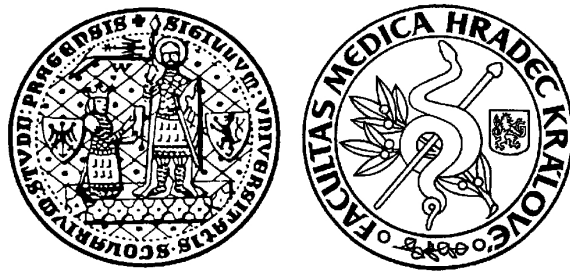


**Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové**



**Léčba závažné tyreoidální orbitopatie hemoreoferézou, význam změn
vybraných patogenetických činitelů**

Věra Ceeová

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

Hradec Králové

2015

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

Autor: MUDr. Věra Ceeová, endokrinologická ambulance Hradec Králové

Školitel: Prof. MUDr. Jan Čáp, CSc., IV. interní hematologická klinika, LF UK a FN Hradec Králové

Školitel konzultant: Prof. MUDr. Milan Bláha, CSc., IV. interní hematologická klinika, LF UK a FN Hradec Králové

Návrh oponentů:

Prof. MUDr. Václav Zamrazil, Dr.Sc., Endokrinologický ústav Praha

Doc. MUDr. Zdeněk Fryšák, CSc., III. interní klinika, FN a LF Olomouc

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

Tato práce vznikla za podpory grantu IGA MZ ČR NR/9181-3

S disertační 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 disertačních prací
v doktorském studijním programu Vnitřní nemoci

Obsah

1. Souhrn.....	4
2. Summary	5
3. Úvod do problematiky.....	6
4. Cíle disertační práce.....	7
5. Pacienti a metodika.....	7
6. Výsledky.....	9
7. Zhodnocení sekundárních cílů práce.....	10
8. Diskuse.....	13
9. Závěry.....	16
10. Použitá literatura.....	17
11. Přehled publikační činnosti autora	22

1.Souhrn

Úvod:

Tyreoidální orbitopatie (TAO – z angl. thyroid-associated ophthalmopathy) je autoimunitní onemocnění, při těžkém průběhu znetvořující a invalidizující, charakterizované zánětlivým prosáknutím a buněčnou infiltrací tkání očnice. Léčbou první volby jsou již řadu let kortikosteroidy, mající prokazatelný příznivý efekt na průběh onemocnění i přes jejich četné nežádoucí účinky. Efekt dalších imunosupresív nebyl jednoznačně prokázán.

Cíl:

Cílem naší studie bylo prokázat efekt hemoreoferézy na průběh TAO u pacientů s velmi těžkou formou onemocnění a to randomizovanou studií (10 pacientů léčených vysokými dávkami kortikoidů a 10 léčených kombinací vysokých dávek kortikoidů a hemoreoferézy). Sekundárním cílem bylo sledování změn vybraných patogeneticky významných imunologických a biochemických ukazatelů při terapii hemoreoferézou a zhodnocení bezpečnosti a snášenlivosti vlastní modifikace léčebné metody.

Pacienti a metody:

Do studie bylo zařazeno 20 nemocných s velmi těžkou formou TAO, u kterých při standardní léčbě kortikoidy nedošlo k dostatečnému zlepšení. Tito nemocní byli klasickým losováním randomizováni do dvou skupin. 10 nemocných bylo léčeno i.v. pulzní léčbou kortikoidy – tj. metylprednisolon 1 g i.v. 3x týdně v 1. týdnu a 0,5 g i.v. 3x týdně ve 2. a 3. týdnu (tj. celkem 9 pulzů, celková dávka 4,5 g). Dalších 10 nemocných bylo léčeno rovněž i.v. pulzy kortikoidů ve stejném schématu, navíc byli léčeni hemoreoferézou (2 procedury 2x týdně v 1., 2., 4., 7. a 10. týdnu – celkem 10 procedur). K posouzení efektu léčby v obou skupinách byla prováděna řada vyšetření v určeném časovém harmonogramu

Výsledky:

Klinické skóre aktivity (CAS) pokleslo u všech pacientů, rychleji však u pacientů léčených hemoreoferézou. Na konci studie nebyl rozdíl mezi oběma skupinami při stanovení CAS a v šířce okohybných svalů a stupně protruze měřené pomocí CT. Prokázali jsme signifikantní pokles imunoglobulinů všech tříd a specifických protilátek po hemoreoferéze, došlo však ke snížení jen některých markerů buněčné imunity.

Závěry:

Prokázali jsme rychlejší pokles aktivity choroby po hemoreoferéze než při standardní léčbě vysokými dávkami kortikoidů. Prokázali jsme bezpečnost vlastní modifikace léčebné metody.

Klíčová slova: Tyreoidální orbitopatie, terapie, hemoreoferéza

2.Summary

Haemorheopheresis in treatment of severe thyroid associated orbitopathy, the role of changes in selected pathogenetic indicators

Introduction:

Thyroid associated orbitopathy (TAO) is an autoimmune disease characterized by inflammatory swelling and cellular infiltration of orbital tissues. In severe cases causes disablement and disfigurement of patients. The treatment of choice has been for many years corticosteroid treatment. Its benefit was clearly demonstrated in spite of many important adverse events. The effect of other immunosuppressive treatment has not been clearly demonstrated.

Objective:

The aim of our study was to determine the effect of haemorheopheresis on the course of TAO in patients with very severe form of disease in a randomized study (10 patients treated with high doses of glucocorticosteroids and 10 patients on combination of glucocorticosteroids and haemorheopheresis). Secondary aim is to follow selected pathogenetically important immunological and biochemical parameters during haemorheopheretic treatment and to evaluate safety and tolerability of our method modification.

Patients and methods:

20 patients with very severe form of disease, without improvement on standard glucocorticoid treatment were enrolled into the study. They were randomized into two groups. Ten patients were treated with glucocorticosteroid pulses - methylprednisolone 1 g iv. 3 times a week in first week and 0,5 g iv. 3 times a week in second and third weeks (9 pulses altogether, cumulative dose 4,5 g). Another group of 10 patients were treated with glucocorticosteroids pulses in the same way and also subjected to haemorheopheresis (twice weekly in weeks 1, 2, 4, 7, and 10 – ten procedures altogether). To evaluate the effect of treatment in both study groups a lot of investigations were done in fixed time schedule.

Results:

The clinical activity score (CAS) dropped in all patients, it occurred more rapidly in patients treated with haemorheopheresis. At the end of the study, there was no difference in the clinical activity score (CAS) and eye muscle width and proptosis measured by CT scan did not differ between the two groups. All immunoglobulin classes as well as specific autoantibodies dropped significantly, but only some markers of cell-mediated decreased.

Conclusion:

We conclude that haemorheopheresis can decrease disease activity more rapidly than standard high-dose glucocorticoid therapy. The procedure proved to be safe.

Key words: Thyroid associated orbitopathy, treatment, haemorheopheresis

3. Úvod do problematiky

Naše práce má být snahou o prokázání efektu léčebné metody – hemoreoferézy na průběh tyreoidální orbitopatie (TAO). Incidence TAO je udávána 16 žen a 3 muži na 100 000 obyvatel ročně (1,2), incidence závažné formy TAO je mnohem nižší - 16,1 na million obyvatel ročně (3). TAO je onemocnění autoimunitní, většinou spjaté s onemocněním štítné žlázy, jehož patogeneze není dosud zcela objasněna (4,5). Závažné formy nemocného invalidizují a ohrožují ho ztrátou zraku. Léčba onemocnění je svízelná a obvykle zdlouhavá, používané léčebné metody mají velké množství nežádoucích účinků (5-7). Léčebnou metodou první volby jsou již řadu let kortikoidy, podávané ve vysokých dávkách perorálně či intravenózně, při nedostatečném efektu je obvykle používaná radioterapie orbit (8,17), v akutních případech, kde hrozí ztráta zraku je nutné řešení chirurgické (dekomprese orbit). Hledání nových terapeutických možností (klasická imunosupresiva, rituximab, somatostatínová analoga, i.v. imunoglobuliny atd.) bylo a je předmětem mnoha studií, výsledky jsou však nejednotné a často rozporuplné (18-30).

Použití plazmaferézy v léčbě TAO vychází z představy, že odstranění imunoglobulinů či imunitních komplexů, hrajících důležitou roli v patogenezi onemocnění, bude mít příznivý efekt na průběh choroby, tak jako je to pozorováno u jiných autoimunitních nemocí. Dříve používaná výměnná plazmaferéza byla v posledních letech nahrazena selektivnějšími metodami (31-35). Při návrhu naší studie jsme se inspirovali prací německých autorů (36), kteří popsali příznivý efekt imunoabsorpce u pacientů s rezistentní formou TAO. Námi použitá extrakorporální eliminační metoda - hemoreoferéza má proti imunoabsorpci u TAO výhodu v tom, že je asi o jednu třetinu kratší (výkon trvá v průměru 3 hodiny) a je také v našich podmínkách asi o třetinu levnější

4. Cíle dizertační práce

Naším cílem bylo prokázat efekt hemoreoferézy na průběh TAO u nemocných s velmi těžkou formou onemocnění a to randomizovanou studií: zhodnotit výsledky léčby u dvou skupin pacientů – 1. skupina - 10 pacientů léčených vysokými dávkami kortikoidů, 2. skupina - 10 pacientů, léčených kombinací vysokých dávek kortikoidů a hemoreoferézou.

Sekundárním cílem bylo posoudit bezpečnost a snášenlivost vlastní modifikace léčebné metody, posoudit hematologické, reologické, imunologické a biochemické změny navozené touto terapií.

5. Pacienti a metodika

Do studie bylo zařazeno celkem 20 pacientů se závažnou TAO. Podmínkou zařazení do studie byla aktivní (klinické skóre aktivity ≥ 3) a závažná orbitopatie (exoftalmus, postižení okohybných svalů). Vyloučeni byli pacienti s neuropatií optiku (postižení vízu, perimetru, závažné změny při vyšetření evokovaných potenciálů), kteří jsou podle současných guidelines indikováni k dekompresní operaci, dále pak nemocní mladší 18ti let, neschopní spolupracovat, s aktivní malignitou, diabetem, závažným postižením jater, nedostatečností ledvin, srdečním selháním, nekorigovanou hypertenzí, těhotné a kojící ženy. Všichni nemocní byli léčeni intravenózními pulzy glukokortikoidů – metylprednisolon 1 g i.v. 3x týdně v 1. týdnu, 2.a 3. týden – metylprednisolon 0,5 g i.v. 3x týdně – tj. celkem 9 pulzů (kumulativní dávka 4,5 g). Deset náhodně vybraných pacientů bylo kromě stejné léčby i.v. glukokortikoidy léčeno navíc hemoreoferézou (celkem 10 procedur, v prvních dvou týdnech 2 procedury za týden, dále udržovací léčba –2 procedury jednou za 3 týdny). Hemoreoferéza je metodou sestávající ze dvou hlavních kroků (obr.1) - separace plazmy je prováděna kontinuálním centrifugačním separátorem (Cobe-Spectra, USA), plazma pak protéká sekundárním filtrem (Evaflux Kuraray) – válec s ethylen-vinyl-alkoholovými dutými vlákny, mající otvory o velikosti 0,01 mikrometru. Velikost pórů filtru umožňuje záchyt značného množství LDL-cholesterolu, lipoproteinu(a), fibrinogenu, alfa2makroglobulinu a imunoglobulinů, zejména IgM.

Před léčbou bylo u všech pacientů provedeno: CT vyšetření orbit, VEP – vyšetření evokovaných potencialů, stanovení CAS – klinického skóre aktivity, vyšetření Hertelovým exoptalmometrem, laboratorní vyšetření (hladiny hormonů štítné žlázy, protilátky proti receptoru proti TSH, protilátky proti tyreoidální peroxidáze a tyreoglobulinu, imunoglobuliny třídy IgG, IgA a IgM, protilátky proti očnímu svalu - EMA). Ke zhodnocení efektu léčby a porovnání obou skupin byla tato vyšetření opakována za 1, 3 a 6 měsíců od zahájení léčby.

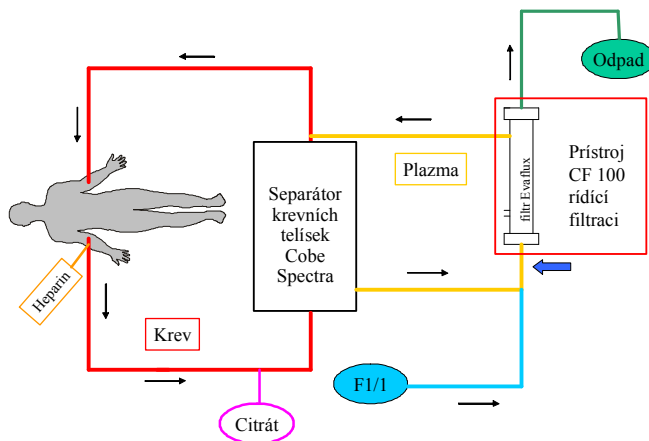
K posouzení bezprostředního efektu hemoreoferetických procedur byla provedena řada vyšetření před a po každém léčebném sezení - kompletní základní biochemický a hematologický profil, specializovaná hematologická vyšetření (vyšetření primární hemostázy a funkce destiček), reologické faktory (viskozita, fibrinogen, alfa2makroglobulin, LDL-cholesterol, imunoglobulin M), posouzení adhezní schopnosti endotelu (von Willebrandův faktor, trombomodulin), posouzení aktivity fibrinolýzy (fibrinogen, inhibitor aktivátoru plazminogenu, tkáňový aktivátor plazminogenu), vyšetření exprese solubilních adhezních molekul (sP-selektin, chemotaktický

protein monocyťů MCP-1, vysoce sensitivní CRP (hsCRP), endoglin), povrchové znaky (sCD28, sCD30 ligand; interleukin 10), ukazatele apoptózy (Anexin V, sFas ligand, sAPO Fas), stav lipoperoxidace (cholesterol v jednotlivých vrstvách lipoproteinů, vitamin E v séru a membránách buněk), změny aktivity destičkových znaků nebo tvorby destičkových agregátů s leukocyty či erytrocyty pomocí exprese znaku CD45/CD41.

Před a po každé proceduře bylo provedeno monitorování klinického stavu pacienta (puls, krevní tlak, dechová frekvence, případně monitorování EKG) a sledovány vedlejší reakce

Pro statistické hodnocení byl použit software SigmaStat verze 3.5 (Systat Software, San Jose, USA). Pro posouzení rozdílů uvnitř dané skupiny nemocných byl použit párový T-test, případně Wilcoxonův Signed Rank Test v závislosti na normalitě rozložení. Pro testování rozdílů dvou skupin potom nepárový T-test, nebo Wilcoxonův rank-sum test.

Obraz 1. Schéma naší modifikace procedury

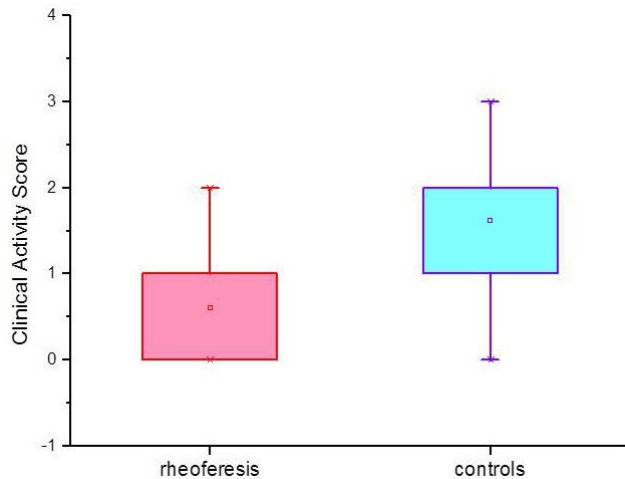


6. Výsledky

6.1. Klinická účinnost hemoreferézy

6.1.1. Skóre klinické aktivity (CAS)

Klinické skóre aktivity (CAS) se snižovalo jak u nemocných léčených hemoreferézou, tak v kontrolní skupině. Pokles byl však při použití hemoreferézy rychlejší (obr.3).



Obraz č. 3: Rozdíl v klinickém skóre aktivity po jednom měsíci léčby mezi skupinou léčenou hemoreferézou a skupinou kontrolní.

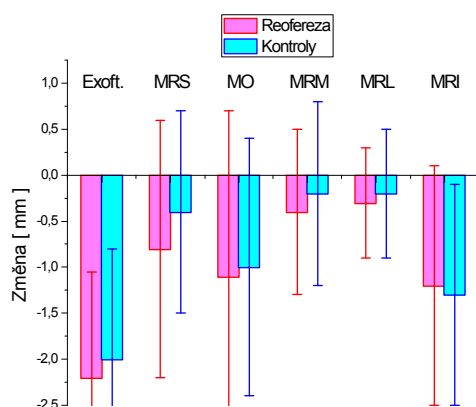
6.1.2. Vizuální evokované potenciály (VEP)

Zjištěné hodnoty VEP byly u většiny nemocných v normálním rozmezí. V průběhu léčby nedošlo ke statisticky významným změnám jak v rámci jednotlivých skupin, tak v celém souboru pacientů.

6.1.3 Hodnocení CT

Šířka okohybných svalů byla na počátku terapie zvýšena jen u některých z nich, zejména u m. rectus inferior. V průběhu terapie došlo ke zlepšení jen tam, kde byla šířka podstatně zvětšená oproti normě a to v obou skupinách. Protruze bulbu měřená na podélném CT snímku se rovněž zmenšovala v obou skupinách. Při porovnání kontrolního CT nálezu po 6 měsících nebyl zjištěn mezi oběma skupinami statisticky významný rozdíl (obr. 4).

Obraz č. 4.: Změny v exoftalmu (Exoft.) a šířce m. rectus superior (MRS), m. obliquus (MO), m. rectus medialis (MRM), m. rectus lateralis (MRL) a m. rectus inferior (MRI) po 6 měsících terapie. U obou skupin nemocných se zmenšil exoftalmus a šířka MRI. Mezi skupinami nebyl statisticky významný rozdíl.



6.2. Ovlivnění imunologických ukazatelů včetně patogenetických faktorů TAO

Léčba vedla ke statisticky významnému poklesu hladiny imunoglobulinů třídy G, M, E. Došlo také k poklesu specifických protilátek proti receptoru pro TSH (TRAK), tyreoglobulinu a tyreoidální peroxidáze.

7. Zhodnocení sekundárních cílů práce

7.1. Klinická bezpečnost a snášenlivost léčby

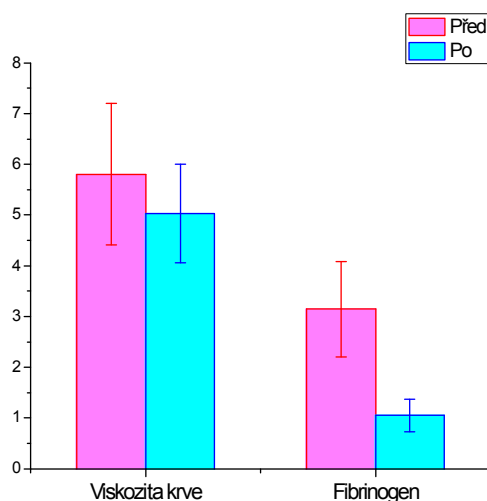
V naší práci byla prokázána bezpečnost vlastní modifikace léčebné hemoreoferézy. Bylo zaznamenáno 6,8% vedlejší příhod, všechny byly klinicky nezávažné, nevyžadující medikamentózní terapii.

7.2. Změny navozené hemoreoferézou

7.2.1. Hodnocení reologické účinnosti

Léčba vedla ke statisticky významným změnám reologických parametrů, což svědčí o reologické efektivitě naší modifikace procedury (obr.2).

Obraz č. 2. Změny viskozity krve a hladiny fibrinogenu při hemoreoferéze



7.2.2. Biochemické a hematologické ukazatelé bezpečnosti terapie

Při léčbě došlo k mírným změnám sledovaných základních biochemických a hematologických ukazatelů bez klinické významnosti.

7.2.3. Funkční stav a agregace destiček

Bylo provedeno 20 vyšetření pomocí přístroje PFA – výsledky napovídaly pro sníženou aktivitu destiček po výkonech. Statistické významnosti však nebylo dosaženo zřejmě pro nízký počet nemocných a variabilitu jejich stavu. Výsledky bude nutno prověřit na větších počtech vyšetření u více pacientů.

7.2.4. Adhezní schopnost endotelu a aktivita fibrinolýzy

Po hemoreoferéze došlo k očekávanému statisticky významnému poklesu vonWillebrandova faktoru i trombomodulinu, tyto změny však nebyly klinicky významné. Procedura nevedla k aktivaci fibrinolýzy. Hladina inhibitoru aktivátoru plasminogenu se statisticky významně nemění a aktivita tkáňového aktivátoru plasminogenu dokonce statisticky významně klesá.

7.2.5. Expres solubilních adhezních molekul

Hladiny adhezních solubilních molekul (selektin, endoglin) se při hemoreoferéze snížily. Statisticky významný byl jen pokles chemotaktického proteinu monocyту 1.

7.2.6. Povrchové znaky a ukazatelé apoptózy

Hladina ukazatele apoptózy - solubilní Fas/Apo-1 se neměnila. Došlo k poklesu sérové koncentrace CD30, což svědčí pro snížení aktivity T lymfocytů. Tento nále z je významný, protože buněčná imunita má v patogenezi TAO podstatný význam. Hladiny ligandu CD40 se u našich nemocných hemoreoferézou neměnily. Procedura také vedla ke statisticky významnému poklesu interleukinu 10. Protože tento je především cytokinem protizánětlivým, pro danou chorobu to není nále z příznivý.

7.2.7. Markery lipoperoxidace

Hemoreoferéza vede ke statisticky významnému poklesu cholesterolu ve všech lipoproteinových frakcích. Stejně tak byl zjištěn pokles hodnot vitamínu E a A v séru. Významným výsledkem pak bylo zjištění, že po hemoreoferéze hladina vitamínu E v buněčných membránách (v erytrocytech) neklesá i přes dramatické snížení jeho tukového nosiče v krvi. Ve frakcích HDL, LDL i VLDL hladina vitamínu E klesá, stejně tak byl zjištěn pokles hodnot vitamínu E a A v séru. To bylo očekávané, protože je značně snížen i cholesterol. Mnohem zásadnější význam však mělo zjištění, že poměr vitamínu E a cholesterolu v séru a jednotlivých lipoproteinových frakcích se neměnil, byla dokonce tendence k vzestupu. Intervence, které vedou k redukci oxidace LDL cholesterolu jsou považovány za antiaterogenní a obecně prospěšné. Sledování jedinci nevykazovali klinické známky deficitu vitamínu E, a jejich sérové koncentrace vitamínu E se nelišily od normálních hodnot. Popsaná změna vypovídá o relativním zvýšení obsahu vitamínu E v lipoproteinových frakcích v situaci, kdy dochází k dramatického snížení koncentrace jejich tukového nosiče.

Sledování uvedených markerů lipoperoxidace tedy potvrdilo významný a pozitivní efekt procedur při léčbě uvedených nemocných. Pokud jde o hemoreoferézy, nenašli jsme v dosavadní literatuře podobné práce a tato zjištění.

7.2.8. Cirkulující endoteliální partikule

Byla zavedena metoda vyšetření EMP (endoteliální mikropartikule), dále byla zavedena metoda vyšetření CEC (cirkulující endoteliální buňky) a EPC (endoteliální progenitorové buňky). Zjistili jsme, že počet EMP a EPC není při TAO zvýšen. Nesnižuje se po hemoreoferéze. I když jsou výsledky vesměs negativní, námi zjištěná pozorování o hladině EMP, CEC a EPC při TAO jsou pravděpodobně unikátní.

7.2.9. Hladiny hormonů štítné žlázy

Hemoreoferéza neovlivnila hladiny hormonů štítné žlázy ani hladinu thyreostimulačního hormone (TSH).

8. Diskuse

Tyreoidální orbitopatie (TAO) je onemocněním, které významně ovlivňuje kvalitu života pacienta a představuje terapeuticky obtížnou komplikaci autoimunitních chorob štítné žlázy. I mírné formy jsou pro nemocného nepříjemné a často obtížně léčebně ovlivnitelné. Závažná orbitopatie je pak onemocněním znetvořujícím a invalidizujícím, představuje pro nemocného ohrožení zraku, jednak pro riziko poškození zrakového nervu při významné infiltraci orbity, útlaku a sekundární nitrooční hypertenzi, jednak pro možnost poškození rohovky při exoftalmu.

Přestože v posledních letech došlo k velkému pokroku v pochopení mechanismu vzniku a rozvoje TAO, přesná imunopatogeneze onemocnění není dosud zcela objasněna.

Navíc průběh onemocnění je obtížně predikovatelný, často dochází k nečekaným relapsům onemocnění a u žádného nemocného nelze v jakékoliv fázi nemoci vyloučit zhoršení stavu, a to pomalé či velmi prudké. Výsledky léčby jsou často ne zcela uspokojivé, velké procento pacientů zůstává nespokojeno s konečným výsledkem léčebného procesu.

Relativně nízká incidence a prevalence onemocnění je důvodem obtížného zavádění nových terapeutických metod do praxe.

Již více než 50 let jsou u pacientů s TAO léčbou první volby glukokortikoidy. Bohužel se nejedná o léčbu kauzální, je využíváno nesespecifických imunosupresivních a protizánětlivých účinků glukokortikoidů. Perorální léčba glukokortikoidy v dávkách, které jsou nutné k ovlivnění autoimunitního procesu, je však u většiny pacientů provázena nežádoucími účinky. V posledních 20 letech se pro léčbu TAO začala používat léčba megadávkami kortikoidů intravenózně, tzv. pulzní léčba - která se ukázala být bezpečnější a účinnější. Tato léčba je v současné době považována za léčebnou metodu první volby.

Stále znovu je však kladena otázka, jak přistupovat k nemocným, kde je efekt glukokortikoidní léčby ne zcela neuspokojivý, u kterých dochází k relapsům po ukončení terapie, či u kterých dojde při glukokortikoidní terapii k výskytu závažných nežádoucích účinků.

O dalších léčebných přístupech u závažné TAO existuje celá řada prací, s výsledky a stanovisky často zcela protichůdnými. Mnoho zpočátku slibných léčebných metod, u kterých byl často pozitivní efekt prokázán na malém souboru nemocných v nerandomizovaných studiích (např. léčba somatostatinovými analogy, atd.) – byl později při dobře navržených randomizovaných studiích prokázán jen okrajový benefit (zdali vůbec nějaký).

V polovině minulého století byla do praxe uvedena extrakorporální eliminační léčebná metoda - výměnná plazmaferéza. První léčebnou indikací byl hyperviskózní syndrom u Waldeströmovy makroglobulinémie, postupně nová léčebná metoda našla uplatnění v dalších medicínských oborech. S úspěchem začala být používána u mnoha autoimunitních onemocnění. Vzhledem k autoimunitnímu původu TAO upoutala tato léčebná metoda rovněž pozornost odborníků, zabývajících se léčbou pacientů s tímto onemocněním. V 80. letech minulého století se objevilo několik prací s použitím plasmaferézy u pacientů s velmi závažnou formou TAO (31-35), výsledky studií však byly nejednotné. Vesměš šlo ale o kasuistická sdělení, nebo o popis nevelkého souboru nemocných a nikdy nebyla zařazena skupina kontrolní. Ve většině prací bylo navíc použito několik léčebných metod zároveň. Navíc je známo, že TAO má variabilní průběh a přičíst zlepšení jen jedné použité terapeutické modalitě je obtížné (37). Plazmaferéza tedy nedoznala většího rozšíření při léčbě pacientů s TAO – jedním z důvodů byl jistě i fakt že dříve používaná standardní výměna plazmy nebyla bez rizika (nebyla selektivní, možnost přenosu infekce při náhradě odebrané plazmy atd.).

Koncem minulého století došlo ke zdokonalení aferetických metodik – standardní výměna plazmy byla nahrazena selektivnějšími a bezpečnějšími metodami – např. membránovou diferenční filtrací, hemoreoferézou či specifickou imunoadsorpcí. Možnost využití nových aferetických technik znovu upoutala pozornost odborníků, zabývajících se léčbou TAO. Velmi nadějnou se jevila práce německých autorů (36), kteří referují o příznivém efektu imunoadsorpce u dvou pacientů s refrakterní TAO. U těchto nemocných byly prakticky vyčerpány všechny konvenční léčebné metody pro nízký efekt či kvůli závažným nežádoucím účinkům. Pacientům byla tedy navržena léčba pomocí imunoadsorpce. Oba pacienti podstoupili celkem 20 procedur imunoadsorpce. U obou pak došlo k signifikantnímu zlepšení obtíží již po úvodním cyklu (6 procedur) a k významnému zlepšení kvality života. Pozitivní efekt léčby byl potvrzen oftalmologickým vyšetřením.

Tato práce nás inspirovala k navržení naší studie. K terapii nemocných jsme zvolili léčbu hemoreoferézou, která již byla na našem pracovišti používána u nemocných z jiných indikací (věkem podmíněná makulární degenerace, komplikace diabetu – diabetická noha, diabetická retinopatie, akutní idiopatická hluchota). Vzhledem k finančnímu limitu bylo možné zařadit jen velmi malý počet nemocných, rovněž bylo možné využít jen omezené množství léčebných procedur.

Naše sestava tak představuje první randomizovanou studii, zabývající se léčbou závažné TAO hemoreoferézou. Do studie byli zařazeni nemocní, u nichž přetrvávala výrazná aktivita choroby přes mnohdy dlouhotrvající léčbu vysokými dávkami kortikoidů. Všichni pacienti byli léčeni standardně pulzy metylprednisolonu a polovina z nich také hemoreoferézou. Ukázalo se, že aktivita choroby poklesla u obou skupin pacientů. To potvrzuje předchozí sdělení, že parenterální léčba pulzy kortikoidů je účinnější než léčba perorální (9,10). U pacientů léčených kombinovaně pulzy metylprednisolonu a hemoreoferézou došlo k poklesu aktivity choroby (posuzované pomocí klinického skóre aktivity) rychleji než při samotné kortikoterapii. Při sledování po dobu 6 měsíců však nebyl mezi oběma skupinami zjištěn statisticky významný rozdíl ve výsledcích léčby.

Vyšetření evokovaných potenciálů je velmi citlivým ukazatelem postižení očního nervu. Krátce po zahájení léčby jsme zjistili zlepšení jen ve skupině pacientů, léčených hemoreoferézou. V dlouhodobém sledování však opět nebyl rozdíl signifikantní. Zde je třeba zdůraznit, že významné poškození očního nervu bylo vylučovacím kritériem pro účast ve studii, protože tito pacienti jsou indikováni k dekompresní operaci. Výsledky vizuálních evokovaných potenciálů byly tedy u nemocných již před léčbou prakticky normální, takže nebylo možno očekávat významnější změnu během terapie.

Rovněž šíře okohybných svalů měřená na CT byla na začátku studie výrazně abnormální jen u některých nemocných. U těch nemocných, kde byla šířka okohybných svalů na počátku terapie zvýšena, došlo ke zlepšení. Při porovnání obou skupin však nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly.

Omezený přínos terapie hemoreoferézou by bylo možno vysvětlit i tím, že význam v patogenezi onemocnění nemají jen protilátky a imunitní komplexy, které je možno aferetickými technikami odstranit, ale především buněčná imunita, která je touto terapií zjevně ovlivněna podstatně méně.

Naše studie má několik omezení.

Především bylo zařazeno jen nevelké množství pacientů, především z důvodů finanční náročnosti hemoreoferézy. Hodnota zejména negativních statistických hodnocení je proto

omezená.

Toto však neplatí o hodnocení změn sledovaných parametrů během procedury - vzhledem k tomu, že každý z deseti nemocných podstoupil 10 procedur, bylo možno vyhodnotit sledované parametry u celkem 100 hemoreoferéz. Podle očekávání jsme prokázali jednoznačný pokles imunoglobulinů všech tříd a také snížení specifických protilátek – proti receptoru pro TSH, tyreoglobulinu a tyreoidální peroxidáze. Došlo také k poklesu markerů buněčné imunity – konkrétně solubilního antigenu CD30 a monocytárního chemotaktického proteinu. Význam signální dráhy CD30 je přitom v patogeneze TAO dobře prokázán a jeho hladina může předpovídat I odpověď na radioterapii orbit (38, 39).

Limitaci naší studie představuje rovněž soubor nemocných. Vstupním kritériem pro výběr nemocných byla trvající aktivita choroby i po delším období podávání kortikoidů v terapeutických dávkách. Medián trvání TAO u vybraných nemocných byl 29, respektive 17,5 měsíce. Je tedy dobře možné, že při časnějším zařazení nemocných - tj. nemocných s nově diagnostikovanou chorobou, by byly výsledky příznivější. Je totiž dlouho známo, že fibrotické změny v orbitě již nejsou ovlivnitelné konzervativní terapií.

Dle našich předpokladů se metoda ukázala být pro pacienty bezpečná. Nežádoucí účinky byly málo časté a jen mírné. Ze všech sledovaných parametrů byl klinický významný pokles fibrinogenu. Pouze u jedné pacientky byl pokles hladin fibrinogenu tak výrazný, že byla nutná substituce.

Závěrem je možno shrnout, že naše randomizovaná studie prokázala rychlejší pokles klinického skóre aktivity u TAO při léčbě hemoreoferézou, než při samotné terapii pulzy kortikoidů. Dlouhodobý výsledek terapie se však významně nelišil a proto má tato metoda v terapii jen omezený význam.

9. Závěry:

1. Naše studie je první randomizovanou studií, zabývající se léčbou závažné tyreoidální orbitopatie hemoreoferézou.
2. Z důvodu finanční náročnosti metody bylo do studie zařazeno jen nevelké množství nemocných, což omezuje zejména hodnotu negativních statistických hodnocení.
3. Limitací naší studie představuje rovněž soubor nemocných. Dle vstupních kritérií byli zařazeni nemocní s delším trváním onemocnění. Výraznějšího efektu by bylo pravděpodobně možno dosáhnout při zařazení nemocných s nově diagnostikovanou chorobou.
4. Léčba hemoreoferézou se ukázala být účinnou a bezpečnou – u všech pacientů došlo k poklesu aktivity i závažnosti onemocnění – v dlouhodobém sledování však nebyl zjištěn statistický významný rozdíl při porovnání se skupinou pacientů léčených samotnou kortikoterapií.

10. Použitá literatura

1. **BARTLEY, GB.** *The epidemiologic characteristics and clinical course of ophthalmopathy associated with autoimmune thyroid disease in Olmsted County, Minnesota.* Trans Am Ophthalmol Soc. 1994;92: p.477–588.
2. **SOETERS, M.R., van ZEIJL, C.J.J., BOELEN, A., KLOOS, R., SAEED, P., VRIESENDORP, T.M., MOURITS, M.P.** *Optimal management of Graves' orbitopathy: a multidisciplinary approach.* The Netherland Journal of Medicine, 2011, Vol. 69, 7/8: p. 302-308.
3. **LAURBERG, P., BERMAN DC., BULOW PEDERSEN I., ANDERSEN, S., CARLÉ, A.** *Incidence and clinical presentation of moderate to severe Graves' orbitopathy in a Danish population before and after iodine fortification of salt.* J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97: p.2325–2332.
4. **FORBES, G., GORMAN, C.A., BRENNAN, M.D., GEHRING, D.G., ILSTRUP, D.M., EARNEST, F.** *Ophthalmopathy of Graves' disease: computerized volume measurement of the orbital fat and muscle.* Am J Neuroradiol, 1986, 7(4): p. 651-656.
5. **BARTALENA, L., BALDESCHI, L., DICKINSON, A., ECKSTEIN, A., KENDALL-TAYLOR, P., MARCOCCI, C., MOURITS, M., PERROS, P., BOBORIDIS, K., BOSCHI, A., CURRÒ, N., DAUMERIE, C., KAHALY, G.J., KRASSAS, G.E., LANE C.M., LAZARUS, J.H., MARINÒ, 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, 158, p. 273-285.
6. **BARTALENA, L.** *The dilemma and how to manage Graves' hyperthyroidism in patient with associated orbitopathy,* J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96 (3), p. 592-599.
7. **BAHN, R.S., BURCH, H.B., COOPER, D.S., GARBER, J.R., GREENLEE, M.C., KLEIN, I., LAURBERG, P., MC DOUGALL, I.R., MONTORI, V.M., RIVKEES, S.A., ROSS, D.S., SOSA, J.A., STAN, MN., AMERICAN THYROID ASSOCIATION, AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGIST.** *Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists.* Thyroid. 2011 Jun;21(6): p.593-646.
8. **KAHALY, G.J., PITZ, S., HOMMEL, G., DITTMAR, M.** *Randomized, single-blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy.* J Clin Endocrinol Metab. 2005;90: p. 5234–5240.

- 9. STIEBEL-KALISH, H., ROBENSHTOK, E., HASANREISOGLU, M., HASANREISOGLU, M., EZRACHI, D., SHIMON, I., LEIBOVICI, L.** *Treatment modalities for Graves' ophthalmopathy: systematic review and metaanalysis.* J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94, p. 2708-2716.
- 10. ZANG, S., PONTO, K.A., PITZ, S., KAHALY, G.J.** *Dose of intravenous steroids and therapy outcome in Graves' orbitopathy.* J Endocrinol Invest. 2011;34:p.876–880.
- 11. BARTALENA, L., KRASSAS, G.E., WIERSINGA, W., MAROCCI, C., SALVI, M., DAUMERIE, C., BOURNAUD, C., STAHL, M., SASSI, L., VERONESI, G., AZZOLINI, C., BOBORIDIS, K.G., MOURITS, M.P., SOETERS, M.R., BALDESCHI, L., NARDI, M., CURRO, N., BOSCHI, A., BERNARD, M., WON ARX, G.** *European Group on Graves' Orbitopathy Efficacy and safety of three different cumulative doses of intravenous methylprednisolone for moderate to severe and active Graves' orbitopathy.* J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:p. 4454–4463.
- 12. BARTALENA, L., MARCOCCI, C., TANDA, ML, PIANTANIDA, E., LAI, A., MARINO, M., PINCHERA A.** *An update on medical management of Graves' ophthalmopathy.* J Endocrinol Invest. 2005;28: p. 469–478.
- 13. MOURITS, M.P., VAN KEMPEN-HARTEVELD, M.L., GARCIA, M.B., KOPPESCHAAR, H.P., TICK, L., TERWEE, C.B.** *Radiotherapy for Graves' orbitopathy: randomised placebo-controlled study.* Lancet, 2000, 355, p. 1505-1509.
- 14. PRUMMEL, M.F., TERWEE, C.B., GERDING, M.N., BALDESCHI, L., MOURITS, M.P., BLANK, L., DEKKER, F.W., WIERSINGA, W.M.** *A randomized controlled trial of orbital radiotherapy versus sham irradiation in patients with mild Graves' ophthalmopathy.* J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89, p. 15-20.
- 15. GORMAN, C.A., GARRITY, J.A., FATOURECHI, V., BAHN, R.S., PETERSEN, I.A., STAFFORD, S.L., EARLE, J.D., FORBES, G.S., KLINE, R.W., BERGSTRALH, E.J., OFFORD, K.P., RADEMACHER, D.M., STANLEY, N.M., BARTLEY, G.B** *A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy.* Ophthalmology, 2001, 108, p. 1523-1534.
- 16. BRADLEY, E.A., GOWER, E.W., BRADLEY, D.J., MEYER, D.R., CAHILL, K.V., CUSTER, P. L, HOLCK D.E., WOOG, J.J.** *Orbital radiation for Graves' ophthalmopathy: a report by the American Academy of Ophthalmology.* Ophthalmology. 2008;115: p.398–409.
- 17. DOLMAN, P.J., RATH, S.** *Orbital radiotherapy for thyroid eye disease.* Curr Opin Ophthalmol. 2012;23: p.427–432.

- 18. PRUMMEL, M.F., MOURITS, M.P., BERGHOUT, A., , KRENNING, E.P., VAN DER GAAG, R., KOORNNEEF, L., WIERSINGA, W.M.** *Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy.* N Engl J Med, 1989, 321, p. 1353-1359.
- 19. CHANG, T.C., KAO, S.C.S., HUANG, K.M.** *Octreotide and Graves' ophthalmopathy and pretibial myxoedema,* Br. Med.J. 1992, 304, p. 158.
- 20. DICKINSON, A.J., VAIDYA, B., MILLER, M., COULTHARD, A., PERROS, P., BAISTER, E., ANDREWS, C.D., HESSE, L., HEVERHAGEN, J.T., HEUFELDER, A.E., KENDALL-TAYLOR, P.** *Double-blind, placebo-controlled trial of octreotide long-acting repeatable (L thyroid-associated ophthalmopathy.* Thyroid, 2002, 12, p. 193-195.
- 21. STAN, M.N., GARRITY, J.A., BRADLEY, E.A., WOOG, J.J., BAHN, M.M., BRENNAN, M.D., BRYANT, S.C., ACHENBACH, S.J., BAHN, R.S.** *Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of long-acting release octreotide for treatment of Graves' ophthalmopathy.* J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91, p. 4817-4824.
- 22. WEMEAU, J.L., CARON, P., BECKERS, A., ROHMER, V., ORGIAZZI, J., BORSON-CHAZOT, F., NOCAUDIE, M., PERIMENIS, P., BISOT-LOCARD, S., BOURDEIX, I., DEJAGER, S.** *Octreotide (long-acting release formulation) treatment in patients with Graves' orbitopathy: clinical results of a four-month, randomized, placebo-controlled, double-blind study.* J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90, p. 841-848.
- 23. KAHALY, G., PITZ, S., MULLER-FORELL, W., HOMMEL, G.** *Randomized trial of intravenous immunoglobulins versus prednisolone in Graves' ophthalmopathy.* Clin Exp Immunol, 1996, 106, p. 197-202.
- 24. SEPPEL, T., SCHLAGHECKE, R., BECKER, A., ENGELBRECHT, V., FELDKAMP, J., KORNELY, E.** *High-dose intravenous therapy with 7S immunoglobulins in autoimmune endocrine ophthalmopathy,* Clin Exp Rheumatol, 1996, 14, suppl. 15, p. 109-14.
- 25. BASCHIERI, L., ANTONELLI, A., NARDI S., ALBERTI, B., LEPRI, A., CANAPICCHI, R., FALLAHI, P.** *Intravenous immunoglobulin versus corticosteroid in treatment of Graves' ophthalmopathy.* Thyroid. 1997;7, p:579–585.
- 26. SALVI, M., VANNUCCHI, G., CAMPI, I., , ROSSI, S., BONARA, P., SBROZZI, F., GUASTELLA, C., AVIGNONE, S., PIROLA, G., RATIGLIA, R., BECK-PECCOZ, P.** *Efficacy of rituximab treatment for thyroid-associated ophthalmopathy as a result of intraorbital B-cell depletion in one patient unresponsive to steroid immunosuppression.* Eur J Endocrinol, 2006, 154, p. 511-517.
- 27. SALVI, M., VANNUCCHI, G., CAMPI, I., CURRÒ, N., DAZZI, D., SIMONETTA, S., BONARA, P., ROSSI, S., SINA, C., GUASTELLA, C., RATIGLIA, R., BECK-PECCOZ, P.**

Treatment of Graves' disease and associated ophthalmopathy with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab: an open study. Eur J Endocrinol, 2007, 156, p. 33-40.

28. EL FASSI, D., NIELSEN, C.H., BONNEMA, S.J., HASSELBALCH, H.C., HEGEDÜS, L. *B lymphocyte depletion with the monoclonal antibody rituximab in Graves' disease: a controlled pilot study.* J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92, p. 1769-1772.

29. HEEMSTRA, K.A., TOES, R.E., SEPERS, J., PEREIRA, A.M., CORSSMIT, E.P., HUIZINGA, T.W., ROMIJN, J.A., SMIT, J.W. *Rituximab in relapsing Graves' disease, a phase II study.* Eur J Endocrinol, 2008, 159, p. 609-615.

30. BARTALENA, L., *Imperfect treatments for a rare disease.* Eur Thyroid J.,2013,2, p. 259-269.

31. GLINOER, D., ETIENNE-DECERF, J., SCHROOYEN, M., SAND, G., HOYOUX, P., MAHIEU, P., WINAND, R. *Beneficial effects of intensive plasma exchange followed by immunosuppressive therapy in severe Graves' ophthalmopathy.* Metab Pediatr Syst Ophthalmol, 1988, 11, p. 133-140.

32. BERLIN, G., HJELM, H., LIEDEN, G., TEGLER, R. *Plasma exchange in endocrine ophthalmopathy.* J Clin Apher, 1990, 5, p. 192-196.

33. KLINGEL, R., FASSBENDER, C., FASSBENDER, T., .. ERDTRACHT, B., BERROUSCHOT, J. *Rheopheresis: rheologic, functional, and structural aspects.* Ther Apher, 2000, 4, p. 348-357.

34. VALBONESI, M. *Therapeutic plasmapheresis and cascade filtration – Advances in technology and clinical applications.* Transfus Apher Sci, 2006, 34, p. 100-102.

35. BORBERG, H., TAUCHERT, M. *Rheohaemapheresis of ophthalmological diseases and diseases of the microcirculation.* Transfus Apher Sci, 2006, 34, p. 41-49.

36. PROPHET, H., MATIC, G.B., WINKLER, R.E., TIESS, M., SCHNEIDEWIND, J.M., HEBESTREIT, G., MICHELSEN, A., RAMLOW, W. *Two cases of refractory endocrine ophthalmopathy successfully treated with extracorporeal immunoadsorption.* Ther Apher, 2001, 5, p. 142-146.

37. BARTALENA, L., TANDA, M.L. *Clinical practice. Graves' ophthalmopathy.* N Engl J Med, 2009, 360, p. 994-1001.

38. TERWEE, C.B., PRUMMEL, M.F., GERDING, M.N., KAHALY, G.J., DEKKER, F.W., WIERSINGA, W.M. *Measuring disease activity to predict therapeutic outcome in Graves' ophthalmopathy.* Clin Endocrinol (Oxf), 2005, 62, p. 145-155.

39. WAKELKAMP, I.M., GERDING, M.N., VAN DER MEER, J.W., .. PRUMMEL, M.F., WIERSINGA, W.M. *Both Th1- and Th2-derived cytokines in serum are elevated in Graves'*

ophthalmopathy. Clin Exp Immunol, 2000, 121, p. 453-457.

40. BLAHA, M., ZADAK, Z., BLAHA, V., ANDRYS C., HAVEL E., VYROUBAL P., BLAZEK M., FILIP, S., LANSKA, M., MALY, J. *Extracorporeal LDL cholesterol elimination (25 years of experience in CZ)*. Atheroscler Suppl, 2009, 10, p. 17-20.

41. BLAHA, V., SOLICHOVA, D., CERNOHORSKY, D., HYSPLER R., ZDÁNSKÝ P., ZADÁK Z. *Fluorometric assay of lipoperoxides and chromatographic analysis of alpha-tocopherol and fatty acids as biomarkers of risk from coronary atherosclerosis*. Talanta, 2003, 60, p. 505-513.

42. BORBERG, H. *Quo vadis haemapheresis. Current developments in haemapheresis*. Transfus Apher Sci, 2006, 34, p. 51-73.

10. Přehled publikační činnosti autora

10.1. Monografie a kapitoly v monografiích

Autor zatím žádnou monografii ani kapitolu v monografii do tisku neodeslal.

10.2. Původní články

Bláha M., Pták J., Cap J., **Ceeova V.**, Masin V., Filip S., Blažek M., *WAA apheresis registry in Czech Republic: two centres experience*, Transfus Apher Sci. 2009 Aug;41(1), s.27-31. **Impact factor: 1,28**, ISSN: 1473-0502

Gabalec F., Cap J., Ryska A., Vasatko T., **Ceeova V.**, *Benign fine-needle aspiration cytology of thyroid nodule: to repeat or not to repeat?* Eur J Endocrinol 2009, 161, s. 933–937. **Impact factor 3,791**

Čáp J., **Ceeova V.**, Škácha M., Rezek P., Vlček P., Bláha M.: *Plasma filtration in the treatment of Graves' ophthalmopathy. A randomized study*, J Clin Apher. 2010, 25 (4), s.209-215, **Impact factor: 1.838** , ISSN: 0733-2459

Ceeová V., Čáp J., *Manifestace syndromu MEN 1 u 16-ti leté pacientky*, Interná medicína, 4, S3, 2004, s.43

Slováček L., **Ceeova V.**, Čáp J., *Gitelmanův syndrom*, Interní Med. 2006, 1, s. 33-35, ISSN: 1212-7299

Ceeová V., Bláha M., Škácha M., Rezek P., Vlček P., Čáp J., *Hemorheopheresis in the treatment of severe thyroid associated orbitopathy – preliminary results*, Acta Medica (Hradec Králové) 2008; 51(1): s.68-69, ISSN: 1211-4286

Ceeová V., Bláha M., Škácha M., Rezek P., Vlček P., Čáp J.: *Hemorheopheresis in the treatment of severe thyroid associated orbitopathy – first experience*. Acta Medica (Hradec Králové) 2009;52(1):s. 34, ISSN: 1211-4286

Ceeová V., Čepková J., Srbová L., Gabalec F.: *Význam profylaktické terapie kortikoidy u nemocných s Graves-Basedowovou chorobou léčených radiojódem – retrospektivní analýza. DMEV – přijato k publikaci dne 6.5.2015*

10.2. Přehledové články

Ceeová V., *Addisonova nemoc*, Seminář z vnitřního lékařství XIII, HK Credit, Hradec Králové, 2004, 37. kurz, str.14-15, ISBN 80-86780-05-8

10.3.Statě ve sbornících

Ceeová V., Čáp J., Ryška A., *Metastáza světllobuněčného karcinomu ledviny do onkocytárního karcinomu štítné žlázy*, Postgraduální kurz v endokrinologii. Novinky v terapii, Hradec Králové 28.-30.11.2002, Nucleus HK, s. 91, ISBN 80-86225-29-1

Ceeová V., Čáp J., Ryška A., *Sekundární nádory štítné žlázy*, XXII. dny mladých internistů 29.-30.5.2003, Abstrakta, s. 85, ISBN 80-244-0645-4

Ceeová V., Čáp J., Rejchrt S., Eliáš P., *Manifestace syndromu MEN 1 u šestnáctileté pacientky, kazuistika*, 2.Hradecký postgraduální kurz v endokrinologii, Hradec Králové, 20.-22.5.2004, Nucleus HK, s. 101, ISBN 80-86225-49-6

Ceeová V., Čáp J., *Vývoj TRAKu u nemocných s Graves-Basedowovou toxikózou po definitivní léčbě*, XXVIII. Endokrinologické dny s mezinárodní účastí - program a abstrakta, Olomouc, 20.-22.10.2005, Pavel Ševčík – VEDUTA, Štítý, 2005, s. 125, ISBN 80-86438-12-0

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

Ceeová V., Čáp J., *Cushingova choroba s ACTH pod detekčním limitem*, 3. Hradecký postgraduální kurz v endokrinologii, Hradec Králové, 18.-20.5.2006, Nucleus HK, s. 127, ISBN 80-86225-95-X

Škácha M., **Ceeová V., Čáp J.,** *Léčba závažné tyreoidální orbitopatie hemoreoferézou – kazuistika*, Sborník abstrakt, XXX. Endokrinologické dny, Nucleus, Hradec Králové 2007, s. 55, ISBN 978-80-86225-32-1

Ceeová V., Čáp J., Škácha M., *Léčba závažné tyreoidální orbitopatie hemoreoferézou*, Sborník abstrakt, XXX. Endokrinologické dny, Nucleus, Hradec Králové 2007, s.118, ISBN 978-80-86225-32-1

Ceeová V., Čáp J., Bláha M., Škácha M., Vlček P., Rezek P., *Léčba závažné tyreoidální orbitopatie hemoreoferézou – naše první zkušenosti*, XXXI. endokrinologické dny s mezinárodní účastí – program a abstrakta, VEDUTA, Štítý, 2008, s. 61

Ceeová V., Doležal J., Vižďa J., *Kostní metastázy folikulárního karcinomu štítné žlázy bez zjištěného primárního ložiska*, 4.Hradecký postgraduální kurz v endokrinologii, Hradec Králové, 15.-17.5.2008, Nucleus HK, s. 99, ISBN 978-80-87009-47-5

Ceeová V., Bláha M., Čáp J., Škácha M., Vlček P., Rezek P., *Léčba závažné tyreoidální orbitopatie hemoreoferézou – předběžné výsledky*, XXXII. Endokrinologické dny s mezinárodní účastí, Sborník abstract, Galén 2009, s. 95-96, ISBN 978-80-7262-632-8

10.4. Přednášky na odborných setkáních, které přednesl autor

Ceeová V., *Syndrom polycystických ovarií*, Projekt soustavného vzdělávání ve vnitřním lékařství 9.5.2002, Hradec Králové

Ceeová V., *Hyperandrogenismus u žen*, Regionální setkání endokrinologů 22.5.2002, Hradec Králové

Ceeová V., Čáp J., Ryška A., *Metastáza světlobuněčného karcinomu ledviny do onkocytárního karcinomu štítné žlázy*, Postgraduální kurz v endokrinologii 28.- 30. 11.2002, Hradec Králové

Ceeová V., Čáp J., Ryška A., *Sekundární nádory štítné žlázy*, XXII. Dny mladých internistů 29.-30.5.2003, Olomouc

Ceeová V., Addisonova choroba, Seminář z vnitřního lékařství XIII, 37. kurz, 11. březen 2004, Hradec Králové

Ceeová V., Čáp J., Manifestace syndromu MEN 1 u šestnáctileté pacientky, kazuistika, 2. Hradecký postgraduální kurz v endokrinologii, Hradec Králové, 20.-22.5.2004

Ceeová V., Čáp J., *Vývoj TRAKu u nemocných s Graves-Basedowovou toxikózou po definitivní léčbě* XXVIII. Endokrinologické dny s mezinárodní účastí, Olomouc, 20.-22.10.2005

Ceeová V., *Léčba radiojódem*, Regionální endokrinologický seminář, výukové centrum FNHK 16.3.2006

Ceeová V., *Terapie tyreotoxikózy*, Seminář pro praktické lékaře a internisty, výukové centrum FNHK 20.4.2006

Ceeová V., Čáp J., *Cushingova choroba s ACTH pod detekčním limitem*, 3. Hradecký postgraduální kurz v endokrinologii, Hradec Králové, 18.-20.5.2006

Ceeová V., Doležal J., Vižďa J., *Kostní metastázy folikulárního karcinomu štítné žlázy bez zjištěného primárního ložiska*, 4. Hradecký postgraduální kurz v endokrinologii, Hradec Králové, 15.-17.5.2008

