první aplikaci RAI, 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.

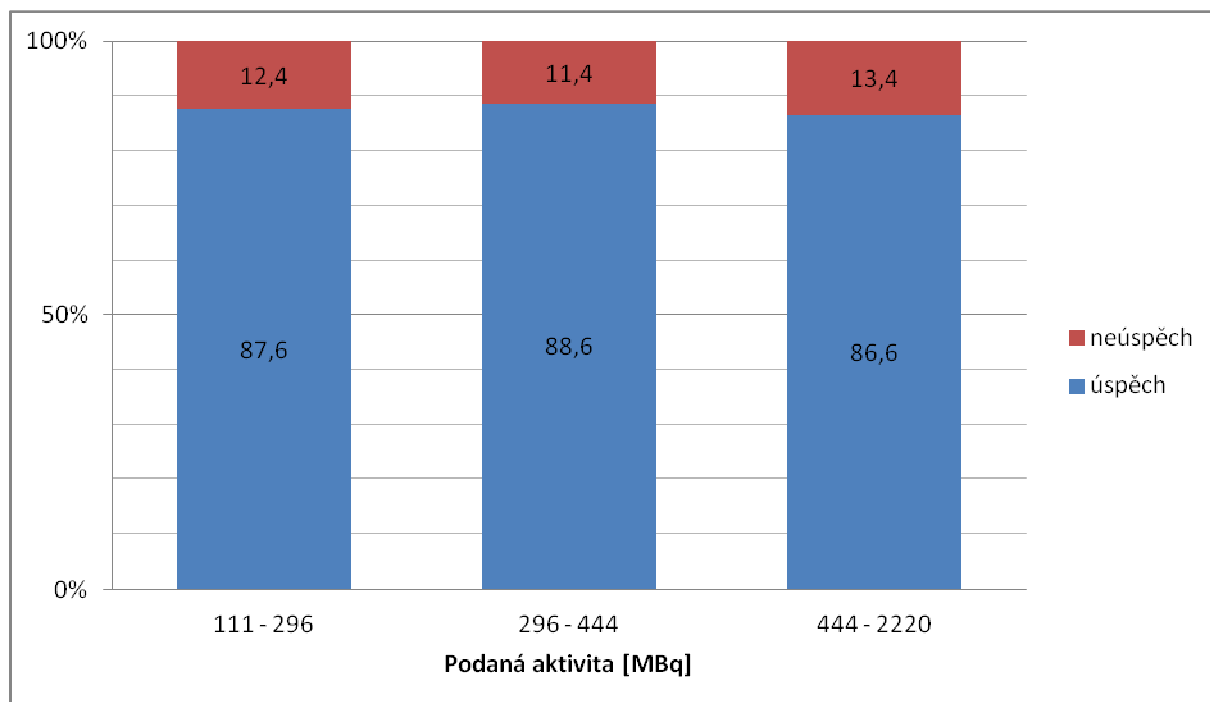
6 Výsledky

Celková úspěšnost léčby za šest měsíců po aplikaci RAI byla 74 % a 88 % za dvanáct měsíců. Pro porovnání závislosti úspěšnosti terapie RAI na velikosti cílové dávky a velikosti fixní podané aktivity jsme naši kohortu pacientů rozdělili na tercily (n = 201) nejprve podle zvyšující se cílové dávky a pak podle stoupající podané aktivity a dospěli jsme k zajímavému výsledku. Zatímco z tercilových grafů pro cílovou dávku (Graf 1) je jasně patrná závislost úspěšnosti léčby na velikosti cílové dávky, u tercilových grafů pro celkovou podanou aktivitu (Graf 2) je úspěšnost léčby stejná pro všechny 3 skupiny nemocných bez ohledu na velikost podané aktivity.

Graf 1- Úspěšnost léčby RAI v závislosti na cílové dávce za 12 měsíců (tercily)



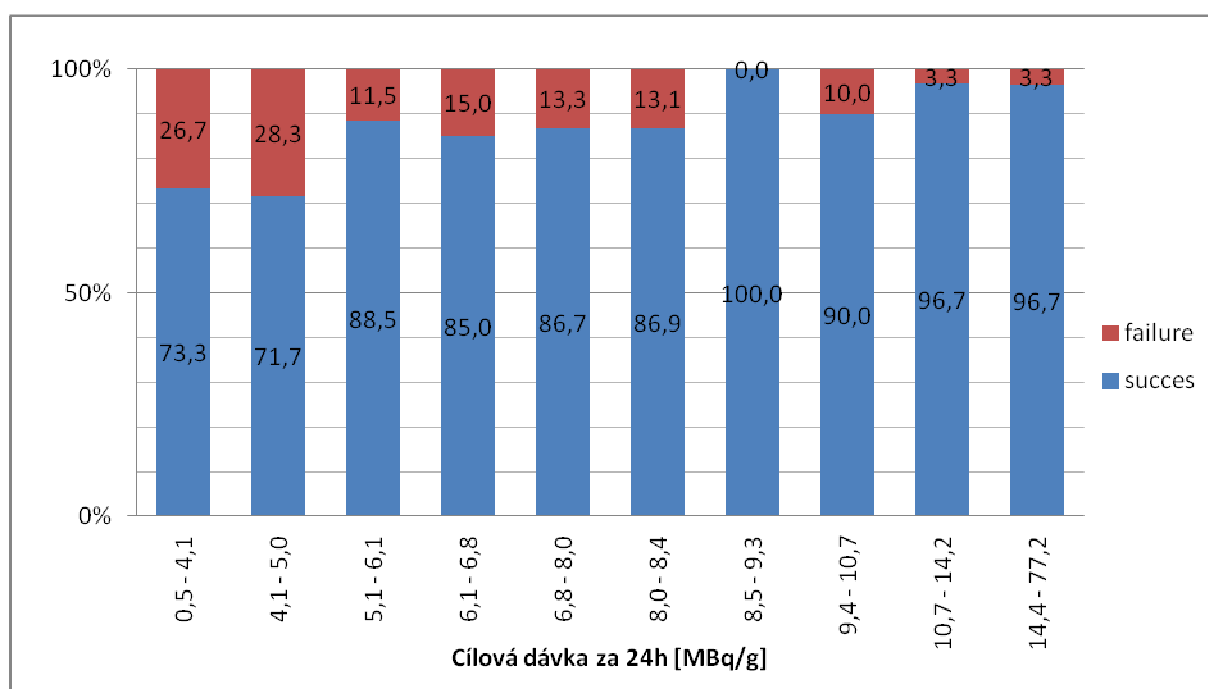
Graf 2- Úspěšnost léčby RAI v závislosti na podané aktivitě za 12 měsíců (tercily)



6.1 Určení vhodné cílové dávky

Pro další 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 3). 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 3 - Úspěšnost léčby RAI v závislosti na cílové dávce za 12 měsíců (decily)

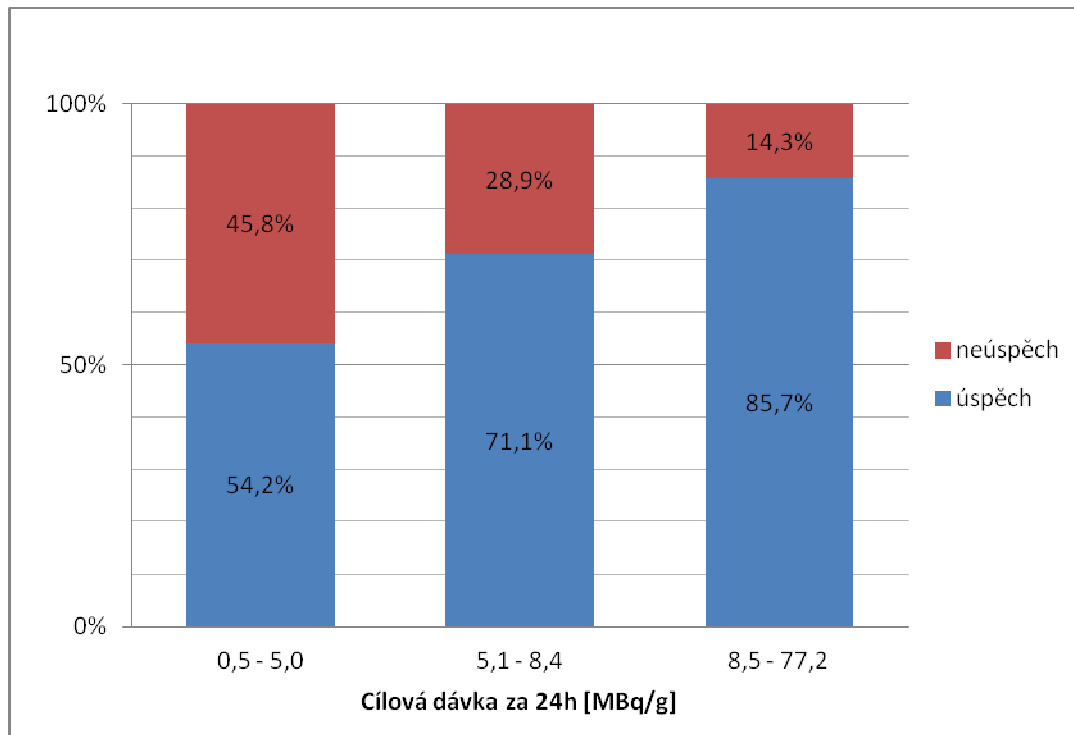


Takto získané hodnoty jsme použili jako nové intervaly pro přerozdělení souboru na tři skupiny (Tab. 1).

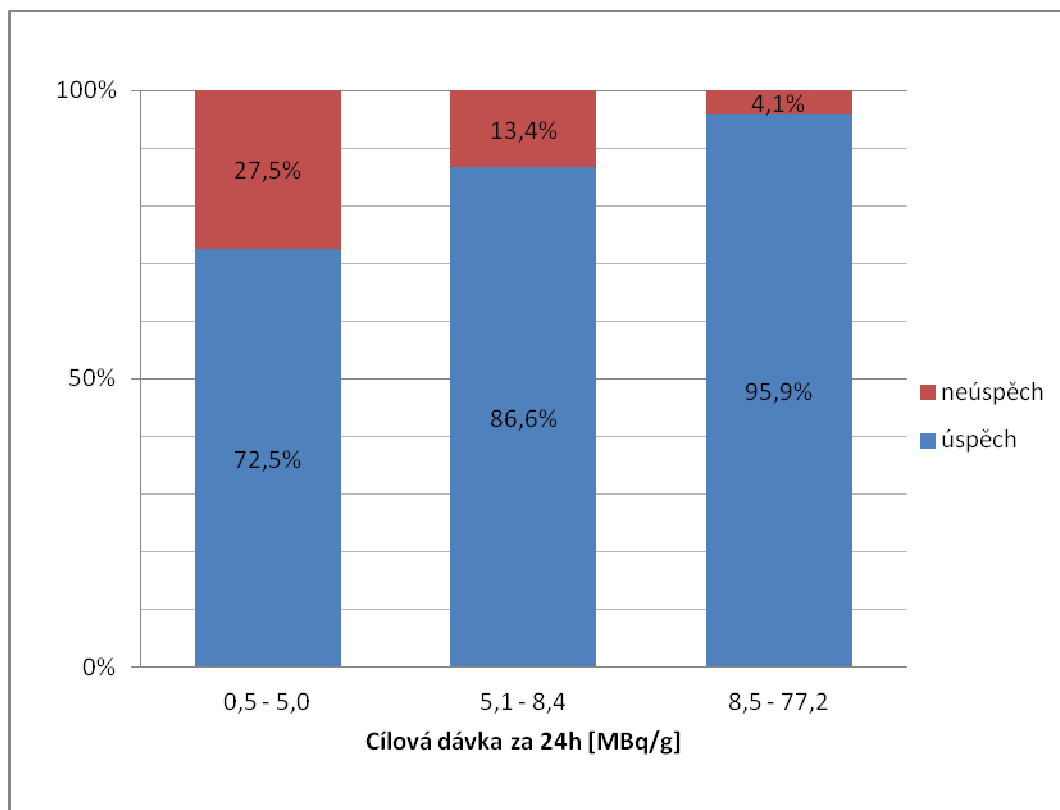
Tabulka 1 - Úspěšnost léčby v závislosti na cílové dávce dle intervalů vycházejících z decilového grafu

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 4 - Úspěšnost léčby RAI v závislosti na velikosti cílové dávky za 6 měsíců



Graf 5 - Úspěšnost léčby RAI v závislosti na velikosti cílové dávky za 12 měsíců



V grafickém znázornění (Graf 4,5) je dobře patrná vysoká úspěšnost léčby ve třetí skupině, která obdržela cílovou dávku $\geq 8,5\text{MBq/g}$. 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. Nicméně cílová dávka 6,5-7 MBq/g s ohledem na dříve publikovanou práci na našem pracovišti [16] se zdá dostatečná pro GD bez přítomnosti rizikových faktorů selhání léčby RAI.

6.2 Faktory ovlivňující možnost selhání terapie RAI

V další části práce jsme se snažili určit faktory ovlivňující konečný výsledek léčby GD pomocí RAI. Za tímto účelem jsme náš soubor nemocných rozdělili na dvě skupiny podle úspěšné nebo neúspěšné odpovědi na aplikaci RAI a porovnávali jsme mediány pro jednotlivé hodnotící faktory v obou skupinách. Vzhledem k tomu, že rozdělení dat nebylo normální, použili jsme neparametrické metody – Mannův-Whitneyův test.

Po zhodnocení terapeutické odpovědi dvanáct měsíců po aplikaci RAI jsme zjistili, že terapeutická odpověď nebyla závislá na věku ($P = 0,578$) a pohlaví ($P = 0,580$). Naopak statisticky významným prognostickým faktorem se ukázala počáteční velikost štítné žlázy ($P < 0,001$) a vyšší aktivita onemocnění v době aplikace – hodnota TSH ($P = 0,002$), fT3 ($P = 0,001$), TRAK ($P < 0,001$), fT4 ($P = 0,243$), akumulace za 24hod ($P = 0,168$). Po zhodnocení terapeutické odpovědi po šesti měsících jsme zjistili, že kromě statisticky významných prognostických faktorů uvedených výše, byla léčebná odpověď závislá i na hodnotě fT3 ($P < 0,001$) a akumulaci za 24hod ($P = 0,015$).

7 Diskuse

Dávkování RAI u autoimunitní tyreotoxikózy je i přes dlouhou historii stále kontroverzní. Některá pracoviště podávají dávku fixní (stejnou pro všechny pacienty bez ohledu na velikost štítné žlázy a aktivitu onemocnění), jiní se snaží o individualizaci dávkování. Přímé srovnávací studie mezi fixní a kalkulovanou dávkou přinesly rozporuplné výsledky [10, 12-14]. Dlouhodobě nejasnou otázkou zůstává, zda podávání kalkulované dávky má cenu při své pracnosti.

Podání fixní dávky má výhodu, že je to metoda jednoduchá a levná, nevyžadující předběžné měření [3]. V průběhu času je vidět posun k vyšším hodnotám podávané aktivity a tím i zvýšení úspěšnosti léčby. 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 %. Nyní podávají fixní aktivitu 600 MBq s úspěšností okolo 84 % [17]. K podobným výsledkům dospěly i jiné studie. Např. Hernandez-Jimenez [18] u podané aktivity okolo 300 MBq dosahovali úspěšnosti 66 % v porovnání s aktivitou ≥ 777 MBq, kdy byla úspěšnost 88 %. Canadas et al. [19] zjistili statisticky významně lepší odpověď na terapii RAI u podané aktivity 555 MBq proti 370 MBq za sledované období 6 měsíců. Naopak rok po aplikaci RAI již byla odpověď stejná v obou skupinách bez ohledu na velikost podané aktivity. Jarlov et al. [12] 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. [20] srovnávali účinek dvou různě velkých fixních dávek 370 a 555 MBq a nezjistili statisticky významný rozdíl v odpovědi na aplikaci RAI. Úspěšnost terapie byla okolo 90 % pro obě skupiny. Stejně tak i Leslie et al. [13] dosáhli stejné úspěšnosti pro dvě různě velké fixní dávky.

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 6 měsíců a 88 % úspěšnosti za rok od aplikace RAI. Proti původnímu očekávání jsme nezjistili závislost efektu terapie RAI na velikosti podané aktivity ani u vysokých dávek. Naopak naše retrospektivní studie jednoznačně potvrdila výhody kalkulované dávky. Při snaze o individualizaci dávkování jsme při dostatečné velikosti cílové dávky dosahovali vyšší úspěšnosti a dřívějšího efektu terapie, což je v souladu s posledními literárními údaji [29].

Při bližší analýze celého souboru jsme jako optimální velikost cílové dávky určili 8,5 MBq/g. S touto dávkou jsme dosahovali úspěšnosti okolo 86 % šest měsíců po aplikaci RAI. Po roce dispenzarizace jsme dosáhli ještě lepšího efektu s hranicí úspěchu asi 96 %. Další zvyšování cílové dávky již další zvýšení úspěšnosti léčby nepřineslo. I při extrémně vysokých cílových dávkách bylo selhání léčby okolo 4 %. K podobným výsledkům dospěla i skupina profesora Larsena z Harvardu [21], 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 (okolo 15 MBq/g).

Míra selhání terapie RAI kolem 5-10 % pravděpodobně odráží horní úroveň křivky závislosti odpovědi na velikosti cílové dávky [22].

Naše úspěšnost léčby byla podobná nebo vyšší v porovnání s pracemi publikovanými na jiných pracovištích: 85 % pro 7,5 MBq/g [23], 90 % pro 7,4 MBq/g [24], 72 % pro 7 MBq/g [25], 85 % pro 7,4 MBq/g [26], 48 % pro 3,7 MBq/g [12], 50 % pro 3,7 MBq/g [27], 55 % pro 4,4 MBq/g [28].

Ve specifických případech, kdy nejsou přítomny rizikové faktory selhání léčby, jak bude diskutováno dále, lze podat i nižší cílovou dávku 6,5-7 MBq/g. V této skupině jsme dosahovali velmi dobré úspěšnosti okolo 86 % rok po aplikaci. Proti všeobecnému doporučení tohoto přístupu hovoří nízká úspěšnost léčby (okolo 70 %) šest měsíců po podání RAI. Některé prognosticky nepříznivé faktory úspěšnosti terapie RAI (hodnota fT4, akumulace radiofarmaka za 24 hod) se totiž ukázaly statisticky významné pouze při hodnocení výsledků po šesti měsících. Z tohoto důvodu je u GD, u které je přítomen alespoň jeden rizikový faktor selhání terapie RAI, potřeba podávat vyšší cílovou dávku než 6,5-7 MBq/g. Vyšší dávkou RAI dojde k přebití negativního vlivu prognosticky nepříznivých faktorů. Tímto přístupem se dosáhne zvýšení efektu terapie RAI v kratším časovém horizontu v souladu s nedávno publikovanými literárními doporučeními [18, 19, 29, 33].

Cílová dávka ≤ 5 MBq/g se v našem souboru pacientů jeví jako zcela nevhodná pro terapeutické podání RAI u GD pro vysoké riziko selhání léčby.

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 RAI u onemocnění štítné žlázy, ale nebylo učiněno jednoznačného závěru [17, 21, 34, 35]. Nicméně v řadě z nich bylo prokázáno, že pacienti s velkou štítnou žlázou [36-38] a těžkou tyreotoxikózou mají větší pravděpodobnost selhání léčby [37, 39, 40]. Tyto dva klinické faktory jsou široce považovány za nejspolehlivější prediktory léčebné odpovědi [41].

V naší kohortě pacienti s větší štítnou žlázou (> 33 ml) měli statisticky významně vyšší riziko nedostatečné odpovědi na podání RAI. K podobným závěrům dospěli i další autoři [17, 18, 21, 41, 42], jiní naopak závislost efektu terapie RAI na velikosti štítné žlázy neprokázali [43-45]. Další z prognosticky negativních faktorů v naší kohortě pacientů byla vysoká aktivita onemocnění v době aplikace. Nemocní se silně pozitivní hodnotou TRAK (> 20), vyšší hladinou fT4 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 po šesti měsících.

Na rozdíl od jiných studií [21, 41, 46], kde bylo zjištěno zvýšené riziko selhání terapie RAI u mužského pohlaví, v našem souboru jsme tuto závislost nepotvrdili. Podobně, ve shodě s některými autory, jsme nezjistili závislost úspěšnosti léčby na věku pacienta v době aplikace [17, 18], jiné studie naopak prokázaly horší výsledky u mladších pacientů [21, 46, 47].

8 Závěry

- 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 24hodin).
- 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 aktivitě onemocnění v době aplikace (vyšší hladiny fT3, fT4, 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.

9 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. 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.
4. BRENT, G. A. Clinical practice. Graves' disease. *N Engl J Med*, 2008, vol. 358, no. 24, s. 2594-605.
5. FRANKLYN, J. A., BOELAERT, K. Thyrotoxicosis. *Lancet*, 2012, vol. 379, no. 9821, s. 1155-66.
6. ROSS, D. S. Radioiodine therapy for hyperthyroidism. *N Engl J Med*, 2011, vol. 364, no. 6, s. 542-50.
7. MARINELLI, L. D. Dosage determination in the use of radioactive isotopes. *J Clin Invest*, 1949, vol. 28, no. 6 Pt 1, s. 1271-80.
8. KALINYAK, J. E., MCDUGALL, 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.

14. 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.
15. 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.
16. HORACEK, J., MALY, J., SPALKOVA, I., VIZDA, J. Radioiodine treatment of Graves' disease - dose/response analysis. *6th European Congress of Endocrinology, Lyon*, 2003, no., s. Abstracts, P 0224.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.

26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.

37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.

10 Přehled publikační činnosti autora

Původní články v časopise s impakt faktorem

Horacek J, Spitalnikova S, Dlabalova B, Malirova E, Vizda J, Sviliias I, **Cepkova J**, Mc Grath CM & Maly J. Universal screening detects two-times more thyroid disorders in early pregnancy than targeted high-risk case finding. Eur J Endocrinol 2010; 163: 645-650. first published on 3 August 2010 as doi:10.1530/EJE-10-0516. ISSN 0804-4643 (print) ISSN 1479-683X (online). **IF 3,791**

Původní články

Cepkova J, Horacek J, Vizda J & Dolezal J. Radioiodine treatment of Graves' disease – dose/response analysis. Acta Medica (Hradec Králové) 2014; 57(2): 49-55.

Čepková J, Gabalec F, Sviliias I & Horáček J. Výskyt agranulocytózy po tyreostaticích v kohortě pacientů s Gravesovou nemocí léčených radioaktivním jódem ¹³¹I v průběhu 14 let. Vnitř.Lék – přijato k publikaci dne 15.7.2014

Přehledové články

Čepková J & Horáček J. Současný pohled na terapii Gravesovy tyreotoxikózy se zaměřením na terapii radioaktivním jódem ¹³¹I – přehledový článek. DMEV – přijato k publikaci dne 6.6.2014

Čepková J & Čáp J. Mnohočetná endokrinní neoplazie 1 u mladé pacientky. Kazuistiky v diabetologii – přijato k publikaci dne 18.8.2014

Abstrakta v mezinárodních sbornících

Horacek J, Spitalnikova S, **Cepkova J**, Ceeova V, Dolezal J, Vizda J & Maly J. Screening of autoimmune thyroid disorders in pregnancy in a highland district. 8th European Congress of Endocrinology. Glasgow 1-5. April 2006.

Cepkova J. Congenital thyroxine-binding globulin (TBG) deficiency. 16th European Congress of Endocrinology. Wroclaw 5-7. May 2014.

Čepková J & Horáček J. Léčba radioaktivním jódem ¹³¹I u Gravesovy tyreotoxikózy – retrospektivní analýza velikosti kalkulované dávky. In XXXVII. Endokrinologické dni s mezinárodní účastí. Žilina, Slovakia, 2014 – přijato k publikaci 26.6.2014

Abstrakta ve sbornících

Horáček J, Špitálníková S, **Čepková J** & Ceeová V. Screening tyreopatií v těhotenství. XXVIII. Endokrinologické dny s mezinárodní účastí – program a abstrakta. Pavel Ševčík – VEDUTA, Štítý, 2005: s. 118. ISBN 80-86438-12-0.

Čepková J & Čáp J. Kongenitální defekt tvorby TBG. In III. Hradecký postgraduální kurz v endokrinologii, pp 117. Ed J Cap. Hradec Králové: Nucleus HK, 2006. ISBN 80-86225-95-X

Čepková J & Čáp J. Mnohočetná endokrinní neoplazie 2B. In V. Hradecký postgraduální kurz v endokrinologii, pp 17-18. Ed J Cap. Hradec Králové: Nucleus HK, 2012. ISBN 978-80-7262-906-0

Čepková J & Čáp J. Hypoglykemie jako manifestace MEN1. In VI. Hradecký postgraduální kurz v endokrinologii, pp 18. Ed J Cap. Hradec Králové: Nucleus HK, 2014. ISBN 978-80-7492-127-8

Přednášky na odborných setkáních

Čepková J & Čáp J. Kongenitální defekt tvorby TBG. III. Hradecké postgraduální dny v endokrinologii, Hradec Králové 2006

Čepková J & Čáp J. Mnohočetná endokrinní neoplazie 2B. V. Hradecké postgraduální dny v endokrinologii, Hradec Králové 2012

Čepková J & Horáček J. Léčba Gravesovy tyreotoxikózy radiojódem – optimalizace dávkování. Cyklus odborných seminářů (v rámci PGS studia), Hradec Králové 26.5.2012

Čepková J & Čáp J. Hypoglykemie jako manifestace MEN1. VI. Hradecké postgraduální dny v endokrinologii, Hradec Králové 2014

Čepková J & Horáček J. Léčba radioaktivním jódem ¹³¹I u Gravesovy tyreotoxikózy – retrospektivní analýza 1998-2012. Seminář IV. interní kliniky LF UK a FN HK, Hradec Králové 25.6.2014

Horáček J, Špitálníková S, Tikalová J, Antonín P, Lacinová M, **Čepková J**, Doležal J, Vižďa J & Malý J. Modelace optimálního rozmezí pro screening tyreopatií v graviditě. Přednáška na společném semináři Společnosti klinické biochemie a Endokrinologické společnosti, Praha, 16.4.2008

Horáček J, Špitálníková S, Tikalová J, Antonín P, Lacinová M, **Čepková J**, Doležal J, Vižďa J & Malý J. Úvahy nad optimálními parametry pro screening AITD v graviditě. Přednáška ve IV. Postgraduálním kurzu v endokrinologii, Hradec Králové, 16.5.2008.