

**UNIVERZITA KARLOVA**  
**Lékařská fakulta v Hradci Králové**

## **Reoferéza**

-

klinický význam reologických, technických a dalších hemaferetických ukazatelů účinnosti, nežádoucí účinky a ekonomika

**Miriam Lánská**

**Autoreferát disertační práce**

**Doktorský studijní program: Vnitřní nemoci**

**Hradec Králové**

**2018**

Disertační práce byla vypracována v rámci *kombinovaného* studia doktorského studijního programu Vnitřní nemoci na IV. interní hematologické klinice, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové.

Autor: MUDr. Miriam Lánská  
IV. interní hematologická klinika  
Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové  
Fakultní nemocnice, Hradec Králové

Školitel: prof. MUDr. Milan Bláha, CSc.  
IV. interní hematologická klinika  
Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové  
Fakultní nemocnice Hradec Králové

Oponenti:

Obhajoba se bude konat před Komisí pro obhajoby OR Vnitřní nemoci dne .....  
v Hradci Králové od ..... hod.

Tato práce vznikla za podpory grantu: IGA MZ ČR, číslo: NT 14037-3/2013 a grantu IGA MZ ČR NT/13475-4/2012.

S disertační prací je možno se seznámit na studijním oddělení děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy, Šimkova 870, 500 03 Hradec Králové (tel. 495 816 134).

Prof. MUDr. Jan Bureš, CSc.  
Předseda komise pro obhajoby disertačních prací  
v doktorském studijním programu Vnitřní nemoci  
Garant studijního programu

## OBSAH

<b>1</b>	<b>SOUHRN</b> .....	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>SUMARY</b> .....	<b>6</b>
<b>3</b>	<b>ÚVOD DO PROBLEMATIKY</b> .....	<b>7</b>
3.1	KLINICKÉ MOŽNOSTI HEMOREOTERAPIE .....	7
3.1.1	<i>Hemaferetické (aferetické) procedury</i> .....	7
3.1.2	<i>Princip reoferézy</i> .....	7
3.1.3	<i>Indikace reoferézy</i> .....	8
3.2	VĚKEM PODMÍNĚNÁ MAKULÁRNÍ DEGENERACE SÍTNICE.....	8
3.2.1	<i>Léčebné možnosti u VPMD</i> .....	8
3.3	NÁHLÁ IDIOPATICKÁ ZTRÁTA SLUCHU.....	9
3.3.1	<i>Léčebné možnosti SISHL</i> .....	9
3.4	LÉČEBNÉ SCHÉMA REOFERÉZY .....	9
3.5	NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY REOFERÉZY .....	9
<b>4</b>	<b>CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE</b> .....	<b>10</b>
4.1	PRIMÁRNÍ CÍLE .....	10
4.1.1	<i>Vlastní modifikace metodiky reoferézy a její optimalizace</i> .....	10
4.1.2	<i>Efektivita procedur - ukazatele účinnosti reoferézy</i> .....	10
4.1.3	<i>Predikce úspěšnosti terapie</i> .....	10
4.1.4	<i>Bezpečnost reoferézy</i> .....	10
4.1.5	<i>Ekonomická stránka provozu</i> .....	10
4.2	SEKUNDÁRNÍ CÍLE .....	10
4.2.1	<i>Klinická účinnost reoferéz</i> .....	10
4.3	PRACOVNÍ HYPOTÉZY .....	11
<b>5</b>	<b>SOUBOR NEMOCNÝCH, METODY, STATISTICKÁ ANALÝZA</b> .....	<b>11</b>
5.1	SOUBOR NEMOCNÝCH.....	11
5.1.1	<i>Soubor nemocných s VPMD</i> .....	11
5.1.2	<i>Soubor nemocných se SISHL</i> .....	12
5.2	PROCEDURA REOFERÉZY.....	12
5.2.1	<i>Vlastní modifikace procedury</i> .....	12
5.2.2	<i>Klinické sledování během reoferézy, nežádoucí účinky</i> .....	13
5.3	LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ.....	13
5.4	SPECIALIZOVANÁ KLINICKÁ VYŠETŘENÍ .....	14
5.4.1	<i>Oftalmologická vyšetření</i> .....	14
5.4.2	<i>Otorinolaryngologická vyšetření</i> .....	14
5.4.3	<i>Léčba metodou MicroWick</i> .....	14
5.5	STATISTICKÁ HODNOCENÍ.....	14
<b>6</b>	<b>VLASTNÍ VÝSLEDKY</b> .....	<b>15</b>
6.1	SOUBOR NEMOCNÝCH S VPMD .....	15
6.1.1	<i>Hodnocení výskytu nežádoucích reakcí – VPMD</i> .....	15
6.1.2	<i>Klinická účinnost léčby VPMD</i> .....	16
6.1.3	<i>Přídavné reoferézy (tzv. „booster“ terapie)</i> .....	17
6.1.4	<i>Změny laboratorních ukazatelů u nemocných s VPMD</i> .....	17
6.1.5	<i>Predikce úspěšnosti při léčbě VPMD</i> .....	20
6.2	SOUBOR NEMOCNÝCH SE SISHL .....	21
6.2.1	<i>Hodnocení výskytu nežádoucích reakcí – SISHL</i> .....	22
6.2.2	<i>Klinická účinnost léčby SISHL</i> .....	22
6.2.3	<i>Změny laboratorních ukazatelů u nemocných se SISHL</i> .....	23
6.2.4	<i>Predikce úspěšnosti při léčbě SISHL</i> .....	24

<b>7</b>	<b>DISKUZE .....</b>	<b>24</b>
7.1	POZNÁMKA K VÝVOJI PROBLEMATIKY VE SVĚTĚ A U NÁS .....	24
7.2	HODNOCENÍ LÉČBY VPMD REOFERÉZOU .....	25
7.2.1	<i>Možnosti predikce úspěšné léčby VPMD</i> .....	26
7.2.2	<i>Souhrn k léčbě VPMD reoferézou</i> .....	26
7.3	HODNOCENÍ LÉČBY SISHL REOFERÉZOU .....	26
7.3.1	<i>Možnosti predikce úspěšné léčby SISHL</i> .....	27
7.3.2	<i>Souhrn k léčbě SISHL</i> .....	27
7.4	NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY LÉČBY REOFERÉZOU – ZHODNOCENÍ .....	27
7.5	EKONOMICKÁ PROBLEMATIKA LÉČBY .....	27
<b>8</b>	<b>ZÁVĚRY .....</b>	<b>28</b>
8.1	VLASTNÍ MODIFIKACE METODIKY REOFERÉZY A JEJÍ OPTIMALIZACE .....	28
8.2	EFEKTIVITA PROCEDUR - UKAZATELE ÚČINNOSTI LÉČBY .....	28
8.3	PREDIKCE ÚSPĚŠNOSTI TERAPIE .....	28
8.4	BEZPEČNOST REOFERÉZY .....	28
8.5	EKONOMICKÁ STRÁNKA PROVOZU .....	28
8.6	KLINICKÁ ÚČINNOST REOFERÉZ .....	28
8.7	DALŠÍ MĚR VÝZKUMU .....	29
8.8	HODNOCENÍ PRACOVNÍCH HYPOTÉZ .....	29
<b>9</b>	<b>SEZNAM ILUSTRACÍ .....</b>	<b>30</b>
9.1	SCHÉMATA .....	30
9.2	TABULKY .....	30
<b>10</b>	<b>SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY .....</b>	<b>30</b>
<b>11</b>	<b>PŘEHLED PUBLIKAČNÍ ČINNOSTI .....</b>	<b>33</b>
11.1	PŮVODNÍ PRÁCE S IF .....	33
11.2	PŮVODNÍ PRÁCE BEZ IF .....	35
11.3	PŘÍSPĚVEK V RECENZOVANÉM KONFERENCEČNÍM SBORNÍKU .....	36
11.4	KAZUISTIKY .....	37
11.5	PŘÍRUČKA .....	37
11.6	PATENT .....	37
11.7	ABSTRAKT V ČASOPISE .....	37
11.8	PŘEDNÁŠKY .....	39
11.9	POSTERY .....	41

## 1 SOUHRN

**ÚVOD:** (Hemo)reoferéza spojuje možnosti hemaferézy (léčebné metody, která se zabývá separací krevních složek) a lékařské reologie (vědní obor, studující krevní fluiditu a aplikující výsledky tohoto výzkumu do klinické praxe u patologických poruch hlavně v oblasti mikrocirkulace). Podstata účinku reoferézy (RF): procedury simultánně eliminují exaktně definované spektrum reologicky relevantních vysokomolekulárních proteinů. Dojde k okamžité pulzní redukci plazmatické viskozity i viskozity plné krve, což při použití série procedur může vést k následnému trvalému „recovery“ mikrocirkulace a změnit významně přirozený průběh chronické choroby. RF byla zkoušena u několika chorob, tato práce řeší využití reoferézy u suché formy věkem podmíněné makulární degenerace (VPMD) a náhlé idiopatické ztráty sluchu (Sudden idiopathic sensorineural hearing loss - SISHL). Výzkum byl zaměřen na optimalizaci vlastní modifikace reoferézy, efektivitu procedur, hledání ukazatelů okamžité účinnosti a prognózy, zhodnocení bezpečnosti a ekonomické stránky reoferézy.

**SOUBOR NEMOCNÝCH A METODIKA:** Reoferézou bylo léčeno 112 nemocných, z toho 71 nemocných s VPMD (41 žen a 30 mužů ve věku průměrně 67,0 let) a 41 nemocných se SISHL (14 žen a 27 mužů ve věku průměrně 56,0 let). Pro primární oddělení plazmy byl použit kontinuální separátor (Cobe Spectra nebo Spectra Optia, Terumo BCT, Lakewood, USA). Sekundární filtr (Evaflux 4A, Tokyo, Japonsko) byl umístěn a řízen přístrojem CF 100 (Infomed, Ženeva, Švýcarsko). Reoferéza byla prováděna u nemocných s VPMD v sérii 8 výkonů (2 výkony v jednom týdnu s následnou 14denní pauzou), u SISHL 3x (s odstupem 2-3 dnů v průběhu 6-9 dnů).

**VÝSLEDKY:** bylo provedeno a zhodnoceno 748 reoferéz, a to: a) u nemocných s VPMD 626 procedur (551 výkonů v rámci základního plánovaného cyklu a 75 přídatných reoferéz). Plánovaný cyklus léčby (8 reoferéz během 10 týdnů) byl dokončen u 67 nemocných (94,3 %). Vzniklo 3,8 % nežádoucích reakcí (žádné těžké dle CTCAE v. 4.03/2009). Léčba byla klinicky účinná u 52 nemocných (78,8 %), u 14 nemocných (21,2 %) došlo ke zhoršení VPMD, 1 nemocná nebyla dále sledována. b) U 41 nemocných se SISHL bylo provedeno 122 reoferéz. Plánovaná léčba byla dokončena u 39 nemocných (95,1 %). I po neúspěchu standardní terapie kortikoidy došlo u 26 nemocných (66,7 %) ke zlepšení sluchu, 13 nemocných (33,3 %) bylo neúspěšných. Nežádoucí reakce byly u 6,6% procedur (žádná nebyla těžká dle CTCAE v. 4.03/2009).

Výsledky laboratorního sledování prokázaly efektivitu RF - byl zjištěn statisticky významný pokles všech reologicky efektivních parametrů ( $p < 0,0001$ ). Predikce úspěšnosti terapie pomocí jednotlivých základních reologicky významných parametrů nebyly úspěšné, ale diskriminační analýza ukázala při předpovědi efektivity a prognózy pomocí vybrané skupiny ukazatelů již nadějně předběžné výsledky.

**ZÁVĚR:** použitá vlastní modifikace reoferézy je účinnou a bezpečnou záchrannou možností, jak ovlivnit osud nemocných se suchou formou VPMD i SISHL, což plyne z analýzy zkoumaného souboru, který je jedním z největších publikovaných souborů o léčbě reoferézou. Cíle výzkumu byly beze zbytku splněny, byly získány další poznatky mimo původní záměr - vyvinut a prověřen program účinné dlouhodobé péče o nemocné s VPMD pomocí programu přídatné léčby (booster therapy) a také připraven nový program léčby akutní jednostranné vestibulopatie reoferézou. Nově použitá metoda diskriminační analýzy umožní již na začátku léčebného procesu předurčit prognózu a modifikovat intenzitu terapie, jestliže se naše předběžné výsledky testování potvrdí.

## 2 SUMMARY

### RHEOHEMAPHERESIS - Clinical Importance of Rheological, Technical and Further Hemapheretic Indicators of Effectivity , Side-effects and Economy

**INTRODUCTION:** (Haema)rheopheresis combines the possibilities of haemapheresis (a therapeutic method that is focused on the separation of blood components) and medical rheology (a field of science studying blood fluidity and applying the results of this research to clinical practice in pathological impairments, mainly in the area of microcirculation). The rationale of the effect of rheopheresis (RF): the procedures simultaneously eliminate the exactly defined spectrum of rheologically relevant high-molecular proteins. An immediate pulse reduction of plasma viscosity and viscosity of full blood occurs, which can lead to subsequent permanent "recovery" of the microcirculation with the use of a series of procedures and significantly change the natural course of chronic therapy. RF has been tested in several diseases. This study involves the use of rheopheresis in the dry form of age-related macular degeneration (AMD) and sudden idiopathic sensorineural hearing loss - SISHL. The research was aimed at the optimisation of own modification of rheopheresis, effectivity of procedures, search for the markers of immediate efficacy and prognosis, evaluation of safety and economic aspects of rheopheresis.

**METHODS:** Rheopheresis was therapeutically used in 112 patients. 71 of them had AMD (41 females and 30 males at mean age of 67.0 years) and 41 patients had SISHL (14 females and 27 males at mean age of 56.0 years). A continual separator (Cobe Spectra or Spectra Optia, Terumo BCT, USA) was used for separation of plasma. The secondary filter (EvafluxA, Japan) was placed and controlled by the CF 100 device (Infomed, Switzerland). Rheopheresis was performed in patients with AMD in a series of 8 procedures (2 procedures in one week, with a subsequent pause of 14 days); 3 procedures in SISHL (2 procedures, pause 2-3 days of 6 to 9day period).

**RESULTS:** We performed and evaluated 748 rheophereses in: *a)* 626 procedures in *patients with AMD* (551 procedures within the basic planned cycle and 75 additional procedures). The planned cycle of therapy (8 rheophereses during 10 weeks) was finished in 67 patients (94.3 %). There were 3.8 % of side-effects (none of them were severe according to CTACAE v.4.03/2009). Therapy was clinically effective in 52 patients (78.8 %) and worsening of AMD occurred in 14 patients (21.2 %), 1 patient had no follow-up. *b)* 122 rheophereses were performed in *41 patients with SISHL*. The planned therapy was completed in 39 patients (95.1 %). Even following failure of standard therapy with corticoids, an improvement of hearing occurred in 26 patients (66.7 %) and failure of therapy occurred in 13 (33.3 %) patients. Side-effects: 6.6 % (none of them was severe according to CTCAE v. 4.03/2009).

Results of the laboratory monitoring found effectiveness of RF – a statistically significant decrease of all rheological effective parameters was found ( $p < 0,0001$ ). Prediction of success of therapy using basic rheologically significant parameters was not successful, but a discrimination analysis showed promising preliminary results during prediction of efficacy and prognosis.

**CONCLUSION:** The used own modification of rheopheresis is an effective and safe rescue possibility of affecting the destiny of patients with a dry form of AMD and SISHL. These data originate from the analysis of the study file that is one of the biggest published files of therapy with rheopheresis. The aims of the research were completely fulfilled and new knowledge out of the original plan was acquired – to develop and verify a programme of effective and long-term therapy of patients with AMD, using the adjuvant therapy programme (booster therapy), as well as to prepare a new programme of therapy of acute unilateral vestibulopathy with rheopheresis. A newly used method of discrimination analysis will make it possible to predefine prognosis and modify the intensity of therapy, if our preliminary test results are confirmed.

### 3 ÚVOD DO PROBLEMATIKY

Před zjištěním buněčné struktury živých organismů vycházely medicínské teorie zpravidla z konceptu existence a důležitosti správného průtoku tělesných tekutin (latinsky humor). Podle této teorie lidské tělo obsahovalo čtyři typy tekutin, jejich nerovnováha vedla ke vzniku nemocí. Standardní procedurou k ovlivnění rovnováhy mezi tekutinami byla flebotomie (Baskurt and Meiselman 2003).

Teprve na konci 19. století se začala rozvíjet buněčná teorie založená na strukturálních změnách buněk. Význam dynamických změn vysvětlil až Fahraeus, který se začal věnovat vlastnostem krevního průtoku (reologii) (Toksvang and Berg 2013).

Teprve v několika posledních dekádách se studium dynamických změn krevního průtoku a reologických vlastností krve stalo předmětem zájmu a vzniklo nové odvětví nazývané reologie krve (Bláha et al. 2008; Toksvang and Berg 2013).

#### 3.1 KLINICKÉ MOŽNOSTI HEMOREOTERAPIE

K ovlivnění reologických vlastností krve lze použít 3 hlavní léčené modalitty: hemodiluci, infuzní terapii a aferetické metody (Otto 2010). Největší uplatnění v léčbě poruch mikrocirkulace našly až aferetické metody.

##### 3.1.1 HEMA FERETICKÉ (AFERETICKÉ) PROCEDURY

Hemaferéza je definována jako selektivní odběr součástí krve (Blaha 2003; Bláha et al. 2008a). Jedná se o metodu extrakorporální separace krve a jejich součástí pomocí filtrů nebo separátorů krevních tělísek s cílem účinně odstranit buňky, plazmu nebo plazmatické patogeneticky nevhodné komponenty. V současné době lze k léčebnému ovlivnění reologie využít tyto metody extrakorporální hemoreoterapie:

a) **Výměnná plazmaferéza** (plasma exchange) – jedná se o metodu neselektivní, je nutná substituce odebrané plazmy albuminem nebo dárcovskou plazmou, což nese s sebou riziko infekčních a alergických příhod a je tím i ekonomicky náročná (Baskurt and Meiselman 2003; Blaha et al. 2017; Borberg and Tauchert 2006).

b) **Cílená („selektivní“) adsorpce** – je založena na vychytávání látek (molekul) selektivně, při tom je zpravidla prokazatelný i benefit v oblasti reologických poměrů. Používají se různé typy adsorberů, pracující na odlišném fyzikálním principu, např. tryptofan polyvinylalkoholový adsorbér, filtr s pentapeptidem, adsorbéry LDL cholesterolu (Borberg et al. 2001; Lánská et al. 2014; Widder et al. 1999).

c) **Heparinem indukovaná precipitace LDL cholesterolu** (Heparin Induced Extracorporeal LDL Precipitation - H.E.L.P.) byla původně vyvinuta pro eliminaci cholesterolu. Byl prokázán také vliv na hemoreologii - dochází k poklesu fibrinogenu o 43-61 % (Schuff-Werner et al. 2012).

d) **Dvojitá (kaskádová) filtrace** je kombinací primární a sekundární separace plazmy s použitím dvou rozdílných filtrů. Z této metodiky vycházela i metodika Borberga z Deutsche Hämaferesis Zentrum (DHZ) v Kolíně nad Rýnem, kde ale byla primární separace nahrazena separací centrifugační. Ve 2. kroku plazma procházela filtrem (Brunner et al. 2000). Z modifikace metodiky autorů z DHZ jsme vycházeli i na našem pracovišti, viz dále.

##### 3.1.2 PRINCIP REOFERÉZY

Reoferéza je modifikací membránové diferenční filtrace plazmy, kdy se používá speciální sekundární plazmatický filtr s relativně malými otvory nazývaný někdy reofiltr, který z protékající plazmy eliminuje exaktně definované spektrum proteinů s vysokou molekulární hmotností (nad 150 000 Daltonů). Jedná se zejména o: fibrinogen,  $\alpha$ 2-makroglobulin, imunoglobulin M, LDL cholesterol, von Willebrandův faktor, trombomodulin, fibronectin (Klingel et al. 2003). Eliminace těchto proteinů vede ke snížení

krevní i plazmatické viskozity, dále ke zlepšení agregability a flexibility erytrocytů (Berrouschot et al. 1998; Brunner et al. 1995). Výsledkem snížení krevní i plazmatické viskozity je zlepšení krevního průtoku mikrocirkulací a léčebně příznivé ovlivnění některých poruch v mikrocirkulaci (Blaha et al. 2015).

### 3.1.3 INDIKACE REOFERÉZY

Rozsah využití reoferézy se postupně měnil, prošel historickým vývojem od původního entuziasmu až k dnešnímu upřesnění. V mnoha případech prvotní slibné výsledky nebyly později prokázány.

Podle literárních dat jsou nadějně zkušenosti s použitím reoferézy u věkem podmíněné makulární degenerace sítnice (VPMD) a náhlé idiopatické ztráty sluchu (SISHL), kde jsou k dispozici již i randomizované studie včetně našich (Rencova et al. 2013). Podle doporučení (guidelines) Americké společnosti pro aferézy (ASFSA) je reoferéza indikována u VPMD v kategorii I, síla důkazů 1B, u SISHL v kategorii III, síla důkazů 2A (Schwartz et al. 2016; Schwartz et al. 2013).

Podle těchto doporučení i s přihlédnutím k zaměření pracoviště byl vytvářen soubor nemocných vlastního výzkumu.

## 3.2 VĚKEM PODMÍNĚNÁ MAKULÁRNÍ DEGENERACE SÍTNICE

Věkem podmíněná makulární degenerace sítnice (VPMD) je degenerativní onemocnění sítnice způsobující progresivní změny zrakové ostrosti (vízu) nemocných a je nejčastější příčinou praktické slepoty lidí nad 60 let v industrializovaných zemích.

Jedná se o komplexní multifaktoriální onemocnění. Na etiologii se podílejí individuální genetické abnormality, enviromentální faktory i metabolické změny (Buschini et al. 2015). Je podmíněna poruchou metabolismu v sítnici. Při progresi vede k tvorbě uloženin (drúz), drúzovému odchlípení retinálního pigmentového epitelu, neovaskularizaci a regionální atrofii určitých vrstev sítnice, později i neuronů. Původ i příčiny progresu drúz nejsou dosud zcela jasné, existuje několik hypotéz. Na vzniku VPMD se nejspíše podílejí změny v retinálním pigmentovém epitelu a cévách chorioidey. V posledních letech se do popředí zájmu dostává tzv. zánětlivá teorie vzniku VPMD - aktivace imunitního systému; metabolické produkty v drúzách aktivují komplementový systém se signifikantním zvýšením oxidačního stresu (Langford-Smith et al. 2014; Leung and Landa 2013; Troutbeck et al. 2012).

### 3.2.1 LÉČEBNÉ MOŽNOSTI U VPMD

Přes všechny snahy neexistuje v současnosti uspokojivá léčba VPMD. Léčebné modalitty zahrnují změnu životního stylu a antioxidanty. Podle studie ARES2 kombinace antioxidantů měla pouze částečný efekt na redukci rizika progresu VPMD (Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group 2013).

Jiné možnosti terapie jsou zatím předmětem výzkumu - inhibitory komplementu, prostaglandiny, protilátky proti  $\beta$ -amyloidu, neuroprotektivní léky a další (Leung and Landa 2013).

Další léčebnou modalitou v případě suché formy VPMD je reoferéza. Bylo publikováno několik prospektivních randomizovaných studií (ART, MIRA-1), které prokázaly významné zlepšení vízu u léčených nemocných. (Koss et al. 2009; Pulido et al. 2006; Schwartz et al. 2013). Na základě těchto výsledků i naše pracoviště zahájilo léčbu reoferézou u nemocných s VPMD i dalšími poruchami mikrocirkulace. První výsledky publikoval Bláha a spol. v roce 2008 (Blaha et al. 2008b), později byly publikovány výsledky prospektivní randomizované studie (Rencova et al. 2009) a také výsledky dlouhodobého sledování (Studnicka et al. 2013a).



### 3.3 NÁHLÁ IDIOPATICKÁ ZTRÁTA SLUCHU

Ztráta sluchu je častým příznakem, v Evropě se vyskytuje až u 30 % mužů a 20 % žen starších 60 let. Nejčastější příčinou je presbyakuzie (tzv. stařecká nedoslýchavost).

Náhlá idiopatická ztráta sluchu (sudden idiopathic sensorineural hearing loss (SISHL)) je definována jako ztráta sluchu nejméně o 30 dB ve 3 sousedících frekvencích v tónové prahové audiometrii, která vznikla za méně než 72 hodin (Stew et al. 2012). Specifickou příčinu náhlé ztráty sluchu se podaří zjistit asi v 10 % případů, pro zbývající případy se používá termín idiopatická ztráta sluchu (Chrobok 2018; Loughran 2000; Penido et al. 2009).

Přesná patogeneze náhlé ztráty sluchu nebyla dosud identifikována, i když bylo popsáno několik možných patofyziologických mechanismů: virová infekce nebo cévní etiologie. Tolerance vnitřního ucha k ischemii je malá, již po 30 minutách obleněného průtoku může dojít k poškození buněk (Bianchin et al. 2010; Loughran 2000)).

#### 3.3.1 LÉČEBNÉ MOŽNOSTI SISHL

Léčebné možnosti SISHL jsou omezené. Nejčastěji užívaným lékem jsou kortikosteroidy, podávané celkově i lokálně do vnitřního ucha, dosud ovšem chybí jednoznačné důkazy pro úspěch této léčby (Lawrence and Thevasagayam 2015; Nakache et al. 2015). K léčbě bylo použito i několik imunosupresivních preparátů nebo antivirotik, výsledky jsou nejednoznačné (Broughton et al. 2004).

Další léčebnou možností je hemoreotapie. Bylo publikováno několik studií s pozitivním výsledkem (Suckfull 2002). Podle Mosgesse by reoferéza mohla být léčbou 2. linie při selhání léčby kortikoidy (Klingel et al. 2009; Mosges et al. 2009). Tuto domněnku potvrdila retrospektivní studie u 25 nemocných nereagujících na kortikoidní infuzní terapii (Uygun-Kiehne et al. 2010).

### 3.4 LÉČEBNÉ SCHÉMA REOFERÉZY

Počet výkonů (procedur) jedné léčebné série a intervaly mezi jednotlivými výkony vycházejí z produkční a eliminační kinetiky vysokomolekulárních látek v plazmě a kinetiky buněčných komponent (zejména erytocyty).

Používané léčebné protokoly jsou odlišné pro jednotlivé choroby. Německá pracoviště v Kolíně n. Rýnem doporučují u nemocných s VPMD provádět celkem 8 - 10 procedur, cílový objem plazmy pro jednotlivou proceduru by měl být 100 % objemu plazmy pacienta. Podle doporučení ASFA je vhodné provádět 8 - 10 procedur v průběhu 8 - 21 týdnů (Schwartz et al. 2016).

Pro léčbu náhlé ztráty sluchu jsou používané protokoly léčby jiné než u VPMD. Je doporučeno provádět pouze jednu aferézu (Suckfull 2002 Bianchin 2010), nebo 2 aferézy s odstupem 2-3 dnů mezi jednotlivými procedurami (Mosges et al. 2009). Podle doporučení ASFA je vhodné reoferézu provádět 1 - 2x (Schwartz et al. 2016).

### 3.5 NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY REOFERÉZY

Nežádoucí účinky reoferézy jsou většinou identické s nežádoucími účinky jiných aferetických metod (Klingel et al. 2003; Stegmayr et al. 2017; Stegmayr et al. 2013)). Jejich výskyt se pohybuje kolem 4-8 %. Riziko vzniku bývá mírně větší při prvním výkonu (Blaha et al. 2007; Blaha et al. 2009; Norda and Stegmayr 2003).

Separátory používané v současné době jsou technicky velmi dokonalé, množství krve extrakorporálně cirkulující bývá u dospělých nemocných zanedbatelné, nesetkáváme se dnes ani s hemolýzou nebo technickými poruchami přístrojů (Blaha et al. 2007; Winters 2008).

Další skupinu komplikací tvoří problémy spojené se žilním vstupem a s dostatečným průtokem krve. Méně časté jsou příznaky hypokalcémie související s podáváním antikoagulačního roztoku ACD-A. Dále se můžeme setkat s neurovegetativními příznaky jako je hypotenze, bradykardie, tachykardie, nauzea, zvracení, zcela výjimečně se objevují alergické reakce, třesavka, teplota, zimnice (Richter et al. 1997; Winters 2008).

Specifickou komplikací, se kterou se setkáváme u výkonů se sekundárním zpracováním plazmy, je bradykininová reakce. Vyskytuje se u nemocných, kteří užívají ACE-inhibitory. Projevuje se zarudnutím, hypotenzí, bradykardií a dušností. Tyto projevy jsou způsobené aktivací kininového systému a následnou tvorbou bradykininu. Proto by měl být u nemocných podstupujících sekundární filtraci plazmy ACE inhibitor vysazen alespoň 24 hodin před výkonem (Kojima et al. 2001; Kojima et al. 1999; Winters 2012).

## 4 CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE

### 4.1 PRIMÁRNÍ CÍLE

#### 4.1.1 VLASTNÍ MODIFIKACE METODIKY REOFERÉZY A JEJÍ OPTIMALIZACE

Použít vlastní modifikaci metodiky reoferézy, ověřit a optimalizovat ji při léčbě VPMD a SISHL (optimální žilní přístupy, antikoagulace, potřebný objem promyté plazmy, intenzita a frekvence procedur).

#### 4.1.2 EFEKTIVITA PROCEDUR - UKAZATELE ÚČINNOSTI REOFERÉZY

Analyzovat změny vybraného panelu biochemických, hematologických ukazatelů během série procedur, analyzovat míru změn úplné palety reologicky efektivních činitelů dle Klingela et al. (Klingel et al. 2003) a změny vybraných bioindikátorů, které mohou ovlivnit aktivitu endotelu, apoptózu nebo ovlivnit bezpečnost léčby (selektiny, endoglin, sApoFAS, MCP1, IL-10, CD 40L, hsCRP).

#### 4.1.3 PREDIKCE ÚSPĚŠNOSTI TERAPIE

Z panelu sledovaných parametrů se pokusit se vytypovat *ukazatele okamžité účinnosti* procedury k umožnění predikce úspěšnosti. K tomu srovnat výsledky nemocných úspěšně a neúspěšně léčených.

#### 4.1.4 BEZPEČNOST REOFERÉZY

Pečlivě monitorovat výskyt nežádoucích reakcí, získat registrační kód WAA (World Apheresis Association), provádět pravidelnou registraci provedených výkonů v centru. Porovnat bezpečnost procedur ve vlastním centru a srovnat s mezinárodním registrem.

#### 4.1.5 EKONOMICKÁ STRÁNKA PROVOZU

Vyhodnotit ekonomickou náročnost a proveditelnost léčby reoferézou v našich podmínkách.

### 4.2 SEKUNDÁRNÍ CÍLE

#### 4.2.1 KLINICKÁ ÚČINNOST REOFERÉZ

Vyhodnotit klinickou účinnost léčby reoferézou u suché formy VPMD (změny zrakové ostrosti, morfologické změny jako vývoj měkkých drúz, plochy drúzového odchlípení pigmentového epitelu, funkční stav sítnice) a změny sluchu po reoferéze u SISHL.

## 4.3 PRACOVNÍ HYPOTÉZY

Pro vybraný soubor nemocných léčených reoferézou jsme vypracovali tyto hypotézy:

- 1) Léčba reoferézou u nemocných s VPMD zlepší nebo stabilizuje příznaky suché formy VPMD.
- 2) Léčba reoferézou u nemocných se SISHL nereagujících na standardní léčbu kortikoidy vede ke zlepšení sluchu.
- 3) Léčba reoferézou je bezpečná a dobře tolerována, výskyt komplikací není vyšší než u jiných aferetických metod.

## 5 SOUBOR NEMOCNÝCH, METODY, STATISTICKÁ ANALÝZA

Reoferézu používáme na našem oddělení od roku 2003. Prvními nemocnými léčenými metodou reoferézy byli nemocní s familiární hypercholesterolémií, v dalším období to pak byli nemocní s orbitální endokrinopatií.

Standardizované procedury u homogenních souborů nemocných (s kontrolními soubory) se provádějí od r. 2006 u věkem podmíněné makulární degenerace a náhlé idiopatické ztráty sluchu, obojí v rámci výzkumných projektů IGA MZ ČR nebo AZV, či vnitřního výzkumu FN Hradec Králové. Vzhledem k požadované homogenitě i velikosti souboru byli tito nemocní vybráni jako soubor vhodný pro disertační práci.

### 5.1 SOUBOR NEMOCNÝCH

V této práci je hodnoceno celkem 112 nemocných léčených reoferézou, z toho 71 nemocných s VPMD a 41 nemocných s náhlou ztrátou sluchu, léčených během 10 let (2006 – 2016). Soubor nemocných s VPMD zahrnuje 41 žen a 30 mužů průměrného věku 70 let (medián 67 let, rozsah 51-85 let) Soubor nemocných se SISHL má 14 žen a 27 mužů s průměrným věkem 55,5 roku (medián 58 let, rozsah 21-79 let). Kontrolní skupinu tvoří 44 nemocných s VPMD (průměr 79 let, medián 80 let, rozsah 61-92 let) a 54 nemocných se SISHL (průměr 51,3 let, medián 53 let, rozsah 18-77 let).

#### 5.1.1 SOUBOR NEMOCNÝCH S VPMD

Soubor 71 nemocných tvořili všichni nemocní, u kterých jsme prováděli reoferézu v rámci několika výzkumných projektů.

K reoferéze byli indikováni nemocní s VPMD ve stádiu měkkých drúz stupně 1 až 3. Indikaci k reoferéze řídili specializovaní lékaři Oční kliniky FN Hradec Králové.

Do kontrolní skupiny byli zařazeno 44 nemocných. Skupina je méně početná, protože nemocní často trvali na zařazení do skupiny s reoferézou, kde očekávali lepší efekt. Jsou zde zařazení i nemocní, kteří z hlediska věkového kritéria nebo komorbidit nemohli podstoupit reoferézu.

Vzhledem k možnému postižení jednoho nebo obou očí byl u našeho souboru hodnocen i počet postižených očí; u 71 nemocných léčených reoferézou bylo hodnoceno 97 očí (26 nemocných s postižením obou očí, 24 s postižením pravého oka a 21 s postižením oka levého). V kontrolní skupině jsme sledovali 54 očí (17 nemocných s postižením pravého oka, 17 nemocných s postižením levého oka a 10 nemocných s postižením obou očí). Vstupní BMI byl u nemocných průměrně 26,5, medián 26.

Doba sledování nemocných s VPMD byla 6 - 132 měsíců, s mediánem sledování 48 měsíců, z toho 43 nemocných bylo sledováno více než 5 let.

Všichni nemocní, kteří dokončili léčbu reoferézou podle stanoveného schématu a doba sledování byla delší než 2 roky, byli rozděleni podle efektu léčby na 2 skupiny - úspěšně a neúspěšně léčení. Za úspěšné byli považováni nemocní, u kterých došlo ke stabilizaci onemocnění nebo zlepšení stavu. Jako zlepšení bylo hodnoceno zlepšení zrakové ostrosti

o 11 a více písmen a zlepšení nebo stabilizace morfoloogických změn. Ostatní byli zařazeni do skupiny neúspěšně léčených.

Obě skupiny byly srovnány ve snaze určit biomarkery významné pro predikci úspěšnosti.

### 5.1.2 SOUBOR NEMOCNÝCH SE SISHL

Od začátku provádění reoferéz bylo ve FN Hradec Králové léčeno reoferézou pro SISHL 41 nemocných. Z toho 8 nemocných bylo léčeno od r. 2008 jako výzkumná sonda. Léčba, panel vyšetření i sběr dat nebyl ještě standardizován, proto u těchto nemocných nemohla být provedena detailní analýza. Od roku 2012 bylo reoferézou léčeno 33 nemocných již v řádném výzkumném protokolu - v prospektivní randomizované studii.

Do studie vstoupilo celkem 110 nemocných s diagnózou SISHL, 4 nemocní byli v průběhu studie vyřazeni (1x spontánní remise, 3x osobní důvody). Zbýlých 106 nemocných zahájilo léčbu podle výzkumného protokolu. Byli sledováni 12 měsíců a soubor mohl být statisticky hodnocen. Všichni nemocní dostávali standardně léčbu kortikosteroidy (250 mg Solumedrolu v infuzi denně po dobu 3 dnů). Pokud došlo po iniciální terapii kortikosteroidy k parciální nebo celkové remisi, tito nemocní již další léčbu nevyžadovali a byli zařazeni do standardní větve (větev „S“ – 54 nemocných, 29 mužů a 25 žen, věkový průměr 53 let), tvořili následně kontrolní soubor. Zbývající nemocní, nereagující na léčbu první linie, pak byli randomizováni k záchranné terapii buď reoferézou (větev „R“ - 33 nemocných, 21 mužů a 12 žen, věkový průměr 58 let), anebo metodou Microwick (větev „M“ - 19 nemocných, 7 mužů a 12 žen, věkový průměr 54 let). Vstupní BMI byl u nemocných průměrně 25,4, medián 23.

I v této skupině jsme se snažili najít biomarkery významné pro predikci úspěšnosti léčby, proto byli opět všichni nemocní, kteří dokončili léčbu reoferézou, rozděleni do 2 skupin. Kriteřiem bylo zlepšení sluchu. Za úspěšné byli považováni nemocní se zlepšením sluchu na 50% premorbidního sluchového prahu nebo více.

## 5.2 PROCEDURA REOFERÉZY

Reoferéza (reohemaferéza), jak již bylo zmíněno výše, je dvojitá, neboli kaskádová metoda filtrace plazmy. Na našem pracovišti jsme použili vlastní modifikaci Borbergovy metody, kde plazma není primárně získávána filtrací ale centrifugací kontinuálním separátorem krevních tělísek a následně prochází speciálním filtrem (Lánská et al. 2014).

### 5.2.1 VLASTNÍ MODIFIKACE PROCEDURY

Pro primární oddělení plazmy jsme použili kontinuální separátor Cobe Spectra, nověji pak Spectra Optia (Terumo BCT, USA). Ve druhém kroku plazma procházela filtrem s definovanou velikostí pór. Používali jsme filtry Evaflux 4A (Kawasumi, Tokyo, Japonsko). Filtr byl řízen přístrojem CF 100 (Infomed, Ženeva, Švýcarsko).

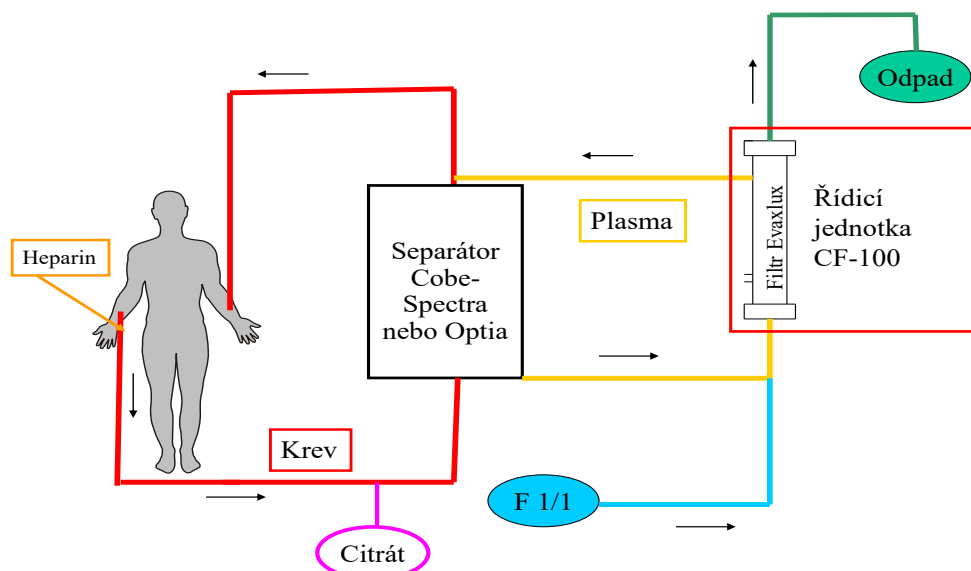
Po průchodu filtrem se ošetřená plazma spolu s krevními buňkami vracela zpět do oběhu nemocného druhým žilním vstupem. Výkon byl kontinuální. Pro výkon byla nutná kontinuální antikoagulace, používali jsme kombinaci antikoagulačního roztoku ACD-A (Baxter, Mnichov, Německo) a úvodního bolusu intravenózně podaného nefrakcionovaného heparinu s úpravou dávky u nemocných trvale užívajících antikoagulační terapii.

U nemocných s dobrým stavem periferních žil bylo možné provádět výkony ambulantně, pomocí dvou periferních venózních vstupů, jinak výkon probíhal za krátké hospitalizace s využitím dvoucestné dialyzační kanyly v centrální žíle. Výkon je schematicky zobrazen na schématu 1.

Pro nemocné s VPMD bylo zvoleno schéma používané ve studii MIRA-1 (Pulido 2002); 8 procedur v 10 týdnech, týdně 2 aferézy s odstupem 2-3 dnů, následovala 14denní

pauza a další série aferéz. Pro nemocné se SISHL jsme zvolili 3 výkony během 6-9 dnů s odstupem 2-3 dnů mezi jednotlivými procedurami.

SCHÉMA 1: SCHÉMA REOFERÉZY



Legenda: popis viz text

### 5.2.2 KLINICKÉ SLEDOVÁNÍ BĚHEM REOFERÉZY, NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Před zahájením léčby reoferézou byl zhodnocen nález specialistů, provedeno komplexní interní vyšetření a posouzen stav periferních žil. Pokud nemocný užíval ACE-inhibitory, byl poučen o nutnosti jejich vysazení na 24 hod. před výkonem. Bezprostředně před zahájením každého výkonu bylo provedeno aktuální upřesnění klinického stavu.

Během aferézy byl nemocný neustále monitorován personálem separátorového centra. Všechny nežádoucí účinky spojené s aferézou byly bedlivě sledovány a zaznamenávány.

### 5.3 LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ

Průkaz laboratorní účinnosti a hledání laboratorního korelátu klinické efektivity vlastní modifikace procedury byly mezi prvotními cíli této práce. Byl sestaven širší panel laboratorních ukazatelů s cílem sledovat dynamiku změn. Cílem bylo najít klinicky významné reologické nebo tzv. speciální ukazatele vhodné pro řízení léčby nebo ke stanovení efektu léčby a prognózy.

Vzhledem k rozdílnosti obou souborů byly obě skupiny nemocných (VPMD a SISHL) hodnoceny zvlášť. K analýzám byly od nemocných odebírány párové vzorky (před a po reoferéze).

U nemocných s VPMD jsme prováděli laboratorní monitorování vždy před a po výkonu, a to na začátku, uprostřed a na konci série reoferéz, posléze byli klinicky sledováni v 6měsíčních intervalech specializovanými oftalmology.

U nemocných se SISHL jsme prováděli odběr vzorků krve před a po prvním výkonu, následně před a po posledním výkonu. Další sledování bylo prováděno specializovaným otorinolaryngologem po jednom měsíci a za rok.

Provedená laboratorní vyšetření lze rozdělit do 3 skupin: 1. skupinu představují vyšetření základních laboratorních parametrů; 2. skupinu tvoří tzv. ukazatele reologické aktivity; 3. skupinu tvoří další vybraná („speciální“) vyšetření.

Ze základních hematologických parametrů bylo sledováno: sedimentace erytrocytů, parametry krevního obrazu a základní koagulační parametry; v biochemickém profilu jsme sledovali základní biochemické parametry (uvedené níže v kapitole o výsledcích a tabulce 4).

Jako reologicky účinné parametry jsme sledovali: viskozitu krve a plazmy, spektrum lipoproteinů (celkový cholesterol, LDL-cholesterol, lipoprotein (a), apolipoprotein B, fibrinogen,  $\alpha$ -2makroglobulin, hladinu imunoglobulinů (třídy IgM).

Během výzkumu byla prováděna další vybraná („speciální“) vyšetření, která by mohla upřesnit sledování chorob, ale také zajistit dosažení nových a unikátních poznatků. Vycházeli jsme z vlastních i literárních zkušeností (Bláha et al. 2004; Borberg and Tauchert 2006; Klingel et al. 2000). V rámci grantu GAUK jsme u části nemocných ze sledovaného souboru prováděli speciální vyšetření k měření aktivity trombocytů a vybraných koagulačních činitelů.

## 5.4 SPECIALIZOVANÁ KLINICKÁ VYŠETŘENÍ

Klinické výsledky léčby byly dlouhodobě sledovány specializovanými oftalmology a otorinolaryngology podle níže uvedených pravidel.

### 5.4.1 OFTALMOLOGICKÁ VYŠETŘENÍ

Všichni nemocní zařazení do léčeného i kontrolního souboru byli komplexně vyšetřeni před zahájením série reoferéz, po 4 a 8 týdnech, poté každých 6 měsíců. Základní oftalmologické vyšetření vždy zahrnovalo hodnocení NKZO (nejlépe korigovaná zraková ostrost) na ETDRS optotypech, retinofotografii v arteficiální mydriáze a optickou koherentní tomografii (OCT).

Ke sledování vývoje měkkých drúz a k hodnocení plochy drúzového odchlípení RPE (DPED) byl nejdříve používán program Reconstruct, postupně byl nahrazen programem Visupac (firma Zeiss, Jena, Německo) umožňujícím objektivní hodnocení plochy DPED v mm<sup>2</sup>. Dále byla provedena fluoroscenční angiografie a elektrofyziologická vyšetření (Rencova et al. 2015).

### 5.4.2 OTORINOLARYNGOLOGICKÁ VYŠETŘENÍ

Diagnostika SISHL se opírala o specializovaná ORL vyšetření, především o tónovou audiometrii. Dále bylo použito hodnocení sluchu dle Fowlera, slovní audiometrie, impedanční audiometrie a sluchové kmenové potenciály (BERA) (Hybasek and Vokurka 2010). Tato vyšetření se prováděla u všech nemocných podstupujících reoferézu před první, po druhé a třetí proceduře.

### 5.4.3 LÉČBA METODOU MICROWICK

U skupiny 19 nemocných se SISHL byla použita léčba metodou MicroWick. Stručný popis metody: za sterilních standardních podmínek byla v místní anestezii přes bubínek k okrouhlému okénku vložena trubička Silersteinova systému MicroWick a pokapána roztokem dexametasonu (4mg/ml). Nemocný byl poučen, aby kapal 4x denně 2 kapky dexametasonu do zevního zvukovodu, a to po dobu jednoho měsíce.

## 5.5 STATISTICKÁ HODNOCENÍ

Data byla shromažďována a analyzována podle standardních pravidel vědecké práce. Kvantitativní data byla testována na normalitu, v případě normálního rozdělení byl pro hodnocení významnosti změn použit t-test, v ostatních případech byly použity neparametrické testy: Mann-Whitneyův a Wilcoxonův test. K testování rozdílů mezi skupinami, byl použit

dvouvýběrový t-test a Mann-Whitneyův test, pro párové rozdíly před a po výkonu pak párový t-test a Wilcoxonův test. Pro porovnání kvalitativních dat jsme použili  $\chi^2$  test. Při korelační analýze byl použit Pearsonův korelační koeficient R a spočtena hodnota p. Za statisticky významnou změnu byla brána smluvní hodnota  $p < 0,05$ . K výzkumu predikce prognózy byla použita diskriminační analýza.

## 6 VLASTNÍ VÝSLEDKY

Bylo provedeno a zhodnoceno celkem 748 reoferéz. Vzhledem k rozdílnosti obou souborů jsme rozdělili i vlastní výsledky do dvou skupin.

### 6.1 SOUBOR NEMOCNÝCH S VPMD

Ve sledovaném souboru 71 nemocných s VPMD bylo provedeno celkem 626 procedur, 551 výkonů v rámci základního plánovaného cyklu a 75 přidavných reoferéz. Léčba byla předčasně ukončena u 4 nemocných (2x špatný stav periferních žil, 1x osobní důvody, 1x samoplátce). Plánovaný cyklus léčby (8 reoferéz během 10 týdnů) byl dokončen u 67 nemocných (94,3 %). V pozdější fázi sledování bylo u 32 nemocných přidáno celkem 75 aferéz, blíže viz kapitola 6.1.3.

U všech nemocných byl použit periferní žilní přístup, výkony byly prováděny ambulantně. Parametry jednotlivých výkonů jsou v tabulce 1.

TABULKA 1: ZÁKLADNÍ PARAMETRY PROCEDUR U NEMOCNÝCH S VPMD

Parametry	Průměr	SD	Medián	IQR	Rozsah (min-max)
<b>Promytý objem plazmy (ml)</b>	3467,7	1027	3431	2666-4114	1702-7207
<b>Promytý objem/objem plazmy nemocného</b>	1,05	0,43	1	0,7-1,4	0,5-1,6
<b>Průtok krve (ml/min)</b>	-	-	-	-	35-70
<b>Množství ACD (ml)</b>	529,9	97,5	528	422-547	331-703
<b>Počet proplachů filtru</b>	0,5	0,97	0	0-1	0-4
<b>Trvání výkonu (min)</b>	161,6	35,5	156,5	138-187	94-271

Legenda: SD = směrodatná odchylka průměru; IQR = interkvartilové rozpětí; min = minimální hodnota; max = maximální hodnota.

Pozn.: U průtoku krve jsou uvedené pouze minimální až maximální hodnoty, protože průtok byl průběžně adaptován – zpočátku obvykle 35 ml/min. s rychlým vzestupem až do maximální možnosti přítokové žíly, což činilo zpravidla 70 ml/min.

#### 6.1.1 HODNOCENÍ VÝSKYTU NEŽÁDOUCÍCH REAKCÍ – VPMD

Z celkového množství 626 procedur u VPMD musely být pouze 2 procedury předčasně ukončeny – jedenkrát došlo k rozvoji bradykininové reakce (nemocný před výkonem užil ACE inhibitor a neinformoval o tom personál) a jedenkrát to bylo způsobeno technickou závadou na separátoru (porucha centrifugy).

Ostatní komplikace vzniklé v průběhu reoferézy, hodnocené jako mírné nebo střední („mild“ nebo „moderate“ dle CTCAE v. 4.03/2009), nevedly k předčasnému ukončení reoferézy. 6x jsme pozorovali problémy s opakovanými vpichy, 2x došlo ke vzniku většího hematomu, 6x se objevila krátkodobá hypotenze s bradykardií, 10x neurovegetativní reakce (slabost, nevolnost), zarudnutí v obličeji při zahájení návratu ošetřené plazmy nemocnému, 2x zvracení. Citrátovou toxicitu jsme zaznamenali pouze 5x - mírné brnění obličeje, konečků prstů.

Celkově jsme v přímé souvislosti s reoferézou pozorovali 24 příhod. (Pozorovanou nutnost opakovaných vpichů a podkožní hematomy, stejně jako jednu poruchu přístroje počítáme mezi technické obtíže). Jde tedy o 3,8 % příhod ze všech provedených reoferéz u VPMD.

### 6.1.2 KLINICKÁ ÚČINNOST LÉČBY VPMD

Ve vyšetřovaném souboru jsme prováděli pravidelné specializované oftalmologické sledování výše uvedených parametrů. Z 67 nemocných s VPMD, kteří ukončili celou sérii 8 procedur, byla klinická účinnost hodnocena u 66 nemocných, jedna nemocná po ukončení léčby nebyla dále sledována. U 52 nemocných (78,8 %) byla léčba hodnocena jako úspěšná, z toho bylo 20 mužů u 32 žen. U 14 nemocných (21,2 %) došlo ke zhoršení VPMD, z toho bylo 9 mužů a 5 žen.

Klinická účinnost reoferézy (NKZO, morfologické změny a funkční změny na sítnici) byla podrobně klinicky vyhodnocena u 65 nemocných s postižením 85 očí. 1 nemocná (samoplátkyně neměla kompletní oftalmologické vyšetření po léčbě. V kontrolním souboru bylo 44 nemocných s postižením 54 očí.

#### 6.1.2.1 Nejlépe korigovaná zraková ostrost (NKZO)

Ve sledované skupině nemocných léčených reoferézou jsme zjistili vstupní NKZO (průměr/medián) 73,6/80 písmen ETDRS optotypových tabulí (rozsah: 10-85 písmen), v průběhu sledování NKZO jen nevýznamně kolísala. Za 5 let sledování dosahovala průměrné/mediánové hodnoty 73,8/80 písmen (15 - 85 písmen) a lišila se od výchozí hodnoty také jen nevýznamně ( $p = 0,73$ ).

V kontrolní skupině nemocných byla průměrná/mediánová vstupní NKZO 71,2/79 písmen ETDRS optotypů (10-85 písmen). Během sledovací doby se zraková ostrost snižovala, do 4 let nevýznamně, poté již statisticky významně ( $p < 0,05$  a  $p < 0,01$ ). Za 5 let poklesla průměrná/mediánová NKZO na 64,8/74 písmen (10-85 písmen), pokles byl významný ( $p=0,031$ ). Rozdíly NKZO mezi oběma skupinami nemocných byly na začátku a až do 4 let sledování jen nevýznamné, od 4 let sledování již statisticky významné ( $p < 0,05$  a  $p < 0,01$ ).

#### 6.1.2.2 Morfologické změny

Ve skupině léčených nemocných jsme hodnotili 85 očí (42x OP; 43x OL). Zlepšení nastalo u 53 očí, bez významných změn zůstalo 16 očí, mírné zhoršení nebo rozvoj nového DPED jsme pozorovali u 10 očí. Významné zhoršení do 3. stadia VPMD jsme diagnostikovali u 6 očí.

V kontrolní skupině 54 očí zlepšení nastalo jen u 4 očí, bez významných změn zůstaly 2 očí. Zhoršení nálezu jsme pozorovali u 28 očí. Významné zhoršení do 3. stadia VPMD jsme diagnostikovali u 20 očí (viz tabulka 2). Rozdíly mezi skupinami byly statisticky významné ( $p < 0,0001$ ).

TABULKA 2: VÝVOJ MORFOLOGICKÝCH ZMĚN VE SKUPINÁCH NEMOCNÝCH S VPMD

Morfologie	Reoferéza (85 očí)	Kontrolní skupina (54 očí)
<b>Zlepšení</b>	<b>62,3 % (53/85)</b>	7,4 % (4/54)
<b>Beze změny</b>	<b>18,8 % (16/85)</b>	3,7 % (2/54)
<b>Mírné zhoršení</b>	11,8 % (10/85)	<b>51,9 % (28/54)</b>
<b>Významné zhoršení</b>	7,1 % (6/85)	<b>37,0 % (20/54)</b>
<b>Vznik CNV</b>	2,4 % (2/85)	<b>20,4 % (11/54)</b>

Legenda: CNV = chorioidální neovaskularizace



### 6.1.2.3 Drúzová ablace retinálního pigmentového epitelu (DPED)

Před léčbou bylo DPED přítomno u 56 očí. Po zahájení léčby do 5 let sledování jsme zaznamenali zmenšení plochy DPED u 45 očí. DPED zůstalo bez významných změn u 5 očí. Zvětšení plochy DPED jsme zjistili u 6 očí. Nově vzniklou DPED jsme zjistili u 2 očí.

V kontrolní skupině bylo DPED u 20 očí. Po zahájení sledování do 5 let jsme zaznamenali zmenšení plochy DPED u 10 očí. DPED zůstalo bez významných změn u 2 očí. Zvětšení plochy DPED jsme zjistili u 8 očí, u 10 očí došlo k rozvoji nové DPED (Viz tabulka 3). Průměrná velikost DPED byla na začátku sledování u nemocných léčených reoferézou  $6,78 \pm 3,79 \text{ mm}^2$ , na konci sledování se zmenšila na  $4,13 \pm 3,84 \text{ mm}^2$  ( $p < 0,001$ ). U nemocných v kontrolní skupině byla průměrná velikost DPED na začátku sledování  $4,09 \pm 3,48 \text{ mm}^2$ , na závěr sledování se zvětšila na  $6,69 \pm 4,2 \text{ mm}^2$  ( $p = 0,001$ ). Rozdíly mezi oběma skupinami jsou významné ve prospěch léčených nemocných na úrovni  $p < 0,001$ .

TABULKA 3: ZMĚNY DPED V ČASE VE SKUPINÁCH NEMOCNÝCH S VPMD

DPED	Reoferéza (56 očí)	Kontrolní skupina (20 očí)
<b>Zmenšení plochy</b>	<b>80,4 % (45/56)</b>	50,0 % (10/20)
<b>Beze změny</b>	8,9 % (5/56)	10,0 % (2/20)
<b>Zvětšení plochy</b>	10,7 % (6/56)	<b>40,0 % (8/20)</b>
<b>Nově vzniklé DPED</b>	3,6 % (2/56)	50,0 % (10/20)

Legenda: DPED = drúzové odchlípení pigmentového epitelu

### 6.1.3 PŘÍDAVNÉ REOFERÉZY (TZV. „BOOSTER“ TERAPIE)

Jak již bylo uvedeno, u 32 nemocných jsme přidali další reoferézy, a to u prvních 8 námi léčených nemocných bylo přidáno celkem 27 reoferéz (medián 3 výkony/nemocného, rozmezí 1 - 7 výkonů), průměrně 12,8 měsíců od ukončení primárního cyklu (rozmezí 3 - 27 měsíců). Předběžné výsledky léčby této pilotní skupiny nás vedly - v souhlase s literaturou (Klingel et al. 2003) - k domněnce, že by část nemocných mohla profitovat z posílení efektu léčby („booster therapy“) po 1,5 – 2,5 letech od základního cyklu. Do výzkumného programu byla proto zařazena přídatná terapie. Tak bylo u 24 nemocných přidáno celkem 48 výkonů (vždy 2 výkony v průběhu 1 týdne), průměrně 19 měsíců (rozsah 5 - 64 měsíců) od ukončení prvního cyklu reoferéz.

Vstupní hodnota NKZO se do 6 měsíců mírně zlepšovala, po 1 roce mírně klesala a stabilizovala se na původní úrovni. Zlepšení morfologického nálezu ve smyslu zmenšení měkkých drúz a DPED jsme pozorovali u 17 očí (85 %), bez významných změn zůstal nález u 2 očí (10 %) a mírné zhoršení s rozvojem atrofie RPE jsme zjistili u 1 oka. K progresi do 3. stadia choroby nedošlo u žádného oka.

### 6.1.4 ZMĚNY LABORATORNÍCH UKAZATELŮ U NEMOCNÝCH S VPMD

Byl vyšetřen panel biochemických, hematologických parametrů i ukazatelů reologické účinnosti na začátku série reoferéz, uprostřed a na konci série, a to jako párové vzorky (před a po proceduře). Celkem bylo analyzováno 201 párů vzorků, pouze u 4 odběrů nebyl proveden odběr všech sledovaných parametrů.

Zhodnocení biochemických parametrů ukázalo jen výkyvy bez klinické významnosti, i pokud byly statisticky významné, většinou se jednalo o diluční změny.

Základní ukazatele krevního obrazu (hemoglobin, hematokrit, leukocyty) ani sedimentace nejsou procedurami klinicky významně ovlivněny, i když statistická významnost byla zjištěna. Opět se může podílet nevelká hemodiluce.

Procedury jsou tedy po stránce ovlivnění krevního obrazu bezpečné, po opakovaných odběrech obvykle nedochází k rozvoji anémie ani závažné trombocytopenie.

Po reoferézách dochází k prodloužení jak protrombinového času, tak zejména APTT, které je způsobené intravenózním podáním heparinu před výkonem. Prodloužení těchto časů bylo pouze laboratorní změnou, u žádného nemocného jsme nepozorovali klinickou odezvu.

Fibrinogen bylo nutné vyšetřovat před a po každé proceduře, protože jeho aktuální vstupní hodnotou se řídilo množství zpracované plazmy, ale také odstup mezi jednotlivými procedurami. Podle aktuální hodnoty fibrinogenu jsme u každé procedury rozhodovali o množství promyté plazmy s cílem nepřiblížit se po výkonu k hodnotám fibrinogenu pod 1 g/l. Byl zjištěn statisticky významný pokles reologicky účinných ukazatelů, což je základním předpokladem úspěšné léčby reoferézou. Výsledky laboratorních ukazatelů jsou v tabulkách 4-6.

TABULKA 4: ZÁKLADNÍ BIOCHEMICKÁ VYŠETŘENÍ U NEMOCNÝCH S VPMD

Ukazatel	N	Před procedurou		Po proceduře		p (Wilcox.test)
		Medián	IQR	Medián	IQR	
<i>Glykémie (mmol/l)</i>	201	5,50	7,8-6,6	6,00	5,5-6,9	<0,0001
<i>Natrium (mmol/l)</i>	201	140,00	139,0-142,0	142,00	140,0-143,0	<0,0001
<i>Kalium (mmol/l)</i>	201	4,00	3,8-4,2	4,20	3,8-4,1	<0,001
<i>Chlorid (mmol/l)</i>	201	104,00	102,0-106,0	106,00	104,0-108,0	0,005
<i>Kreatinin (umol/l)</i>	201	73,00	65,0-85,0	64,00	56,0-77,0	<0,0001
<i>Bilirubin (umol/l)</i>	201	8,00	6,0-10,0	7,00	5,0-8,0	<0,0001
<i>ALT (ukat/l)</i>	201	0,39	0,30-0,47	0,32	0,24-0,38	<0,0001
<i>AST (ukat/l)</i>	201	0,46	0,38-0,52	0,39	0,33-0,45	<0,0001
<i>CK (ukat/l)</i>	200	1,63	1,21-2,20	1,29	0,89-1,72	<0,0001
<i>GMT (ukat/l)</i>	201	0,32	0,23-0,46	0,21	0,15-0,28	<0,0001

Ukazatel	N	Před procedurou		Po proceduře		p (párový t-test)
		Průměr	SD	Průměr	SD	
<i>Calcium (mmol/l)</i>	201	2,24	0,12	2,16	0,22	<0,0001
<i>Fosfor (mmol/l)</i>	198	1,03	0,19	0,91	0,19	<0,0001
<i>Urea (mmol/l)</i>	201	5,52	1,52	5,04	1,42	<0,0001
<i>Kys.močová (umol/l)</i>	198	318,01	89,50	288,60	85,57	<0,0001
<i>Celková bílkovina (g/l)</i>	520	66,23	4,76	50,64	5,40	<0,0001
<i>Albumin (g/l)</i>	520	42,64	2,92	34,83	2,93	<0,0001

Legenda: N= počet vyšetřených vzorků; SD = směrodatná odchylka průměru; IQR = interkvartilové rozpětí; ALT = alaninaminotransferáza; AST = aminoaspartáttransferáza; CK = kreatinfosfokináza; GMT = gamaglutamyltransferáza.

TABULKA 5: PARAMETRY KREVNIHO OBRAZU U NEMOCNÝCH S VPMD

Ukazatel	N	Před procedurou		Po proceduře		p (párový t-test)
		Průměr	SD	Průměr	SD	
<b>Leukocyty (<math>\times 10^9/l</math>)</b>	201	6,35	1,57	7,14	1,89	<0,0001
<b>Hemoglobin (g/l)</b>	201	134,18	13,11	130,11	14,34	<0,0001
<b>Hematokrit (%)</b>	201	39,81	4,22	38,61	4,06	<0,0001
<b>MCV (fl)</b>	201	89,53	6,27	89,66	5,95	0,07
<b>Trombocyty (<math>\times 10^9/l</math>)</b>	201	230,58	49,91	220,91	45,42	<0,0001
<b>MPV (fl)</b>	201	10,42	0,98	10,32	0,88	0,001

Ukazatel	N	Před procedurou		Po proceduře		p (Wilcox.test)
		Medián	IQR	Medián	IQR	
<b>PCT (%)</b>	201	23,90	0,20-0,28	22,00	0,20-0,26	<0,0001
<b>PDW (fl)</b>	201	12,80	11,10-16,10	11,90	10,90-13,60	<0,0001
<b>PT (poměr)</b>	197	1,00	0,95-1,10	1,29	1,20-1,52	<0,0001
<b>APTT</b>	197	1,01	0,97-1,10	1,35	1,29-1,96	<0,0001

Legenda: N= počet vyšetřených vzorků; SD = směrodatná odchylka průměru; IQR = interkvartilové rozpětí; MCV = střední objem erytrocytu; PCT = destičkový hematokrit; PDW = šíře distribuce histogramu destiček podle jejich objemu; MPV =střední objem trombocytu; PT = protrombinový čas; APTT = aktivovaný parciální tromboplastinový čas.

TABULKA 6: REOLOGICKY VÝZNAMNÉ UKAZATELE – VÝSLEDKY U NEMOCNÝCH S VPMD

Ukazatel	N	Před procedurou		Po proceduře		Relat. rozdíl %	Celk. pokles (%)	p (Wilcox. test)
		Medián	IQR	Medián	IQR			
<b>Chol. (mmol/l)</b>	201	4,18	3,51-4,81	1,88	1,57-2,24	-55,02	-58,84	<0,0001
<b>LDL-ch(mmol/l)</b>	201	2,27	1,72-1,89	0,76	0,55-0,99	-66,52	-72,03	<0,0001
<b>Lp(a) (g/l) *</b>	155	0,22	0,08-0,36	0,12	0,08-0,38	- 45,45	-50,00	<0,0001
<b>Lp(a) (mmol/l) *</b>	46	15,50	6,87-56,47	7,35	3,08-23,23	-52,58	-59,33	<0,0001
<b>ApoB (g/l)</b>	201	0,72	0,58-0,85	0,28	0,18-0,32	-61,11	-63,01	<0,0001
<b>Imunogl. M (g/l)</b>	165	0,45	0,32-0,67	0,17	0,11-0,23	-62,22	-68,85	<0,0001
<b>Fibrinogen (g/l)</b>	620	3,10	2,55-3,66	1,19	0,97-1,43	-61,61	-68,25	<0,0001
<b>Visk. P (mPa.s)</b>	201	2,05	1,81-2,20	1,72	1,56-1,94	-16,09	-14,49	<0,0001
<b>Visk. K (mPa.s)</b>	201	6,34	5,44-6,60	5,40	4,77-5,97	-14,82	-16,88	<0,0001

Ukazatel	N	Před procedurou		Po proceduře		Relat. rozdíl %	Celk. pokles (%)	p (párový t-test)
		Průměr	SD	Průměr	SD			
<b><math>\alpha_2</math>-makrogl. (g/l)</b>	66	142,81	44,39	70,36	25,20	-50,73	68,03	<0,0001

Legenda:N = počet vyšetřených vzorků; SD = směrodatná odchylka průměru; IQR = interkvartilové rozpětí; Relat. rozdíl = rozdíl v % mezi mediánem/průměrnou hodnotou před a po proceduře; Celk. pokles = pokles hodnoty mezi mediánem/průměrnou hodnotou před 1. procedurou a po poslední proceduře; Chol = celkový cholesterol; LDL-ch. = LDL cholesterol; Lp(a) = lipoprotein (a); ApoB = apolipoprotein B;  $\alpha_2$ -makrogl. =  $\alpha_2$ -makroglobulin; Imunogl.M = imunoglobulin M; Visk.= viskozita \* = změna jednotek (z g/l na mmol/l).

### 6.1.5 PREDIKCE ÚSPĚŠNOSTI PŘI LÉČBĚ VPMD

Všichni nemocní, kteří dokončili léčbu reoferézou podle stanoveného schématu, byli rozděleni na nemocné klinicky úspěšně léčené (52 nemocných) a na neúspěšné (14 nemocných), výsledky u obou skupin byly srovnány ve snaze určit biomarkery významné pro predikci úspěšnosti. Mezi oběma skupinami nebyl statisticky významný rozdíl ve věku ( $p = 0,317$ ) a pohlaví ( $p = 0,317$ ).

#### 6.1.5.1 Predikce podle reologicky efektivních faktorů

Výsledky ukazují, že hladiny reologicky významných činitelů u obou skupin nemocných se statisticky významně neliší. Z výchozí ani konečné hladiny jednotlivých reologicky významných činitelů se tedy prognóza určit nedá.

Dalším zkoumaným faktorem bylo množství plazmy ošetřené během reoferézy, kde byl již statisticky významný rozdíl o 8,49 % ( $p < 0,001$ ). V tomto případě však pravděpodobně šlo o náhodný jev, daný nejspíše rozdíly v hmotnosti nemocných. Důležitějším parametrem pro srovnání je poměr objemu skutečně promyté plazmy a TBV (totálního objemu cirkulující plazmy), v tomto případě již rozdíl mezi skupinami není statisticky významný. Proto jsme uzavřeli, že ani množství promyté plazmy nemůže být činitelem předurčujícím další prognózu (Viz tabulka 7).

TABULKA 7: REOLOGICKY ÚČINNÉ FAKTORY PŘED A PO REOFERÉZE - VPMD

Ukazatel	Neúspěšní			Úspěšní			p (M-W. test)
	N	Medián	IQR	N	Medián	IQR	
<i>Chol před (mmol/l)</i>	42	3,90	3,18-4,56	156	4,12	3,51-4,81	0,072
<i>Chol po (mmol/l)</i>	42	1,91	1,55-2,21	156	1,91	1,57-2,24	0,352
<i>LDL před (mmol/l)</i>	42	2,04	1,72-2,59	156	2,26	1,72-2,89	0,125
<i>LDL po (mmol/l)</i>	42	0,70	0,56-1,06	156	0,79	1,19-1,63	0,489
<i>Lp(a) před (g/l)</i>	31	0,14	0,07-0,44	124	0,19	0,08-0,36	0,465
<i>Lp(a) po (g/l)</i>	31	0,05	0,03-0,27	124	0,07	0,02-0,15	0,273
<i>ApoB před (g/l)</i>	42	0,68	0,55-0,83	152	0,72	0,58-0,85	0,232
<i>ApoB po (g/l)</i>	42	0,26	0,10-0,31	152	0,26	0,18-0,32	0,373
<i>IgM před (g/l)</i>	32	0,50	0,34-0,63	104	0,44	0,32-0,67	0,971
<i>IgM po (g/l)</i>	32	0,18	0,11-0,24	104	0,17	0,11-0,23	0,928
<i>Fbg před (g/l)</i>	42	3,09	2,67-3,60	156	2,82	2,55-3,60	0,200
<i>Fbg po (g/l)</i>	42	1,24	1,06-1,48	156	1,12	0,97-1,43	0,035
<i>Visk.P před (mPa.s)</i>	36	2,06	1,85-2,24	134	1,96	1,81-2,20	0,053
<i>Visk.P po (mPa.s)</i>	36	1,71	1,59-1,96	134	1,69	1,56-1,94	0,201
<i>Visk.K před (mPa.s)</i>	36	6,10	5,45-6,91	134	5,98	5,44-6,60	0,752
<i>Visk.K po (mPa.s)</i>	36	5,18	4,69-5,80	132	5,33	4,77-5,97	0,427
<i>Promytá plazma(ml)</i>	112	3103,0	2598,5-4002,5	416	3452,5	2665,5-4113,5	<0,001
<i>Poměr promyto/TPV</i>	112	1,00	0,80-1,25	416	1,20	0,80-1,30	0,719

Legenda: N = počet vyšetřených vzorků; IQR = interkvartilové rozpětí; Chol = celkový cholesterol; LDL = LDL-cholesterol; Lp(a) = lipoprotein(a); ApoB = apolipoprotein B; IgM = imunoglobulin M; Fbg = fibrinogen; Visk.P = viskozita plazmy, Visk.K = viskozita krve; TPV = objem plazmy nemocného; M-W. test = Mann-Whitneyův test

### 6.1.5.2 Hodnocení metodou diskriminační analýzy – VPMD

Bylo provedeno další hodnocení, a to metodou diskriminační analýzy. Principem metody je výběr takové skupiny faktorů, které pomocí klasifikační funkce s co největším úspěchem roztřídí zadaný soubor do skupin, v našem případě na léčebně úspěšné a neúspěšné. Použitý software Systat 13 umožňuje z počátečního zadaného souboru faktorů vytržít nevýznamné. K použití této metody jsme zvolili spektrum předpokládaných účinných činitelů - zvolili jsme celé spektrum reologicky účinných vysokomolekulárních proteinů. Jako spektrum dalších, tzv. druhořadých činitelů jsme vybrali některé ukazatele snadno dostupné (albumin, celkovou bílkovinu, hladinu hemoglobinu, počet leukocytů, trombocytů, kreatinin, glykémii).

Systém určil koeficienty dvou klasifikačních funkcí pro každý model (jednu pro úspěšné a druhou pro neúspěšné nemocné), postupně vyřadil nevhodné ukazatele. Tímto způsobem byli klasifikováni všichni nemocní. V závěru program provede konečné vyhodnocení a určí procentuální správnost predikce úspěšné léčby také ve variantě kvadratického modelu. Výsledky závěrečného vyhodnocení programu jsou v tabulce 8.

TABULKA 8: PREDIKCE ÚSPĚŠNOSTI LÉČBY POMOCÍ DISKRIMINAČNÍ ANALÝZY-VPMD

	Predikce odpovědi		% správné predikce	Predikce předpovědi (kvadratický model)		% správné predikce
	Neúspěch	Úspěch		Neúspěch	Úspěch	
<i>neúspěšní nemocní</i>	9	1	90	11	0	100
<i>úspěšní nemocní</i>	8	23	74	6	39	87
<i>Celkem</i>	17	24	78	17	39	89

Legenda: popis viz text

## 6.2 SOUBOR NEMOCNÝCH SE SISHL

Celkem bylo u 41 nemocných se SISHL provedeno 122 reoferéz. U 2 nemocných byla provedena pouze jedna procedura, která ale musela být předčasně ukončena. Plánovaná léčba byla dokončena u 39 nemocných (95,1 %). U 36 z nich byly provedeny 3 reoferézy a u 3 nemocných v prvních letech výzkumu byla přidána 4. reoferéza s cílem navýšení léčebného efektu.

U 35 nemocných byl použit periferní žilní přístup a výkony proběhly ambulantně. U 6 nemocných byla použita dvoucestná kanyla zavedená do podklíčkové žíly. Sledované parametry reoferézy jsou uvedeny v tabulce 9.

TABULKA 9: ZÁKLADNÍ PARAMETRY PROCEDUR U NEMOCNÝCH SE SISHL

Parametry	Průměr	Medián	SD	IQR	Rozsah (min-max)
<i>Promytý objem plazmy (ml)</i>	3242,6	3022	1013,9	2500,0-3575,5	1503-7443
<i>Promytý objem/objem plazmy nemocného</i>	1,04	1	0,23	0,8-1,2	0,6-1,5
<i>Průtok krve (ml/min)</i>	-	-	-	-	35-70
<i>Množství ACD (ml)</i>	515,8	508	94,8	431-529	331-703
<i>Počet proplachů filtru</i>	0,5	0	0,23	0-1	0-3
<i>Trvání výkonu (min)</i>	158,6	153	32,7	124-178	97-254

Legenda: SD = směrodatná odchylka průměru; IQR = interkvartilové rozpětí; min = minimální hodnota; max = maximální hodnota; průtok krve viz tabulka 1.

## 6.2.1 HODNOCENÍ VÝSKYTU NEŽÁDOUCÍCH REAKCÍ – SISHL

Z celkového množství 122 procedur byly pouze 2 procedury předčasně ukončeny - 1x došlo ke kolapsovému stavu ještě před zahájením reoferézy, důvodem byla úzkostná reakce nemocného. U další nemocné byla aferéza předčasně ukončena pro významnou hyperglykémii způsobenou předchozí léčbou kortikosteroidy. U 2 výkonů byly problémy se zavedením periferního přístupu, 2x jsme pozorovali lokální kožní komplikace při zavedeném katéttru (zarudnutí v okolí katéttru bez celkových známek infekce).

Reoferéza byla komplikována dalšími 6 příhodami: 5x krátkodobá nevolnost a 1x hypotenze vyžadující podání fyziologického roztoku. Citrátovou toxicitu mírného stupně jsme pozorovali pouze 1x. Všechny komplikace byly hodnoceny jako mírné nebo střední (CTCAE, verze 4.03/2009).

Celkově jsme v přímé souvislosti s reoferézou pozorovali 8 příhod. (Pozorovanou nutnost opakovaných vpichů a lokální komplikace kolem kanyly počítáme mezi technické obtíže). Jde tedy o 6,6 % příhod ze všech provedených reoferéz u SISHL.

Ve větvi léčby metodou MicroWick bylo u 19 nemocných pozorováno 7 příhod: 5x přetrvávala perforace bubínku 1 rok po léčbě, 2x došlo k progresi do hluchoty. Celkem se vyskytly nežádoucí příhody u 36,8 % nemocných.

## 6.2.2 KLINICKÁ ÚČINNOST LÉČBY SISHL

Ve vyšetřovaném souboru jsme hodnotili účinnost terapie u všech 39 nemocných, kteří dokončili léčbu reoferézou, i následná kontrolní vyšetření. U 26 nemocných (66,7 %) došlo ke zlepšení sluchu o 50 a více %, a to u 11 žen a 15 mužů v průměrném věku 59 let (rozsah: 21 – 79). Ostatních 13 (33,3 %) bylo neúspěšných – 11 mužů a 2 ženy v průměrném věku 53 let (rozsah: 35 – 71 let). Klinicky bylo podrobně hodnoceno 33 nemocných.

### 6.2.2.1 Tónová audiometrie

Při zahájení léčby standardní terapií (skupina S) byly průměrné ztráty na postižených uších 47,22 – 64 dB (medián 45 – 65 dB). Po 1 měsíci od ukončení léčby byly průměrné ztráty sluchu 29,42 – 52 dB, bylo dosaženo signifikantního zlepšení sluchu, po 1. roce od ukončení léčby tento efekt přetrvával.

Při zahájení léčby reoferézou (skupina R) byly průměrné ztráty na postižených uších 66 - 81 dB (medián 70 - 80 dB). Po 1 měsíci od ukončení léčby reoferézou (skupina R) byly průměrné ztráty sluchu 41,61 – 62 dB (medián 45 – 65 dB). Celkem tak bylo dosaženo u nemocných léčených reoferézou (skupina R) zlepšení průměrně o 18 – 25,26 dB. Po 1 roce od ukončení léčby reoferézou byly naměřeny hodnoty sluchového prahu v průměru o max. 6 dB lepší.

Při zahájení léčby systémem MicroWick (skupina M) byly průměrné ztráty na postižených uších 66,21 – 81 dB. Po 1 měsíci od ukončení léčby byly průměrné ztráty sluchu 47 - 73 dB (medián 40 - 75 dB). V průměru dalšího zlepšení sluchu dosaženo nebylo.

### 6.2.2.2 Slovní audiometrie

Výsledky slovní audiometrie vykazují, že u nemocných léčených standardní terapií (skupina S), reoferézou (skupina R) i systémem MicroWick se zlepšilo slovní porozumění 1 měsíc po ukončení léčby o 12 dB (skupina S), o 11,1 dB (skupina R) a 1,3 dB (skupina M). Další zlepšení bylo pozorováno ještě 1 rok po ukončení léčby v léčených skupinách: ve skupině R došlo k celkovému zlepšení o 14,5 dB, ve skupině M o 9,5 dB, ve skupině S se již neměnilo (11 dB).

### 6.2.2.3 Zhodnocení výsledků terapie – shrnutí

Ztráta sluchu se signifikantně zlepšila během léčby Solumedrolem ( $p < 0,001$ ) a u nemocných léčených reoferézou ( $p < 0,001$ ) a zůstala nezměněna během prvního roku, jak ukazuje tabulka 10. Sluch nemocných léčených metodou MicroWick se sice poněkud zlepšil,

ale statisticky nevýznamně ( $p = 0,940$ ) a nebylo pozorováno další zlepšení po dobu jednoho roku ( $p = 0,359$ ). Za 1 měsíc po zahájení sekundární terapie nebyl rozdíl v tíži poruchy sluchu u nemocných léčených metodou reoferézy a MicroWick ( $p=0,682$ ), ačkoliv na začátku léčby byla sluchová ztráta větší ve skupině reoferézy (81 dB oproti 52 ve skupině MicroWick). U nemocných ve skupině reoferézy se tedy během 1. měsíce léčby zlepšil sluch a konečná ztráta na konci roku byla jen 54 dB, kdežto ve skupině MicroWick zůstala ztráta beze změn, stejná za rok, jako byla na začátku léčby i za 1. měsíc.

TABULKA 10: POROVNÁNÍ SLEDOVANÉ ZTRÁTY PODLE FOWLERA (%) BĚHEM SLEDOVÁNÍ

Skupina	Den 0 (dB)		1 měsíc (dB)		P	1 rok (dB)		P
	Medián	IQR	Medián	IQR		Medián	IQR	
<b>Standarní</b>	54	18-87	13	4-50	<0,001	11	4-29	0,224
<b>Reoferéza</b>	81	54-98	54	19-74	<0,001	53	25-78	0,963
<b>Microwick</b>	52	30-92	52	16-83	0,094	77	14-100	0,359

Legenda: popis viz text; IQR = interkvartilové rozpětí

### 6.2.3 ZMĚNY LABORATORNÍCH UKAZATELŮ U NEMOCNÝCH SE SISHL

U nemocných léčených reoferézou jsme na začátku terapie a při jejím ukončení kontrolovali základní biochemické a hematologické parametry, opět jako párové vzorky. Bylo analyzováno 72 párových vzorků, u 5 nemocných některé parametry chyběly. Zhodnocení výsledků ukázalo jen výkyvy bez klinické významnosti. (Podrobnosti jsou v disertační práci.) Prodloužení APTT a protrombinového času je opět způsobeno iniciálním podáním heparinu. Naměřené hodnoty se měnily po procedurách obdobně s hodnotami u souboru nemocných s VPMD. Fibrinogen po procedurách klesal významně (z průměrné hodnoty 3,24 na 1,41 g/l), ale nedošlo k poklesu pod stanovenou minimální hodnotu – 0,7g/l. Výsledky vyšetření reologicky významných faktorů jsou souhrnně uvedeny v tabulce 11 a opět dokládají, že procedury jsou reologicky velmi účinné.

TABULKA 11: REOLOGICKY VÝZNAMNÉ UKAZATELE - VÝSLEDKY U NEMOCNÝCH SE SISHL

Ukazatel	N	Před procedurou		Po proceduře		Relat. rozdíl %	Celk. pokles %	p (Wilcox test)
		Medián	IQR	Medián	IQR			
<b>Celk. ch (mmol/l)</b>	72	4,50	4,07-5,33	2,14	1,88-2,59	- 52,44	-64,27	<0,0001
<b>Lp(a) (g/l) *</b>	32	0,14	0,09-0,25	0,07	0,06-0,19	-50,00	-68,97	<0,0001
<b>Lp(a) (mmol/l) *</b>	16	69,30	12,47-57,64	28,10	7,55-52,35	-60,95	-67,68	<0,0001
<b>ApoB (g/l)</b>	72	0,92	0,77-1,09	0,36	0,30-0,41	- 60,87	-64,25	<0,0001
<b>Visk.K. (mPa.s)</b>	72	6,80	5,63-7,70	5,57	4,86-6,69	-18,08	-21,20	<0,0001

Ukazatel	N	Před procedurou		Po proceduře		Relat. rozdíl %	Celk. pokles %	p (párový t-test)
		Průměr	SD	Průměr	SD			
<b>LDL ch. (mmol/l)</b>	72	2,68	0,94	1,05	0,46	- 60,82	-74,14	<0,0001
<b><math>\alpha</math>2-makrog. (g/l)</b>	48	144,44	42,68	72,72	24,42	-49,65	-50,77	<0,0001
<b>Imunogl. M (g/l)</b>	48	0,64	0,29	0,29	0,24	-62,50	- 72,2	<0,0001
<b>Fibrinogen (g/l)</b>	120	3,24	1,46	1,41	0,84	-56,48	-62,74	<0,0001
<b>Visk. P. (mPa.s)</b>	72	2,15	0,30	1,88	0,25	-12,56	-18,14	<0,0001

Legenda: viz tabulka 7

## 6.2.4 PREDIKCE ÚSPĚŠNOSTI PŘI LÉČBĚ SISHL

Z 39 nemocných, kteří úspěšně ukončili všechny procedury, jsme získali párové vzorky vhodné k další analýze od 33 nemocných. Klinicky úspěšných se zlepšením sluchu o 50 a více % bylo 24 nemocných, ostatních 9 bylo neúspěšných. Mezi oběma skupinami (nemocní léčení úspěšně a neúspěšně) nebyl statisticky významný rozdíl ve věku ( $p = 0,318$ ) a v pohlaví ( $p = 0,240$ ).

### 6.2.4.1 Predikce podle reologicky efektivních faktorů

Pomocí základních statistických metod jsme provedli srovnání hladin reologicky účinných faktorů u skupiny klinicky úspěšných nemocných oproti neúspěšným. Analyzovány byly opět párové vzorky odebrané nemocným na začátku a na konci série reoferéz, vždy před a po reoferéze.

Výsledky srovnání jsou analogické se skupinami u VPMD a ukazují, že hladiny reologicky významných činitelů ani množství promyté plazmy se u skupiny úspěšných nemocných a neúspěšných statisticky významně neliší. Z výchozí hladiny reologicky významných činitelů nebo z množství ošetřené plazmy se tedy opět prognóza určit nedá.

### 6.2.4.2 Hodnocení metodou diskriminační analýzy – SISHL

Bylo provedeno další hodnocení, a to metodou diskriminační analýzy obdobně jako u nemocných VPMD.

Předně jsme vyhodnotili pouze reologicky účinné faktory. Systém určil klasifikační funkce, koeficienty příslušných lineárních klasifikačních funkcí použitých ke klasifikaci, opět postupně vyřadil nevhodné ukazatele. V závěru program provedl konečné vyhodnocení a určil procentuální správnost predikce úspěšné léčby, opět byl použit také kvadratický model. Výsledky predikce úspěšnosti jsou uvedené v tabulce 12.

TABULKA 12: PREDIKCE ÚSPĚŠNOSTI LÉČBY POMOCÍ DISKRIMINAČNÍ ANALÝZY – SISHL

	Predikce odpovědi		% správné Predikce	Predikce předpovědi (kvadratický model)		% správné predikce
	Neúspěch	Úspěch		Neúspěch	Úspěch	
<i>Neúspěšní nemocní</i>	8	1	89	9	0	100
<i>Úspěšní nemocní</i>	5	16	76	3	18	86
<i>Celkem</i>	13	17	80	12	18	90

Legenda: popis viz text

## 7 DISKUZE

Reohemoterapie zaznamenala v posledních desetiletích významný pokrok a je v současné době vhodnou léčebnou metodou i u poruch mikrocirkulace, kde dosud úspěšná léčba nebyla možná.

### 7.1 POZNÁMKA K VÝVOJI PROBLEMATIKY VE SVĚTĚ A U NÁS

Klinická implementace reoterapie nebyla ve světě ani na našem pracovišti jednoduchá. K rozvoji reologie mohlo dojít až po vývoji přístrojů k extrakorporální hemaferéze, schopných účinné separace krevních elementů od plazmy. Se zpožděním pouhých deseti let začaly být tyto techniky rozvíjeny i na pracovišti II. interní kliniky v Hradci Králové (Blaha et al. 1984). S rozvojem selektivnějších technologií došlo také k významnému rozšíření indikačního spektra využití reoterapie k léčbě onemocnění podmíněných reologickou poruchou v mikrocirkulaci.

Výsledky snah o uplatnění reoterapie u některých, zejména cévních chorob, které se podle prvních zpráv jevíly efektivní, později nebyly potvrzeny (Bláha et al. 2008b; Valbonesi



et al. 2005). S narůstajícím počtem zkušeností se okruh využití reologie ovlivňujících technik upřesnil, zúžil a vymezil.

Naše pracoviště se rozvíjelo s využitím zkušeností Deutsche Hemapheresis Zentrum, Kolín nad Rýnem. Šéf centra, prof. Borberg, publikoval v roce 2006 na základě zkušeností s diferenční separační technikou významné závěry: kombinace centrifugace se sekundární filtrace (Reohemapheresis) je nejúčinnější a ekonomicky přijatelný přístup. Limitací výměnné plazmaferézy pro reoterapii je nízká specifita a riziko přenosu infekce; reologický efekt heparinové precipitace není významný. Dvojitou filtraci považoval za nejdražší alternativu s nižší separační efektivitou. Za nejpřijatelnější postup označil centrifugaci s následnou filtrací s použitím sekundárních filtrů (např. Evaflux). Podstatou je odstranění definovaného spektra vysokomolekulárních látek, okamžitá efektivita, relativně dlouhotrvající efekt zdokumentovaný laboratorním i reologickým měřením i klinickými výsledky (Borberg 2006; Borberg and Tauchert 2006). Z poznatků těchto autorů jsme vycházeli.

Na základě vlastních prvních příznivých poznatků o reohemaféze i výsledků výše uvedených a dalších prací jsme se rozhodli zavést vlastní modifikaci Borbergovy metody reohemafézy, nazývanou buď originálním názvem „reohemaféza“ (se svolením autorů), nebo „reoféza“. Bylo k dispozici i potřebné technické vybavení a brzy byly získány i první zkušenosti s technikou kombinace centrifugace a následné filtrace - filtry Evaflux jsme již od roku 2003 používali v léčbě familiární hypercholesterolemie (Blaha 2003). Na pracovišti byl prověřován význam reofézy u diabetické nohy (Blaha et al. 2008a), ale v dalších letech se soustředil náš výzkum na léčbu VPMD a SISHL.

## 7.2 HODNOCENÍ LÉČBY VPMD REOFÉZOU

Jedinou léčebnou metodou současnosti, u které práce některých autorů (včetně prací naší skupiny) prokazují, že může zabránit přechodu suché formy VPMD do devastující vlhké formy a vést ke stabilizaci nebo i zlepšení zrakových funkcí, představuje reoféza (Rencova et al. 2013; Schwartz et al. 2016). Série léčebných pulzů vede k redukci bariéry difuze z Bruchovy membrány a normalizuje metabolickou výměnu mezi pigmentovým epitelem sítnice a choriokapilaris. Zlepší výživu buněk RPE a neuroepitelu. Snížení ischemie snižuje produkci VEGF (vascular endothelial growth factor) buňkami RPE. Úprava poměrů na molekulární úrovni a aktivace funkčních rezerv sítnice může zabránit rozvoji procesu vedoucího ke ztrátě zraku. Předpokládá se i zlepšení průtoku krve cévnatkou, který je u suché formy VPMD výrazně alterován (Nowak et al. 2005). Je prokázána nižší viskozita plazmy i celé krve a snížená agregace erytrocytů (Klingel et al. 2003).

Bylo publikováno několik řízených studií, které prokazují účinnost reofézy u suché formy VPMD, jak se konstatuje v posledních doporučeních Americké společnosti pro hemaferézu (ASFA) (Schwartz et al. 2016). Do roku 2016 byly publikovány kazuistiky nebo série nemocných, dvě kontrolované studie a osm randomizovaných kontrolovaných prací (Schwartz et al. 2013), které svědčí o úspěchu reofézy u suché formy VPMD. Reofézou samozřejmě nelze VPMD vyléčit, ale uvedené práce svědčí o možnosti zadržet její progresi, nebo dokonce zlepšit stav nemocných na dlouhou časovou periodu.

Léčbu VPMD reofézou jsme zahájili r. 2006 jako první v České republice s podporou grantu IGA MZČR NR/9118-3. Klíčové části reofézy byly patentovány (Úřad pro ochranu průmyslového vlastnictví, patent č. 301836). V našem výzkumu jsme prokázali pozitivní změny anatomických (zmenšení plochy měkkých drúz, DPED), funkčních (příznivé ovlivnění zrakové ostrosti, pozitivní změny na mfERG) i humorálních ukazatelů. Aktivita VPMD může být stabilizována, a to i na několik let (Rencova et al. 2015).

Pokud jde o náš soubor nemocných s VPMD, lze shrnout, že léčba reofézou byla úspěšná u 78,2 % nemocných, kdy došlo ke stabilizaci nebo zlepšení VPMD. Rozdíly zrakové ostrosti mezi skupinami léčených nemocných a kontrolní skupinou byly od 4 let sledování

statisticky významné ve prospěch nemocných léčených reoferézou ( $p < 0,01$ ). U souboru námi léčených nemocných bylo také dosaženo zlepšení morfologických změn na sítnici ve významně vyšším počtu nežli u kontrol. Jak ukazuje tabulka 2 výše, bylo to v 62,3 % případů, kdežto u kontrol jen v 7,4 %. Během procedur nedošlo ke klinicky významným změnám základních biochemických a hematologických parametrů. Výsledky vyšetření reologicky významných faktorů dokládají, že procedury jsou reologicky velmi účinné, dochází k více než 50% poklesu reologicky efektivních parametrů, což je základním předpokladem zvýšení průtoku v mikrocirkulaci.

### 7.2.1 MOŽNOSTI PREDIKCE ÚSPĚŠNÉ LÉČBY VPMD

Naše pokusy o predikci úspěšnosti terapie VPMD pomocí jednotlivých faktorů významných pro reologické poměry nebyly úspěšné. Pomocí jednotlivých ukazatelů nebylo možno predikovat výsledek,

Použití vybrané skupiny ukazatelů a vhodné (citlivější) metodiky však je nadějně. Diskriminační analýza ukázala, že její výsledky dávají naději na předpověď prognózy nemocného, zejména když se využije k hodnocení nejen paleta tzv. reologicky efektivních faktorů, ale i ostatní parametry. Některé z vyzkoušených variant diskriminační analýzy nabízejí již zajímavé výsledky, kdy předpověď správného výsledku dosahuje požadované tři čtvrtiny případů nebo se blíží 100 %. Pro VPMD bude třeba určit, která varianta diskriminační analýzy, nabízená softwarem Systat, bude nejvíce odpovídat skutečnosti. Ukázali jsme, že výsledky jednotlivých variant se liší. To bude předmětem našeho dalšího výzkumu – k tomu je třeba především rozšířit skupinu nemocných, aby byly možné přesnější závěry.

### 7.2.2 SOUHRN K LÉČBĚ VPMD REOFERÉZOU

Na základě našich výsledků lze uzavřít, že reoferéza je možností, jak ovlivnit osud nemocných se suchou formou VPMD, kteří jsou v nebezpečí progresu. Je to účinná a bezpečná léčebná metoda. Tato léčebná modalita je již zakotvena i v celosvětově uznávaných doporučeních ASFA jako metoda první volby (Schwartz et al. 2016), k čemuž zřejmě přispěly i naše výsledky – naše dvě práce byly přímo citovány v těchto doporučeních jako poslední randomizované studie (Blaha et al. 2013; Rencova, et al. 2013).

## 7.3 HODNOCENÍ LÉČBY SISHL REOFERÉZOU

Léčba SISHL není dosud dořešena. Standardní léčba kortikoidy nemá uspokojivé výsledky u všech nemocných. U neúspěšných nemocných jsme se proto snažili využít reoterapii. Reoferéza (double plasma filtration) jako alternativa konvenční empirické terapie je doporučována několika výzkumnými skupinami, jak bylo uvedeno výše (Bianchin et al. 2010; Klingel et al. 2010; Mosges et al. 2009; Ullrich et al. 2004). Metodika provádění aferézy však není jednotná a soubory léčených nemocných dosud nejsou dostatečně velké k definitivním závěrům.

U nemocných, kteří nereagovali uspokojivě na standardní léčbu steroidy, jsme použili reoferézu, a bylo dosaženo příznivého efektu: ve skupině R našich nemocných (nemocní léčení reoferézou) byli nemocní s horšími vstupními parametry tónové audiometrie nežli byli nemocní ve skupině S (léčení steroidem) - 81 dB sluchové ztráty ( $p < 0,001$ ). Přesto bylo docíleno významného zlepšení ( $p < 0,001$ ). Reoferéza má příznivý terapeutický účinek i po neúspěšné konvenční terapii a pozdějším zahájení léčby. Tyto výsledky byly zjevné na našem pracovišti již z pilotní studie (Dršata et al. 2014).

### 7.3.1 MOŽNOSTI PREDIKCE ÚSPĚŠNÉ LÉČBY SISHL

O možnosti předpovědět účinnost nebo neúčinnost léčby SISHL reoferézou platí v zásadě totéž, co bylo uvedeno výše v kapitole 7.2.1. při hodnocení této možnosti u nemocných s VPMD. Využití jednotlivých ukazatelů, považovaných za reologicky účinné, nepřineslo pozitivní výsledky. Daleko nadějnější byly možnosti diskriminační analýzy, ale i tyto výsledky jsou jen předběžné. Je třeba rozšířit sestavu a vyhodnotit různé varianty možných hodnocení, aby bylo možno vyslovit definitivní závěry.

### 7.3.2 SOUHRN K LÉČBĚ SISHL

Lze uzavřít, že reoferéza se ukázala úspěšnou metodou záchranné terapie SISHL v případech, kdy standardní terapie kortikoidem byla neúspěšná, ke zlepšení sluchu došlo u 66,7 % nemocných. Reoferéza, ve vlastní patentované modifikaci, byla potvrzena jako bezpečná metoda pro léčbu SISHL, technicky srovnatelně proveditelná jako u jiných indikací reoferéz. Léčba reoferézou prokázala výrazně menší frekvenci i závažnost nežádoucích reakcí než srovnávací záchranná léčba systémem MicroWick.

## 7.4 NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY LÉČBY REOFERÉZOU – ZHODNOCENÍ

Celkem se při léčbě reoferézou u celého souboru při 748 procedurách vyskytlo 32 nežádoucích reakcí, což tvoří 4,3 %, což je lehce pod úrovní celkového počtu nežádoucích příhod ve světovém WAA registru (5,8%).

Z našich výsledků lze uzavřít, že reoferéza je při léčbě VPMD i SISHL bezpečná metoda, která v rukou zkušeného týmu při použití moderní techniky vede jen k řídkým a nezávažným nežádoucím reakcím.

## 7.5 EKONOMICKÁ PROBLEMATIKA LÉČBY

Reoferéza v léčbě VPMD, stejně jako SISHL, je relativně nová léčebná metoda. V našem výzkumu bylo provedení výkonů a zajištění potřebného zdravotního materiálů hrazeno v rámci výzkumných záměrů nebo rozvojových projektů FN. Výkon reoferézy při VPMD a SISHL není v České republice hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění, i když v současné době vyvíjí pracovní skupina České oftalmologické společnosti snahu o širší uplatnění léčby reoferézou u VPMD a její hrazení z prostředků veřejného zdravotnictví.

Z provedených ekonomických kalkulací vyplývá, že nejde o levné výkony. Jestliže však zvážíme náklady, které vyplynou pro zdravotnictví z ošetřování například progresse VPMD do praktické slepoty, je vidět, že zábrana progresse VPMD je ekonomicky daleko výhodnější. Ošetřování takového nemocného je zhruba třikrát dražší nežli léčba reoferézou, což bylo vykalkulováno v Německu (Klingel et al. 2000), a souhlasí i u nás. Ošetřování nemocného s praktickou slepotou, ale také léčba nemocného s vlhkou formou anti-VEGF preparáty je poměrně náročná. Podle Studničky et al., kteří vykalkulovali tuto léčbu, je to ročně v podmínkách rutinní praxe v ČR v případě použití pegaptamibu 5 467,63 Euro na jednoho nemocného a v případě použití ranibizumabu je to méně – 1220,16 Euro (Studnicka et al. 2013b).

Reoferéza je náročná léčebná metoda, která vyžaduje speciální a náročné přístroje i zkušený a zaškolený personál, ale v případě ohrožení progresí suché formy VPMD není dosud jiná léčba, jež by byla ekonomicky výhodnější.

## 8 ZÁVĚRY

Cíle výzkumu byly beze zbytku splněny, byly získány další poznatky mimo původní záměr. Byla prezentována sestava 112 nemocných, u kterých bylo provedeno celkem 748 léčebných výkonů (reoferez). Ve srovnání s dosud publikovanými daty se jedná o jeden z největších souborů. Unikátní je také doba sledování nemocných, 43 nemocných s VPMD je sledováno více než 5 let. Souhrn výsledků je uveden níže.

### 8.1 VLASTNÍ MODIFIKACE METODIKY REOFERÉZY A JEJÍ OPTIMALIZACE

Vlastní modifikace metodiky reoferézy se plně osvědčila, technické parametry procedury (žilní přístupy, antikoagulace, množství promyté plazmy, frekvence procedur) byly nastaveny, optimalizovány na naše podmínky a odzkoušeny. Výše uvedený typ antikoagulace pomocí ACD-A a heparinu vyhovuje. Procedury jsou reologicky významně účinné při promytí jednoho objemu celkového množství cirkulující plazmy. Průměrné množství použitého roztoku ACD-A (515,8 ml) nepřesáhlo nebezpečné limity, čas výkonu byl pro absolutní většinu nemocných plně vyhovující. Procedura je technicky dobře proveditelná, vyžaduje však odpovídající technické vybavení a zkušený tým.

### 8.2 EFEKTIVITA PROCEDUR - UKAZATELE ÚČINNOSTI LÉČBY

Byl prokázán významný pokles reologicky účinných faktorů po procedurách (což svědčí o dobré reologické efektivitě procedur), dále pokles vybraných ukazatelů aktivace endotelu.

### 8.3 PREDIKCE ÚSPĚŠNOSTI TERAPIE

Byl zhodnocen význam řady ukazatelů, sledovaných při výzkumu. Nepodařilo se určit jednotlivé biomarkery významné pro predikci úspěšnosti, ale metoda diskriminační analýzy skupiny reologicky významných i dalších ukazatelů tuto možnost ukazuje.

### 8.4 BEZPEČNOST REOFERÉZY

Procedury jsou relativně velmi bezpečné. Od získání mezinárodního registračního kódu WAA (World Apheresis Association) roku 2008 jsou pravidelně registrovány aferetické výkony ve světovém centru registrací hemaferéz, autorka se podílí na publikacích registru. Nežádoucích příhod bylo pouze 4,3 % a byly jen „mild“ nebo „moderate“ dle CTCAE v. 4.03/2009. Výskyt nežádoucích příhod je lehce pod úrovní celkového počtu nežádoucích příhod ve WAA registru (5,8 %).

### 8.5 EKONOMICKÁ STRÁNKA PROVOZU

Byly konkrétně vyčísleny a zhodnoceny náklady na léčbu v našich podmínkách. Jde o ekonomicky náročnou léčbu, avšak zábrana progresu slepoty nebo hluchoty reoferezou je i po ekonomické stránce podstatně výhodnější.

### 8.6 KLINICKÁ ÚČINNOST REOFERÉZ

Byla prokázána klinická účinnost léčby u suché formy VPMD u nemocných oproti kontrolám (hodnocením zrakové ostrosti, anatomických změn na sítnici i funkčních změn na elektroretinografii). Bylo prokázáno, že reoferéza může zlepšit sluch oproti kontrolám u nemocných SISHL, kde standardní léčba nebyla efektivní.

## 8.7 DALŠÍ MĚR VÝZKUMU

Byl určen *další směr výzkumu* a zahájeno provádění základních výzkumných sond:

- a) ke zjištění významu přídavné terapie (tzv. booster therapy) u nemocných s VPMD ohrožených další progresí choroby,
- b) k ověření změn aktivity komplementu při léčbě reoferézou,
- c) k prověření významu změn PCSK9 u nemocných s VPMD při léčbě reoferézou,
- d) k prověření proveditelnosti a účinnosti reoferézy u AUVP (akutní unilaterální vestibulopatie).

## 8.8 HODNOCENÍ PRACOVNÍCH HYPOTÉZ

Pracovní hypotézy byly zhodnoceny takto:

**Ad 1.)** Prokázali jsme platnost hypotézy, že reoferéza zlepšuje průběh VPMD. Po léčbě reoferézou u 78,2% nemocných s VPMD dochází ke zlepšení nebo stabilizaci příznaků VPMD

**Ad 2.)** Léčba reoferézou u nemocných se SISHL nereagujících na standardní léčbu kortikoidy vedla u 66,7 % ke zlepšení sluchu o 50 a více %.

**Ad 3.)** Prokázali jsme, že léčba reoferézou je bezpečná a dobře tolerovaná, výskyt komplikací je minimální (4,3%). Nesetkali jsme se se závažnými komplikacemi a u většiny nemocných (94,6%) bylo možné dodržet plánovanou sérii procedur.

## 9 SEZNAM ILUSTRACÍ

### 9.1 SCHÉMATA

SCHÉMA 1: SCHÉMA REOFERÉZY .....	13
----------------------------------	----

### TABULKY

TABULKA 1: ZÁKLADNÍ PARAMETRY PROCEDUR U NEMOCNÝCH S VPMD.....	15
TABULKA 2: VÝVOJ MORFOLOGICKÝCH ZMĚN VE SKUPINÁCH NEMOCNÝCH S VPMD .....	16
TABULKA 3: ZMĚNY DPED V ČASE VE SKUPINÁCH NEMOCNÝCH S VPMD.....	17
TABULKA 4: ZÁKLADNÍ BIOCHEMICKÁ VYŠETŘENÍ U NEMOCNÝCH S VPMD .....	18
TABULKA 5: PARAMETRY KREVNIHO OBRAZU U NEMOCNÝCH S VPMD .....	19
TABULKA 6: REOLOGICKY VÝZNAMNÉ UKAZATELE – VÝSLEDKY U NEMOCNÝCH S VPMD .....	19
TABULKA 7: REOLOGICKY ÚČINNÉ FAKTORY PŘED A PO REOFERÉZE - VPMD.....	20
TABULKA 8: PREDIKCE ÚSPĚŠNOSTI LÉČBY POMOCÍ DISKRIMINAČNÍ ANALÝZY-VPMD .....	21
TABULKA 9: ZÁKLADNÍ PARAMETRY PROCEDUR U NEMOCNÝCH SE SISHL .....	21
TABULKA 10: POROVNÁNÍ SLEDOVANÉ ZTRÁTY PODLE FOWLERA (%) BĚHEM SLEDOVÁNÍ .....	23
TABULKA 11: REOLOGICKY VÝZNAMNÉ UKAZATELE - VÝSLEDKY U NEMOCNÝCH SE SISHL ...	23
TABULKA 12: PREDIKCE ÚSPĚŠNOSTI LÉČBY POMOCÍ DISKRIMINAČNÍ ANALÝZY – SISHL.....	24

## 10 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

AGE-RELATED EYE DISEASE STUDY 2 RESEARCH GROUP. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *Jama*, May 15 2013, 309(19), 2005-2015.

BASKURT, O. K. AND H. J. MEISELMAN Blood rheology and hemodynamics. *Semin Thromb Hemost*, Oct 2003, 29(5), 435-450.

BIANCHIN, G., G. RUSSI, N. ROMANO AND P. FIORAVANTI Treatment with HELP-apheresis in patients suffering from sudden sensorineural hearing loss: a prospective, randomized, controlled study. *Laryngoscope*, Apr 2010, 120(4), 800-807.

BLAHA, M. Extracorporeal LDL-cholesterol elimination in the treatment of severe familial hypercholesterolemia. *Acta Medica (Hradec Kralove)*, 2003, 46(1), 3-7.

BLAHA, M., J. MARTINKOVA, M. LANSKA, S. FILIP, et al. Plasma filtration for the controlled removal of liposomal therapeutics - From the apheretic site of view. *Atheroscler Suppl*, Nov 2017, 30, 286-293.

BLAHA, M., J. PTAK, J. CAP, V. CEEOVA, et al. WAA apheresis registry in the Czech Republic: two centers experience. *Transfus Apher Sci*, Aug 2009, 41(1), 27-31.

BLAHA, M., E. RENCOVA, H. LANGROVA, J. STUDNICKA, et al. Rheohaemapheresis in the treatment of nonvascular age-related macular degeneration. *Atheroscler Suppl*, Jan 2013, 14(1), 179-184.

BLÁHA, M., E. RENCOVÁ, R. MALÝ, J. DRŠATA, et al. Léčba hemorheoferézou (současný stav a vlastní zkušenosti). *Aktuality z nefrologie*, 2008, 14.

BORBERG, H., R. BRUNNER, M. TAUCHERT AND R. WIDDER The current state of extracorporeal haemorheotherapy: from haemodilution via cascadefiltration to rheohaemapheresis. *Transfus Apher Sci*, Feb 2001, 24(1), 57-64.

BORBERG, H. AND M. TAUCHERT Rheohaemapheresis of ophthalmological diseases and diseases of the microcirculation. *Transfus Apher Sci*, Feb 2006, 34(1), 41-49.

BROUGHTON, S. S., W. E. MEYERHOFF AND S. B. COHEN Immune-mediated inner ear disease: 10-year experience. *Semin Arthritis Rheum*, Oct 2004, 34(2), 544-548.

BRUNNER, R., R. A. WIDDER, P. WALTER, H. BORBERG, et al. Change in hemorrheological and biochemical parameters following membrane differential filtration. *Int J Artif Organs*, Dec 1995, 18(12), 794-798.

BUSCHINI, E., A. M. FEA, C. A. LAVIA, M. NASSISI, et al. Recent developments in the management of dry age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol.* 9, 563-574, 2015

DRŠATA, J., M. BLAHA, V. CHROBOK AND M. LÁNSKÁ Léčba percepční ztráty sluchu rheohemaferézou – první zkušenosti. *Otorinolaryngologie*, 2014, 63(3), 163-169.

HYBASEK, I. AND J. VOKURKA. Vyšetření sluchového ústrojí. *eOtolaryngologie*. Poslední aktualizace 13. 2. 2018 [cit. 2018-05-14]. 2010. Available from Internet:<<http://www.eorl.cz/kniha/03-ORL-VYSETROVACI-METODY.pdf>>

KLINGEL, R., C. FASSBENDER, T. FASSBENDER, B. ERDTRACHT, et al. Rheopheresis: rheologic, functional, and structural aspects. *Ther Apher*, Oct 2000, 4(5), 348-357.

KLINGEL, R., A. HEIBGES, S. UYGUN-KIEHNE, C. FASSBENDER, et al. Rheopheresis for sudden sensorineural hearing loss. *Atheroscler Suppl.*, 2009, 10(5), 102-106

KLINGEL, R., C. FASSBENDER, A. HEIBGES, F. KOCH, et al. RheoNet registry analysis of rheopheresis for microcirculatory disorders with a focus on age-related macular degeneration. *Ther Apher Dial*, Jun 2010, 14(3), 276-286.

KOSS, M. J., P. KURZ, T. TSOBANELIS, W. LEHMACHER, et al. Prospective, randomized, controlled clinical study evaluating the efficacy of Rheopheresis for dry age-related macular degeneration. Dry AMD treatment with Rheopheresis Trial-ART. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, Oct 2009, 247(10), 1297-1306.

LÁNSKÁ, M., M. BLÁHA AND P. ŽÁK Extrakorporální eliminace cholesterolu u familiární hypercholesterolemie – srovnání dvou metod. *Transfúze a hematologie dnes.*, 2014, 20, 67 - 75.

LAWRENCE, R. AND R. THEVASAGAYAM Controversies in the management of sudden sensorineural hearing loss: an evidence-based review. *Clin Otolaryngol*, Jun 2015, 40(3), 176-182.

LEUNG, E. AND G. LANDA Update on current and future novel therapies for dry age-related macular degeneration. *Expert Rev Clin Pharmacol*, Sep 2013, 6(5), 565-579.

MOSGES, R., J. KOBERLEIN, A. HEIBGES, B. ERDTRACHT, et al. Rheopheresis for idiopathic sudden hearing loss: results from a large prospective, multicenter, randomized, controlled clinical trial. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, Jul 2009, 266(7), 943-953.

NOWAK, I., W. GAJEWICZ, L. STEFANCZYK AND W. OMULECKI [Color Doppler imaging of the retrobulbar circulation in non-exudative and exudative age-related macular degeneration]. *Klin Oczna*, 2005, 107(1-3), 63-67.

OTTO, J. Rheohaemapheresis. *Transfus Apher Sci*, Oct 2010, 43(2), 217-222.

PENIDO, N. O., O. L. CRUZ, A. ZANONI AND D. P. INOUE Classification and hearing evolution of patients with sudden sensorineural hearing loss. *Braz J Med Biol Res*, Aug 2009, 42(8), 712-716.

PULIDO, J. S., J. L. WINTERS AND D. BOYER Preliminary analysis of the final multicenter investigation of rheopheresis for age related macular degeneration (AMD) trial (MIRA-1) results. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 2006, 104, 221-231.

RENCOVA, E., M. BLAHA, M. BLAZEK, V. BLAHA, et al. [Influence of haemorheopheresis in the dry form of the age related macular degeneration]. *Cesk Slov Oftalmol*, Apr 2009, 65(2), 43-48.

RENCOVA, E., M. BLAHA, J. STUDNICKA, V. BLAHA, et al. Reduction in the drusenoid retinal pigment epithelium detachment area in the dry form of age-related macular degeneration 2.5 years after rheohemapheresis. *Acta Ophthalmol*, Aug 2013, 91(5), e406-408.

RENCOVA, E., M. BLAHA, J. STUDNICKA, V. BLAHA, et al. Preservation of the Photoreceptor Inner/Outer Segment Junction in Dry Age-Related Macular Degeneration Treated by Rheopheresis. *J Ophthalmol*, 2015 2015.

SCHUFF-WERNER, P., S. FENGER a P. KOHLSCHEIN. Role of lipid apheresis in changing times. *Clin Res Cardiol Suppl.* 7, 7-14, 2012

SCHWARTZ, J., A. PADMANABHAN, N. AQUI, R. A. BALOGUN, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *J Clin Apher*, Jun 2016, 31(3), 149-162.

STEGMAYR, B., M. MORTZELL HENRIKSSON, E. NEWMAN, V. WITT, et al. Distribution of indications and procedures within the framework of centers participating in the WAA apheresis registry. *Transfus Apher Sci*, Feb 2017, 56(1), 71-74.

STEW, B. T., S. J. FISHPOOL AND H. WILLIAMS Sudden sensorineural hearing loss. *Br J Hosp Med (Lond)*, Feb 2012, 73(2), 86-89.

STUDNICKA, J., E. RENCOVA, M. BLAHA, P. ROZSIVAL, et al. Long-term outcomes of rheohaemapheresis in the treatment of dry form of age-related macular degeneration. *J Ophthalmol*, 2013, 2013, 135798.

SUCKFULL, M. Fibrinogen and LDL apheresis in treatment of sudden hearing loss: a randomised multicentre trial. *Lancet*, Dec 7 2002, 360(9348), 1811-1817.

TOKSVANG, L. N. AND R. M. BERG Using a classic paper by Robin Fahraeus and Torsten Lindqvist to teach basic hemorheology. *Adv Physiol Educ*, Jun 2013, 37(2), 129-133.

ULLRICH, H., T. KLEINJUNG, T. STEFFENS, P. JACOB, et al. Improved treatment of sudden hearing loss by specific fibrinogen aphaeresis. *J Clin Apher*, 2004, 19(2), 71-78.

UYGUN-KIEHNE, S., R. STRAUBE, A. HEIBGES, R. KLINGEL, et al. [Rheopheresis for recurrent sudden hearing loss : therapeutic options for patients refractory to infusion therapy]. *Hno*, May 2010, 58(5), 445-451.

WINTERS, J. *Therapeutic apheresis: a physician handbook*. Edtion ed.: AABB, 8101 Glenbrook Road, Bethesda, Maryland 20814-2749, 2008. 245 p. ISBN 978-1-56395-271-5.

WINTERS, J. L. Low-density lipoprotein apheresis: principles and indications. *Semin Dial*, Mar-Apr 2012, 25(2), 145-151.



## 11 PŘEHLED PUBLIKAČNÍ ČINNOSTI

### 11.1 PŮVODNÍ PRÁCE S IF

BLÁHA M., VLČKOVÁ H., NOVÁKOVÁ L., SOLICHOVÁ D., SOLICH P., LÁNSKÁ M., MALÝ J., BLÁHA V. Use of ultra high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry to demonstrate decreased serum statin levels after extracorporeal LDL-cholesterol elimination. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2011, (November), Art No. 912472. ISSN 1110-7243. IF= 3.169

SZOTKOWSKI T., MUŽÍK J., VOGLOVÁ J., KOZA V., MAALOUFOVÁ J., KOZÁK T., JAROŠOVÁ M., MICHALOVÁ K., ŽÁK P., STEINEROVÁ K., VYDRA J., LÁNSKÁ M., KATRINCSÁKOVÁ B., SIČOVÁ K., PAVLÍK T., DUŠEK L., INDRÁK K. Prognostic factors and treatment outcome in 1,516 adult patients with de novo and secondary acute myeloid leukemia in 1999-2009 in 5 hematology intensive care centers in the Czech Republic. *Neoplasma*, 2010, 57(6), 578-589. ISSN 0028-2685. IF; IF= 1.871

BLÁHA M., PÍTHA J., BLÁHA V., LÁNSKÁ M., MALÝ J., FILIP S., LANGROVÁ H. Extracorporeal immunoglobulin elimination for the treatment of severe myasthenia gravis. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2010, 10(nemá), ID 419520. ISSN 1110-7243. IF= 3.169

BLÁHA M., PÍTHA J., BLÁHA V., LÁNSKÁ M., MALÝ J., FILIP S., BRNDIAR M., LANGROVÁ H. Experience with extracorporeal elimination therapy in myasthenia gravis. *Transfusion and Apheresis Science*, 2011, 45(3), 251-256. ISSN 1473-0502. IF= 1.300

BLÁHA M., RENCOVÁ E., LANGROVÁ H., LÁNSKÁ M., BLÁHA V., STUDNIČKA J., ROZSÍVAL P., MALÝ R., FÁTOROVÁ I., FILIP S., DRŠATA J., HEJSEK L., MALÝ J. The importance of rheological parameters in the therapy of the dry form of age-related macular degeneration with rheohaemapheresis. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, 2012, 50(4), 245-255. ISSN 1386-0291. IF= 1.679

BLÁHA M., KOŠTÁL M., LÁNSKÁ M., BLÁHA V., FORALOVÁ I., FILIP S., KUBIŠOVÁ M., MALÝ J. The decrease of mean platelet volume after extracorporeal LDL-cholesterol elimination. *Atherosclerosis, Supplements*, 2013, 14(1), 77-81. ISSN 1567-5688. IF= 2.852

BLÁHA M., RENCOVÁ E., LANGROVÁ H., STUDNIČKA J., BLÁHA V., ROZSÍVAL P., LÁNSKÁ M., SOBOTKA L. Rheohaemapheresis in the treatment of nonvascular age-related macular degeneration. *Atherosclerosis, Supplements*, 2013, 14(1), 179-184. ISSN 1567-5688. IF= 2.852

BLÁHA M., ZADÁK Z., BLÁHA V., ANDRÝS C., HAVEL E., VYROUBAL P., BLAŽEK M., FILIP S., LÁNSKÁ M., MALÝ J. Extracorporeal LDL-cholesterol elimination (25 years of experience in CZ). *Atherosclerosis, Supplements*, 2009, 10(5), 17-20. ISSN 1567-5688. IF= 2.852

STUDNIČKA J., RENCOVÁ E., BLÁHA M., ROZSÍVAL P., LÁNSKÁ M., BLÁHA V., NĚMČANSKÝ J., LANGROVÁ H. Long-Term Outcomes of Rheohaemapheresis in the Treatment of Dry Form of Age-Related Macular Degeneration. *Journal of Ophthalmology*, 2013, December, Art No. 135798. ISSN 2090-004X. IF; IF= 1.712

LÁNSKÁ M., BLÁHA M., MALÝ J. Therapeutic plasma exchange in patients with neurologic diseases: One centre experience. *Transfusion and Apheresis Science*, 2013, 48(2), s145. IF=1.153

KOŠTÁL M., BLÁHA M., RENCOVÁ E., LÁNSKÁ M., ROZSÍVAL P., KRATOCHVÍLOVÁ V., LANGROVÁ H. Dynamics of blood count after rheohaemapheresis in age-related macular degeneration: Possible association with clinical changes. *BioMed Research International*, 2014, 2014(6 March), Art No. 858219. ISSN 2314-6133. IF= 2.476

FÁTOROVÁ I., BLÁHA M., LÁNSKÁ M., VOKURKOVÁ D., ŘEZÁČOVÁ V., ŽÁK P. Timing of Peripheral Blood Stem Cell Yield: Comparison of Alternative Methods with the

Classic Method for CD34 (+) Cell Determination. *BioMed Research International*, 2014, 2014(September), Art No. 575368. ISSN 2314-6133. IF; IF= 2.476

BLÁHA M., LÁNSKÁ M., BLÁHA V., BOUDYŠ L., ŽÁK P. Pregnancy in homozygous familial hypercholesterolemia - Importance of LDL-apheresis. *Atherosclerosis, Supplements*, 2015, 18(May), 134-139. ISSN 1567-5688. IF= 2.852

BLÁHA M., ANDRÝS C., LANGROVÁ H., STUDNIČKA J., DRŠATA J., LÁNSKÁ M., BLÁHA V., ŽÁK P. Changes of the complement system and rheological indicators after therapy with rheohemapheresis. *Atherosclerosis, Supplements*, 2015,18(May),140-145.ISSN 1567-5688. IF= 2.852

SOLICHOVÁ D., BLÁHA M., AUFARTOVÁ J.,KUJOVSKÁ KRČMOVÁ L.,PLÍŠEK J., HONEGROVÁ B., KASALOVÁ E., LÁNSKÁ M., URBÁNEK L., SOBOTKA L. The Effect of LDL-Apheresis and Rheohaemapheresis Treatment on Vitamin E. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 2015, 61(2), 105-112. ISSN 0301-4800. IF= 0.674

AUFARTOVÁ J.,BLÁHA M., KASALOVÁ E., HONEGROVÁ B., ČERVINKOVÁ B., KUJOVSKÁ KRČMOVÁ L., PLÍŠEK J.,LÁNSKÁ M., SOBOTKA L., SOLICHOVÁ D. Blood levels of antioxidants during age-related macular degeneration treatment by rheohaemapheresis. *Biomedical Papers*,2015,159(3),400-406. ISSN 1213-8118. IF= 0.894

BLÁHA M.,KOŠTÁL M.,DRŠATA J.,CHROBOK V., LÁNSKÁ M., ŽÁK P. Does mean platelet volume really increase in sudden sensorial hearing loss?*European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 2015, 272(9), 2575-2578. ISSN 0937-4477. Letter to the editors; IF= 1.660

RENCOVÁ E., BLÁHA M., STUDNIČKA J., BLÁHA V., LÁNSKÁ M., RENC O., STEPANOV A., KRATOCHVÍLOVÁ V., LANGROVÁ H. Preservation of the Photoreceptor Inner/ Outer Segment Junction in Dry Age-Related Macular Degeneration Treated by Rheohemapheresis. *Journal of Ophthalmology*, 2015, 2015, Art No. 359747. ISSN 2090-004X. IF= 1.712

VÁLKOVÁ V., JIRČÍKOVÁ J., TRNKOVÁ M., STEINEROVÁ K., KESLOVÁ P., LÁNSKÁ M.,KOŘÍSTEK Z.,RAIDA L.,KREJČÍ M.,KRUNTORÁDOVÁ K.,DOLEŽAL T., BENEŠOVÁ K., CETKOVSKÝ P., TRNĚNÝ M. The quality of life following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation - a multicenter retrospective study. *Neoplasma*, 2016, 63(5), 743-751. ISSN 0028-2685. IF; IF= 1.871

MÖRTZELL HENRIKSSON M.,NEWMAN E., WITT V., DERFLER K., LEITNER G., ELOOT S.,DHONDT A.,DEEREN D., ROCK G.,PTAK J, BLÁHA M., LÁNSKÁ M., GASOVA Z., HRDLICKOVA R., RAMLOW W., PROPHET H., LIUMBRUNO G., MORI E., GRISKEVICIUS A., AUDZIJONIENE J., VRIELINK H., ROMBOUT S., AANDAHL A., SIKOLE A., TOMAZ J., LALIC K., MAZIC S., STRINEHOLM V., BRINK B.,BERLIN G.,DYKES J.,TOSS F.,AXELSSON C.,STEGMAYR B.,NILSSON T., NORDA R., KNUTSON F., RAMSAUER B. ,WAHLSTRÖM A. Adverse events in apheresis:An update of the WAA registry data. *Transfusion and Apheresis Science*, 2016, 54(1), 2-15. ISSN 1473-0502. IF=1.300

STEGMAYR B., MÖRTZELL HENRIKSSON M., NEWMAN E., WITT V., DERFLER K., LEITNER G., ELOOT S, DHONDT A., DEEREN D., ROCK G., PTAK J., BLÁHA M., LÁNSKÁ M., GASOVA Z., BHUIYAN-LUDVIKOVA Z., HRDLICKOVA R., RAMLOW W., PROPHET H., LIUMBRUNO G., MORI E., GRISKEVICIUS A. AUDZIJONIENE J.,VRIELINK H.,ROMBOUT-SESTRIENKOVA E., AANDAHL A., SIKOLE A.,TOMAZ J.,LALIC K.,BOJANIC I.,STRINEHOLM V.,BRINK B.,BERLIN G.,DYKES J.,TOSS F., NILSSON T.,KNUTSON F.,RAMSAUER B.,WAHLSTROM A. Distribution of indications and procedures within the framework of centers participating in the WAA apheresis registry.*Transfusion and Apheresis Science*, 2017, 56(1),71-74. ISSN 1473-0502. IF=1.300

KOŠTÁL M., DRŠATA J., BLÁHA M., LÁNSKÁ M., CHROBOK V.. Rheopheresis in treatment of idiopathic sensorineural sudden hearing loss. *Journal of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, 2017, 46(June), Art No. 50. ISSN 1916-0216. IF= 1.495

BLÁHA M., LÁNSKÁ M., TOMŠOVÁ Hana., ŽÁK P. Apheresis data registration in WWA registry-10-year experience of our center. *Transfusion and Apheresis Science*, 2017, 56(5), 738-741. ISSN 1473-0502. IF= 1.300

BLÁHA M., MARTÍNKOVÁ J., LÁNSKÁ M., FILIP S., MALÁKOVÁ J., KUBEČEK O., BEZOUŠKA J., ŠPAČEK J. Plasma filtration for the controlled removal of liposomal therapeutics - From the apheretic site of view. *Atherosclerosis, Supplements*, 2017, 30 (November), 286-293. ISSN 1567-5688. IF= 2.852

BLÁHA V. BLÁHA M., LÁNSKÁ M., SOLICHOVÁ D., KUJOVSKÁ KRČMOVÁ L., HAVEL E., VYROUBAL P., ZADÁK Z., - ŽÁK P., SOBOTKA L. Lipoprotein Apheresis in the Treatment of Dyslipidemia - the Czech Republic Experience. *Physiological Research*, 2017, 66(Suppl. 1), S91-S100. ISSN 0862-8408. IF= 1.461

BLÁHA V., BLÁHA M., SOLICHOVÁ D., KUJOVSKÁ - KRČMOVÁ L., LÁNSKÁ M., HAVEL E., VYROUBAL P., ZADÁK Z., ŽÁK P., SOBOTKA L. Antioxidant defense system in familial hypercholesterolemia and the effects of lipoprotein apheresis. *Atherosclerosis, Supplements*, 2017, 30(November), 159-165. ISSN 1567-5688. IF= 2.852

KOŠTÁL M., DRŠATA J., BLÁHA M., LÁNSKÁ M., CHROBOK V.. Rheopheresis in treatment of idiopathic sensorineural sudden hearing loss. *Journal of Otolaryngology - Head & Neck Surgery*, 2017, 46(50). IF= 1.495

KOŠTÁL M., BLÁHA M., LÁNSKÁ M., KOŠTÁLOVÁ M., BLÁHA V., ŠTĚPÁNOVÁ E., MALÝ J.. Beneficial Effect of Plasma Exchange in the Treatment of Toxic Epidermal Necrolysis: A series of Four Cases. *Journal of Clinical Apheresis*, 2012, 27(4), 215-220. ISSN 0733-2459. Druh výsledku: kazuistika; IF; IF= 1.835

## 11.2 PŮVODNÍ PRÁCE BEZ IF

LÁNSKÁ M., VALIŠ M., BLÁHA M., STRNADOVÁ B., MALÝ J. Terapeutická plazmaferéza v léčbě neurologických onemocnění-vlastní zkušenosti. *Aktuality v nefrologii*, 2010, 16(2), 44-50. ISSN 1210-955X.

LÁNSKÁ M., BLÁHA M., ŽÁK P. Extrakorporální eliminace cholesterolu u familiární hypercholesterolemie - srovnání dvou metodik. *Transfúze a hematologie dnes*, 2014, 20(3), 67-75. ISSN 1213-5763.

LÁNSKÁ M., MALÝ J. Terapeutická plazmaferéza a specifitější metody extrakorporální eliminace cholesterolu. *Aktuality v nefrologii*, 2009, 15(4), 154-158. ISSN 1210-955X.

KOŘÍSTEK Z., POHLREICH D., LYSÁK D., LÁNSKÁ M., NOVÁK J., KEPÁK T., SKOUMALOVÁ I., MUŽÍK J. Mobilizace krvetvorných buněk pomocí plerixaforu - zkušenosti transplantáčnických center v České republice. *Transfúze a hematologie dnes*, 2012, 18(1), 6-12. ISSN 1213-5763.

BLÁHA M., BLAŽEK M., BLÁHA V., CERMANOVÁ M., FILIP S., ANDRÝS C., LÁNSKÁ M., MALÝ J. Terapeutická plazmaferéza a specifitější metody extrakorporální eliminace cholesterolu. *Aktuality v nefrologii*, 2009, 15(4), 154-158. ISSN 1210-955X.

KMONÍČEK M., JEBAVÝ L., LÁNSKÁ M., ŽÁK P., MALÝ J., MAISNAR V. Léčba mnohočetného myelomu alogenní transplantací periferních kmenových buněk po nemyeloablativním přípravném režimu. *Vnitřní lékařství*, 2000, 46(7), 377-383.

RADOCHA J., MAISNAR V., ZAVŘELOVÁ A., CERMANOVÁ M., LÁNSKÁ M., KMONÍČEK M., JEBAVÝ L., BLÁHA M., MALÝ J., ŽÁK P. Fifteen years of single center experience with stem cell transplantation for multiple myeloma: a retrospective analysis. *Acta Medica (Hradec Králové)*, 2013, 56(1), 9-13. ISSN 1211-4286.

DRŠATA J., BLÁHA M., CHROBOK V., RENCOVÁ E., LÁNSKÁ M. Léčba percepční

ztráty sluchu reohemaferézou - první zkušenosti. *Otorinolaryngologie a foniatrie*, 2014, 63(3), 163-169. ISSN 1210-7867.

BLÁHA M., PECKA M., LÁNSKÁ M., RENCOVÁ E., LANGROVÁ H., BRNDIAR M., MALÝ J. Hemaferézy a kmenové buňky k transplantaci - metody zajištění. *Transfúze a hematologie dnes*, 2010, 16(suppl. 4), 21-24. ISSN 1213-5763.

BLÁHA V., BLÁHA M., LÁNSKÁ M., HAVEL E., VYROUBAL P., ZADÁK Z., ŽÁK P., SOBOTKA L. LDL-aferéza v léčbě familiárních hyperlipoproteinemií. *Vnitřní lékařství*, 2014, 60(11), 970-976. ISSN 0042-773X.

BLÁHA V., BLÁHA M., LÁNSKÁ M., HAVEL E., VYROUBAL P., ZADÁK Z., ŽÁK P., SOBOTKA L. LDL-aferéza: indikace, kontraindikace, klinický význam a vlastní zkušenosti. *Hypertenze a kardiovaskulární prevence*, 2015, 4(1), 47-51. ISSN 1805-4129.

BLÁHA V., BLÁHA M., LÁNSKÁ M., HAVEL E., VYROUBAL P., ZADÁK Z., VRABLÍK M., PÍTHA J., ŽÁK P., SOBOTKA L. Postavení lipoproteinové aferézy v současnosti. *Vnitřní lékařství*, 2015, 61(11), 958-964. ISSN 0042-773X.

BLÁHA V., BLÁHA M., LÁNSKÁ M., HAVEL E., VYROUBAL P., ZADÁK Z., ŽÁK P., SOBOTKA L. Lipoproteinová aferéza jako metoda volby v léčbě pacientů se závažnou hypercholesterolemii. *ZN Plus: příloha Zdravotnických novin*, 2017, 66(35-36), 8-11. ISSN 2533-3968. Přehledový článek; pop. periodikum.

### 11.3 PŘÍSPĚVEK V RECENZOVANÉM KONFERENCEČNÍM SBORNÍKU

BLÁHA M., NOVÁKOVÁ L., BLÁHA V., VLČKOVÁ H., SOLICHOVÁ D., SOLICH P., LÁNSKÁ M. The reason for the statin drop after extracorporeal LDL-cholesterol elimination in familial hypercholesterolemia. In: *XXVI. mezinárodní kongres SKVIMP na téma Komplexní přístup k léčbě abdominálních katastrof*. 1. vyd. Plzeň: Euroverlag, 2010. s. 78-80. ISBN 978-80-7177-022-0.

BLÁHA M., LÁNSKÁ M. Hemorheoferéza - přehled a vlastní zkušenosti. In: *Hemaferéza - vysoce účinná separační technika v terapii nemocných*. 1. vyd. Hradec Králové: Nucleus, 2010. s. 19-21. ISBN 978-80-87009-71-0.

ŽÁK P., ZAVŘELOVÁ A., CERMANOVÁ M., LÁNSKÁ M., RADOCHA J., HORÁČEK J., JEBAVÝ L. Stavby spojené s hyperleukocytozou vyžadující okamžitou leukoredukční léčbu. In: *Miniinvazivní metody ve vnitřním lékařství 2009*. 1. vyd. Hradec Králové: HK Credit, 2010. s. 69-70. ISBN 978-80-86780-44-3.

MĚŘIČKA P., STRAKOVÁ H., LÁNSKÁ M., VOKURKOVÁ D., PECKA M., BLÁHA M., ŽÁK P., JEBAVÝ L. Testing of cryopreserved concentrates at infusion leads to standardization of engraftment in autologous peripheral blood progenitor cell transplantation. In: *23rd IIR International Congress of Refrigeration*. 1. vyd. Praha: International Institute of Refrigeration, 2011. s. 3609-3612. ISBN 978-2-913149-88-5. ISSN 1025-9031.

LÁNSKÁ M. Separační techniky a jejich použití. In: *Semináře z vnitřního lékařství*. 1. vyd. Hradec Králové: Olga Čermáková, 2009. s. 13-15. ISBN 978-80-86703-33-6.

LÁNSKÁ M. Amyloidóza. In: *Seminář z vnitřního lékařství XXVIII, XXIV*. 1. vyd. Hradec Králové: HK Credit, 2005. s. 18-19. ISBN 80-86780-18-X.

LÁNSKÁ M., KMONÍČEK M. Léčba nemocné s relapsem mnohočetného myelomu pomocí nemyeloablativní alogenní transplantace periferních kmenových buněk. In: *XII. český a slovenský hematologický a transfuziologický sjezd s mezinárodní účastí: sborník abstrakt*. 1. vyd. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 1999. s. 209. ISBN 80-7067-999-0.

KMONÍČEK M., LÁNSKÁ M., JEBAVÝ L., ŽÁK P., VOGLOVÁ J., MALÝ J.

Intermediární dávky ARA-C v indukční léčbě akutních myeloidních leukémií. In: *XII. český a slovenský hematologický a transfuziologický sjezd s mezinárodní účastí: sborník abstrakt*. 1. vyd. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 1999. s. 158. ISBN 80-7067-998-0.

KMONÍČEK M., JEBAVÝ L., LÁNSKÁ M., ŽÁK P., MALÝ J., MAISNAR V.

Nemyeloablativní alogenní transplantace periferních kmenových buněk v léčbě mnohočetného myelomu. In: *XIII. český a slovenský hematologický a transfuziologický sjezd s mezinárodní účastí: sborník abstrakt*. 1. vyd. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 1999. s. 247. ISBN 80-7067-998-0.

MĚŘIČKA P., STRAKOVÁ H., LÁNSKÁ M., BELADA D., ŽÁK P., ŠTĚRBA L., BRANDEJS D., HONEGROVÁ B. How long do we need to store cryopreserved cells and tissues. In: *14th Cryogenics 2017. IIR International Conference. Proceedings*. 1. vyd. Praha: ICCEX, 2017. s. 185-192. ISBN 978-2-36215-022-7.

DUŠEK L., DOUBEK M., VOGLOVÁ J., SZOTKOWSKI T., MAALOUFOVÁ J., KOZÁK T., STEINEROVÁ K., KOTOUČEK P., ŠTECOVÁ N., JAROŠOVÁ M., MICHALOVÁ K., MAYER J., CETKOVSKÝ P., ŽÁK P., SCHWARZ J., KOZA V., HUBÁČEK J., ČERMÁK, J., DEMEČKOVÁ E., TÓTHOVÁ E., MALÝ J., MISTRÍK M., VORLÍČEK J., FRIČOVÁ M., JEBAVÝ L., LÁNSKÁ M., BUCHTOVÁ I., SIČOVÁ K., MUŽÍK J., KLIMEŠ D., KOPTÍKOVÁ J., BRABEC P., PAVLIŠ P., INDRÁK K. Model klinického registru umožňujícího hodnocení léčebné péče: projekt ALERT (Akutní LEukémie - klinický RegisTr). In: *XXVIII. Brněnské onkologické dny s XIX. Konferencí pro sestry a laboranty*. 1. vyd. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2005. s. 358-359. ISBN 80-86793-05-2.

BLÁHA V., BLÁHA M., LÁNSKÁ M., HAVEL E., VYROUBAL P., ZADÁK Z., VRABLÍK M., PÍTHA J., ŽÁK P., SOBOTKA L. Lipoproteinová aferéza. In: *Aktuality z vnitřního lékařství*. 1. vyd. Praha: Axonite CZ, 2015. s. 50-52. ISBN 978-80-88046-04-2.

#### 11.4 KAZUISTIKY

NOŽIČKA Z., KMONÍČEK M., HADŽI NIKOLOV D., ELIÁŠ P., KOHOUT A., LÁNSKÁ M. Chronická myeloidní leukemie s hyperkalcemickými projevy. *Lékařské zprávy Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové*, 2001, 46(1-2), 35-44. ISSN 0457-4206.

SLEZÁK R., KREJSEK J., LÁNSKÁ M. Malé ilustrované repetitorium: Ankyloglosie u nemocného s parodontitidou. *LKS - Časopis České stomatologické komory*, 1999, 9(3), 17. ISSN 1210-3381.

#### 11.5 PŘÍRUČKA

SLEZÁK R., HUBKOVÁ V., BARTŮŠKOVÁ Š., DUFKOVÁ D., HECOVÁ H., HOLUB Z., JELENOVÁ H., KERZL R., KOPECKÁ D., NOVÁK J., SÁGLOVÁ S., STRNADOVÁ L., BARTÁKOVÁ V., BUCHTA V., DHAIFULLAH A., FÖRSTL M., HERMANOVÁ Z., HÝBL M., KMONÍČEK M., KOPECKÝ O., KREJSEK J., LÁNSKÁ M., NOŽIČKA, Z., PAŘÍZKOVÁ E., PEŘINKA L., POHNĚTALOVÁ D., LEÓN PONCE MF., SLEZÁKOVÁ D., ŠIMŮNEK A., ŠIROKÝ O., TACHOVSKÁ A., VOSÁHLO T. Malé ilustrované repetitorium. 1. vyd. Hradec Králové: Nucleus, 2004. 231 s. ISBN 80-86225-55-0.

#### 11.6 PATENT

FAKULTNÍ NEMOCNICE HRADEC KRÁLOVÉ, HRADEC KRÁLOVÉ, CZ. *Zařízení pro rheohemafézu*. Původce: Bláha M., Lánská M., Bláha V. Patentový spis 304149.

FAKULTNÍ NEMOCNICE HRADEC KRÁLOVÉ, HRADEC KRÁLOVÉ, CZ; *Propojovací zařízení přístrojů pro extrakorporální eliminace*. Původce: Bláha M., Lánská M., Dršata J. Patentový spis 305387.

#### 11.7 ABSTRAKT V ČASOPISE

BLÁHA M., KOŠTÁL M., BLÁHA V., LÁNSKÁ M., ŽÁK P. CHanges of Mean paltelet volume after Extracorporeal LDL-cholesterol elimination. *Cardiology*, 2013, 126(507).

BLÁHA M., LÁNSKÁ M., BLÁHA V., SOBOTKA L., ŽÁK P. LDL Apheresis- long-term follow-up in a Czech centre, *Atherosclerosis*, 2017, 263, E150-E150.

BLÁHA V., SOLICHOVÁ D., BLÁHA M., LÁNSKÁ M. Impact of lipoprotein apheresis on the content of Alpha-tocopherol in cell membranes and lipid peroxidation. *Atherosclerosis*, 2017, 263, E244-E244.

LÁNSKÁ M., ZAVŘELOVÁ A., RADOCHA J., ŽÁK P. Extracorporeal photopheresis for treatment of chronic graft versus host disease. *Bone Marrow Transplantation*, 2017, 52, S213-S214.

HROCHOVÁ K., VRBACKÝ F., PETROVÁ L., CHMELAŘOVÁ M., ZAVŘELOVÁ A., LÁNSKÁ M. Monitoring of Minimal Residual Disease of Mutations in CEBPA Gene in AML Patients Using High Sensitive NGS Technology. *Annals of Hematology*, 2017, 96, S66-S66.

BLÁHA M., RENCOVÁ E., LANGROVÁ H., LÁNSKÁ M., STEPANOV A., BLÁHA V. Hypolipidemic effect of rheopheresis and restoration of retinal photoreceptor junction. *Atherosclerosis*, 2016, 252, E61-E62.

RADOCHA J., ZAVŘELOVÁ A., LÁNSKÁ M., VÍŠEK B., ŽÁK P. Feasibility of reduced toxicity treosulfan based conditioning for second allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 2016, 51, S592-S592.

RADOCHA J., MAISNAR V., LÁNSKÁ M., HANOUSEK J., MACHÁLKOVÁ K., BERANOVÁ K., ZAVŘELOVÁ A. Stem Cell Mobilization after Various Induction Regimens in Patients with Multiple Myeloma. *Blood*, 2015, 126(23).

BLÁHA M., KOŠTÁL M., DRŠATA J., CHROBOK V., LÁNSKÁ M., ŽÁK P. Dose mean platelet volume really increase in sudden sensorial hearing loss? *European Archives of Otorhino-Laryngology*, 2015, 272(9), S2575-2578.

RADOCHA J., ZAVŘELOVÁ A., BĚLOHLÁVKOVÁ P., LÁNSKÁ M., VÍŠEK B., ŽÁK P. Complex karyotype shanges are the strongest predictor of outcome of allogeneic transplantation in myelodysplastic syndrome. *Haematologia*, 2015, 100, 727-727.

BLÁHA M., LÁNSKÁ M., BLÁHA V., KOŠTÁL M., FÁTOROVÁ I., ŽÁK P. Dynamics of selected thrombocyte and coagulation cascade parameters after the LDL-Cholesterol elimination therapy in famillial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 2014, 235(2), E146-E146.

VÁLKOVÁ V., TRNKOVÁ M., JIRCIKOVÁ J., LÁNSKÁ M. The quality if life following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation – the retrospective study of Czech transplantation centres. *Bone Marrow Transplantation*, 2014, 49, S266-S266.

LANGROVÁ H., RENCOVÁ E., BLÁHA M., STUDNIČKA J., LÁNSKÁ M., BLÁHA V. Long-term Results of Rheohaemapheresis Treatment of Age-related Macular Degeneration. *11th international symposium on ocular pharmacology and therapeutics (ISOPT CLINICAL)*. 2014, 47-50.

BENEŠOVÁ K., TRNKOVÁ M., LÁNSKÁ M. Factors influencing patients quality of life after autologous transplantation, Czech transplantation centres study. *Bone Marrow Transplantation*, 2013, 48, S372-S372.

ZAVŘELOVÁ A., RADOCHA J., LÁNSKÁ M., ŽÁK P. Sequential allogeneic stem cell transplantation in high risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transplantation*, 2013, 48, S526-S526.

BENEŠOVÁ K., TRNKOVÁ M., ŽÁK P., VÁLKOVÁ V., STEINEROVÁ K., KESLOVÁ P., LÁNSKÁ M. The quality of life following haematopoietic stem cell transplantation, retrospective study of Czech transplant centres, the first interim analysis. *Bone Marrow Transplantation*, 2012, 47, S357-S357.

LÁNSKÁ M., FÁTOROVÁ I., BLÁHA M., ŽÁK P., ZAVŘELOVÁ A., RADOCHA J.,

MALÝ J. Haematopoietic progenitor cells assessment for optimisation of peripheral blood progenitor cells harvest.

*Bone Marrow Transplantation*, 2012, 47, S252-S252.

BLÁHA M., LÁNSKÁ M., BLÁHA V., FÁTOROVÁ I. The decrease of mean platelet volume after aprotin-mediated LDL-cholesterol elimination in patients with severe familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis Supplements*, 2011, 468(12), 100-100.

HORACEK JM., JEBAVY L., VASATOVA M., TICHY M., ZAK P., LANSKA M., MALY J. Biochip array analysis of various cytokines in patients treated for acute leukemia. *Bone Marrow Transplantation*, 2011, 46, S279-S279.

MAISNAR V., RADOCHA J., ŽÁK P., LÁNSKÁ M., ZAVŘELOVÁ A., CERMANOVÁ M. 15 years of single-centre experience with stem cell transplantation for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplantation*, 2011, 46, S258-S258.

ZAVŘELOVÁ A., ŽÁK P., RADOCHA J., CERMANOVÁ M., LÁNSKÁ M., JEBAVÝ L., MALÝ J. To perform or not to perform T - cell depletion in unrelated stem cell transplantation? *Bone Marrow Transplantation*, 2011, 46, S113-S113.

BLÁHA M., VLČKOVÁ H., NOVÁKOVÁ L., SOLICHOVÁ D., SOLICH P., LÁNSKÁ M., MALÝ J., FILIP S., BLÁHA V. Mechanisms and clinical importance of statin drop after extracorporeal LDL-cholesterol elimination. *Haematologica-the hematology journal*, 2010, 95, 740-740.

HORACEK JM., JEBAVY L., TICHY M., ULRYCHOVA M., ZAK P., LANSKA M., MALY J. Assessment of cardiac toxicity associated with haematopoietic cell transplantation with multiple biomarkers of cardiac injury. *Bone Marrow Transplantation*, 2010, 45, S102-S102.

KORISTEK Z., FOLBER F., LYSAK D., POHLREICH D., LÁNSKÁ M. The use of plerixafor in Czech transplant centres. *Bone Marrow Transplantation*, 2010, 45, S320-S320  
LANSKÁ M., MAISNAR V., RADOCHA J., ŽÁK P.,... Impact of thalidomide - based induction regimens on PBSC harvest in multiple myeloma patients. *Bone Marrow Transplantation*, 2010, 45, S151-S151.

BLÁHA M., PTAK J., BLAŽEK M., LÁNSKÁ M., PROCHÁZKOVÁ R. WAA Apheresis register-results in Czech Republic. *Haematologica-the hematology journal*, 2009, 94, 683-683.

BLÁHA V., BLÁHA M., LÁNSKÁ M., HAVEL E., VYROUBAL P., ZADÁK Z., ŽÁK P. Postavení inhibitorů PCSK-9 a lipoproteinové aferézy v léčbě homozygotní a závažné heterozygotní familiární hypercholesterolemie: kdo z koho, nebo je to jinak? *Vnitřní lékařství*, 2018; 64(1): 43-50.

## 11.8 PŘEDNÁŠKY

LÁNSKÁ M. : Léčba refrakterní trombotické trombocytopenické purpury

Regionální hematologický seminář, Mladé Buky, 26.2.2010

LÁNSKÁ M., BLÁHA M., VALIŠ M., MALÝ J.: Terapeutická plazmaferéza v neurologických indikacích – zkušenosti pracoviště.

Národní aferetický seminář, Praha, 18.2.2010

LÁNSKÁ M., MAISNAR V.: Role plazmaferézy

VIII. národní workshop: Mnohočetný myelom a roční setkání CMG.

Mikulov 23.–24.4.2010

LÁNSKÁ M., BLÁHA M., RENCOVÁ E., LANGROVÁ H., MALÝ J.: Metody ke sledování reologických poměrů při léčbě poruch mikrocirkulace extrakorporální eliminací.

XI. Česko – slovenská konference laboratorní hematologie s mezinárodní účastí.

Hradec Králové, 2.-3.12.2010

**LÁNSKÁ M., BLÁHA M.:** Léčba nemocných s relapsem nebo refrakterní idiopatickou trombotickou trombocytopenickou purpurou – zkušenosti jednoho centra  
13. Pracovní dny v transfúzním lékařství, Praha 5.-7.10.2011

**LÁNSKÁ M., BLÁHA M., ŽÁK P., MALÝ J.:** Terapeutické aferézy u hyperviskózního syndromu  
14. Kurz sepse a MODS, Ostrava 24.-27.1. 2012

**LÁNSKÁ M., BLÁHA M., DULÍČEK P.:** Diferenciální diagnostika MAHA v graviditě  
Regionální hematologická konference, Mladé Buky 2.3.2012

**BENESOVA K., TRNKOVA M., LANSKA M., VALKOVA V., STEINEROVA K., KORISTEK Z., KOZAK T., RAIDA L., KESLOVA P., VACKOVA B., KRUNTORADOVA B., DOLEZAL M., TRNENY M.:** Factors affecting quality of life in stem cell transplantation – comparison of autologous and allogeneic stem cell transplantation.  
Annual Meeting of the American Society of Hematology, Atlanta, USA, prosinec 2012

**LÁNSKÁ M.:** Riziko transformace do sekundární AML a možnosti léčby  
Regionální hematologický seminář, Deštné v Orlických Horách, 4.10.2013

**LÁNSKÁ M., BLÁHA M. RENCOVÁ E., SRŠATÁ E, LANGROVÁ H, MALÝ J.:** Reoferéza – dlouhodobé zkušenosti jednoho centra  
XVI. Česko - slovenský transfuziologický sjezd, Brno 5.-7.9.2013

**ZAVŘELOVÁ A., LÁNSKÁ M., RADOCHA J., ŽÁK P.:** Sekvenční alogenní transplantace u vysoce rizikových akutních myeloidních leukémií a myelodysplastického syndromu  
XVI. Česko- slovenský transfuziologický sjezd, Brno 5.-7.9.2013

**LÁNSKÁ M., BLÁHA M.:** Aktivita vybraných trombocytárních a koagulačních markerů po LDL-aferéze a rheoferéze  
XVIII. vědecká konference Lékařské fakulty UK v Hradci Králové a Fakultní nemocnice  
22.1.2014

**LÁNSKÁ M., BLÁHA M., ŽÁK P.:** Extrakorporální eliminace u familiární hypercholesterolemie – srovnání dvou metodik  
14. pracovní dny v transfúzním lékařství 17.-19.10.2014 Liberec

**LÁNSKÁ M., BLÁHA M.:** Dlouhodobé sledování nemocných s věkem podmíněnou makulární degenerací sítnice léčených pomocí rheohemaferézy – zkušenosti jednoho centra.  
8. Národní aferetický den, 30.10.2014

**LÁNSKÁ M., ZAVŘELOVÁ A., RADOCHA J., BLÁHA M., ŽÁK P.:** Extrakorporální fotoferéza v léčbě chronické reakce štěpu proti hostiteli – zkušenosti jednoho centra  
XXII. česko-slovenská konference o trombóze a hemostáze s mezinárodní účastí, 21.-23.5.2015, Hradec Králové

**LÁNSKÁ M., ŽÁK P., ZAVŘELOVÁ A., RADOCHA J., BLÁHA M.:** Léčba chronické reakce štěpu proti hostiteli pomocí extrakorporální fotoferézy.  
XVII. Slovensko-český hematologický a transfuziologický zjazd, 24.-27.5.2015, Bratislava, Slovenská Republika

**LÁNSKÁ M., BLÁHA M., ŽÁK P.:** Reoferéza: – klinický význam reologických, technických a dalších hemaferetických ukazatelů účinnosti  
30. Olomoucké hematologické dny, 29.-31.5.2016, Olomouc

**LÁNSKÁ M., BLÁHA M., ŽÁK P.:** Reoferéza – klinický význam reologických, technických a dalších hemaferetických ukazatelů účinnosti  
15. Pracovní dny v transfúzním lékařství, Ústí nad Labem 2.10.-4.10.2016

**LÁNSKÁ M., BLÁHA M., KRČMOVÁ I., ŽÁK P.:** Extrakorporální IgE eliminace v léčbě astmatu – první zkušenosti.  
XXIV. Česko-slovenská konference o trombóze a hemostáze, 19.5.2017, Hradec Králové

**LÁNSKÁ M., BLÁHA M.:** 25-year experience with apheresis techniques in Hradec Kralove in Czech Republic  
Si-An, Čína, International Tranfusion Conference, červenec 2017



**LÁNSKÁ M., BLÁHA M., ZAVŘELOVÁ A., ŘEHÁČEK V., ŽÁK P.:** Význam výměnné plazmaferézy u AB0 inkompatibilní alogenní transplantace krvetvorných buněk

11. Střešovický transfuzní den, 29.11.2017

**LÁNSKÁ M., BLÁHA M.:** Imunoadsorpce v léčbě pacientů s myasthenia gravis – dlouhodobé zkušenosti jednoho centra

10. Národní aferetický den, 31.5.2018, Praha

## 11.9 POSTERY

**LÁNSKÁ M., FÁTOROVÁ I., BLÁHA M., ŽÁK P., ZAVRELOVÁ A., RADOCHA J., MALÝ J.** Our Experiences with Hematopoietic Progenitor Cells Assesment for Optimalization of Peripheral Blood Progenitor Cells Harvest

38th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation,

Ženeva 1.-4.4.2012

**BENESOVA K., TRNKOVA M., ZAK P., VALKOVA V., STEINEROVA K., KESLOVA J., KORISTEK Z., RAIDA L., VYDRA J., VACKOVA B., LANSKA M., WALDMANNOVA K., KOZA V., RIHA P., JENERALOVA M., DOSKOCILOVA K., TRNENY M.** The quality of life following haematopoietic stem cell transplantation, retrospective study of Czech transplant centres, the first interim analysis

38th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation,

Ženeva 1.-4.4.2012

**LÁNSKÁ M., BLÁHA M., MALÝ J.** Therapeutic plasma echange in patients with neurologic diseases: one centre experience

Interdisciplinary European Society for Haemapheresis and Haemotherapy (ESFH), Haag

18.-20.4.2012

**BLÁHA M., KOŠTÁL M., LÁNSKÁ M., KOŠTÁLOVÁ M., FILIP S., MALÝ J.** Plasmapheresis and its uncleared indications: four successfully treated patiens with Lyell's syndrome

Interdisciplinary European Society for Haemapheresis and Haemotherapy (ESFH) Joint

Congress, Haag 18.-20.4.2012

**BENESOVA K., TRNKOVÁ M., LANSKA M., VALKOVA V., STEINEROVA K., KORISTEK Z., NOVAK J., RAIDA L., KESLOVA P., VACKOVA B., KRUNTORADOVA K., DOLEZAL T., TRNENY M.** Factors influencing patiens quality of life after autologous transplantation, Czech transplantation centres study

39th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation,

Londýn 7.-10.5.2013

**ZAVRELOVA A., RADOCHA J., LANSKA M., ZAK P.** Sequential allogeneic stem cell transplantation in high risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome.

39th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation,

Londýn 7.-10.5.2013

**BLÁHA M., SOLICHOVÁ D., BLÁHA V., KAŠPAROVÁ M., PLÍŠEK J., LÁNSKÁ M., SVOBODOVÁ I., SLANAŘOVÁ M., FILIP S., MALÝ J.**

Dlouhodobá LDL aferéza u familiární hypercholesterolémie neovlivňuje negativně pro- a antioxidační rovnováhu

XVI. Česko- slovenský transfuziologický sjezd, Brno 5.-7.9.2013

**BLAHA M., KOSTAL M., BLAHA V., LANSKA M., FILIP S., ZAK P., MALY J.** Dynamic of mean platelet volume after extracorporeal LDL cholesterol elimination

XX. Česko- slovenská konference o trombóze a hemostáze, Hradec Králové 22.- 25.5.2013

**LANSKA M., FATOROVA I., BLAHA M., MALY J., ZAK P.** The dynamics of selected thrombocytic and coagulation markers aktivity after LDL apheresis and rheohemapheresis

XX. Česko- slovenská konference o trombóze a hemostáze, Hradec Králové 22.- 25.5.2013

**LÁNSKÁ M., ŽÁK P., ZAVRELOVÁ A., RADOCHA J.** Acute respiratory failure during induction in adults with acute promyelocytic leukemia  
6-th International Symposium on Acute Promyelocytic Leukemia 29.9.-2.10.2013, Řím

**ZAVRELOVA A., RADOCHA J., BĚLOHLÁVKOVA P., ZAK P., LANSKA M.** Allogeneic stem cell transplantation for primary myelofibrosis.  
40th Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, Milano, 30.3.-2.4.2014

**LÁNSKÁ M., BLÁHA M., RADOCHA J., ŽÁK P.:** Extracorporeal elimination in familial hypercholesterolemia - comparison of two methods.  
2<sup>nd</sup> International Joint Meeting SIDEM-ESFH, Florencie 16.-18.5.2014

**LANSKA M., ZAVRELOVA A., RADOCHA J., BLAHA M., ZAK P.** Extracorporeal photopheresis for the treatment of chronic graft versus host disease  
ESFH Congress, Paříž, 27.-29.4.2016

**LANSKA M., ZAVRELOVA A., RADOCHA J., BLAHA M., ZAK P.** Extracorporeal photopheresis for the treatment of chronic graft versus host disease  
47th Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation,, Marseille, 26.-29.3.2017

**BLÁHA M., LANGROVÁ H., BLÁHA V., LÁNSKÁ M., STUDNIČKA J., STEPANOV A., VESELÁ Š., BREYNAYOVÁ J., BUROVÁ M., DVOŘÁKOVÁ H.** Dynamics of proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9) in the treatment with rheopheresis in age related macular degeneration  
2-nd Congress of the European Group – International Society for Apheresis, 22.-24.3.2018, Vídeň

**LÁNSKÁ M., BLÁHA., M, KRČMOVÁ I., ŽÁK P.** Extracorporeal IgE Immunoabsorption in Allergic Asthma - first centre experience  
2-nd Congress of the European Group – International Society for Apheresis, 22.-24.3.2018, Vídeň