

**UNIVERZITA KARLOVA
Lékařská fakulta v Hradci Králové**

**VYUŽITÍ ERYTROCYTAFERÉZY K LÉČBĚ PACIENTŮ
S HEREDITÁRNÍ HEMOCHROMATÓZOU**

Vít Řeháček

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

**Hradec Králové
2021**

Disertační práce byla vypracována v rámci *kombinovaného* studia doktorského studijního programu Vnitřní nemoci na IV. interní hematologické klinice Lékařské fakulty v Hradci Králové.

Autor: MUDr. Vít Řeháček
Transfuzní oddělení
Fakultní nemocnice Hradec Králové

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

Oponenti: doc. MUDr. Zdenka Gašová, CSc.
Ústav hematologie a krevní transfuze Praha

prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.
Oddělení klinické hematologie
Fakultní nemocnice Brno - Bohunice

Obhajoba se bude konat před Komisí pro obhajoby DSP OR Vnitřní nemoci dne 4. 4. 2022 v Hradci Králové, Klinika onkologie a radioterapie, budova č. 23, 3. patro, místnost č. 3.212, areál Fakultní nemocnice Hradec Králové od 11:30 hod.

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

1. SOUHRN	5
2. SUMMARY	6
3. ÚVOD DO PROBLEMATIKY	7
3.1. HEREDITÁRNÍ HEMOCHROMATÓZA	7
3.1.1. Železo	7
3.1.2. Nadbytek železa.....	7
3.1.3. Dědičné příčiny nadbytku železa v organismu.....	7
3.1.4. Hereditární hemochromatóza typ 1 (HFE1).....	8
3.1.5. Klinické příznaky HH.....	8
3.1.6. Laboratorní známky HH.....	8
3.2. LÉČBA HEREDITÁRNÍ HEMOCHROMATÓZY	8
3.2.1. Léčba indukční	9
3.2.2. Léčba udržovací.....	9
3.3. ERYTROCYTAFERÉZA	9
3.3.1. Princip separační metody	9
3.3.2. Množství odebraných erytrocytů.....	10
4. CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE	10
4.1. PRIMÁRNÍ CÍLE PRÁCE.....	10
4.1.1. Vytvoření souboru nemocných.....	10
4.1.2. Léčebná metoda.....	10
4.2. SEKUNDÁRNÍ CÍLE PRÁCE	10
4.2.1. Bezpečnost erytrocytaferézy	10
4.2.2. Efektivita procedur	10
4.2.3. Ukazatelé úspěšnosti léčby.....	10
4.2.4. Udržovací léčba	10
4.3. PRACOVNÍ HYPOTÉZY.....	11
5. SOUBOR NEMOCNÝCH, METODIKA	11
5.1. VYTVOŘENÍ SOUBORU NEMOCNÝCH.....	11
5.1.1. Screening dárců krve	11
5.1.2. Spolupráce s hepatologickými ambulancemi	11
5.1.3. Pacienti z rodinných studií	11
5.1.4. Soubor nemocných	11
5.2. INDUKČNÍ LÉČBA	11
5.3. UDRŽOVACÍ LÉČBA	12
5.4. PŘÍSTROJ PRO ERYTROCYTAFERÉZU	12
5.5. PŘÍPRAVA PŘED LÉČEBNÝM ODBĚREM.....	12
5.6. LÉČEBNÝ ODBĚR	13
5.7. LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ	13
5.8. STATISTICKÉ METODY	13
6. VLASTNÍ VÝSLEDKY	14
6.1. CHARAKTERISTIKA SOUBORU	14
6.1.1. Zastoupení mutací v souboru.....	14
6.1.2. Demografická data souboru.....	14
6.2. LABORATORNÍ HODNOTY PŘED ZAHÁJENÍM LÉČBY	15
6.3. INDUKČNÍ LÉČBA	16
6.3.1. Odběr erytrocytů při jedné erytrocytaferéze.....	16
6.3.2. Změna hodnot krevního obrazu.....	17
6.3.3. Doba léčby, množství odebraných erytrocytů	18

6.4. LABORATORNÍ HODNOTY PO UKONČENÍ INDUKČNÍ LÉČBY	19
6.5. NEŽÁDOUCÍ REAKCE NA ODBĚR.....	22
6.6. UDRŽOVACÍ LÉČBA	23
6.6.1. Soubor pacientů a jejich léčba	23
6.6.2. Dárcovství krve u pacientů v průběhu udržovací léčby	23
6.6.3. Aktuálně sledovaní pacienti	23
7. DISKUZE.....	23
7.1. LÉČEBNÁ METODA.....	23
7.2. SOUBOR PACIENTŮ PRO ERYTROCYTAFERÉZU	25
7.3. MNOŽSTVÍ ODEBÍRANÝCH ERYTROCYTŮ.....	25
7.4. ŘÍZENÍ A INDIVIDUALIZACE ODBĚRU	27
7.5. NÁHRADA ODEBÍRANÝCH ERYTROCYTŮ	27
7.6. SLEDOVÁNÍ STŘEDNÍHO OBJEMU ERYTROCYTŮ JAKO MARKERU POKLESU ZÁSOB ŽELEZA	27
7.7. NÁKLADY NA LÉČBU	28
7.8. NEŽÁDOUCÍ REAKCE.....	28
7.9. DLOUHODOBĚ SLEDOVANÍ PACIENTI PŘI UDRŽOVACÍ LÉČBĚ.....	30
7.10. PERSPEKTIVY DALŠÍ LÉČBY	30
8. PLNĚNÍ CÍLŮ VÝZKUMU A ZÁVĚRY	31
8.1. PRIMÁRNÍ CÍLE PRÁCE.....	31
8.1.1. Vytvoření souboru nemocných.....	31
8.1.2. Léčebná metoda.....	31
8.2. SEKUNDÁRNÍ CÍLE PRÁCE	31
8.2.1. Bezpečnost erythrocytaferézy	31
8.2.2. Efektivita procedur	31
8.2.3. Ukazatelé úspěšnosti léčby.....	31
8.2.4. Udržovací léčba	31
8.3. POZNATKY MIMO PŮVODNÍ ZÁMĚR	31
8.4. HODNOCENÍ PRACOVNÍCH HYPOTÉZ	32
9. SEZNAM ILUSTRACÍ	33
9.1. SEZNAM TABULEK	33
9.2. SEZNAM OBRÁZKŮ	33
9.3. SEZNAM GRAFŮ	33
10. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....	34
11. PŘEHLED PUBLIKAČNÍ ČINNOSTI.....	37
11.1. PŮVODNÍ VĚDECKÉ PRÁCE V IMPAKTOVANÉM ČASOPISE	37
11.2. OSTATNÍ PRÁCE V IMPAKTOVANÉM ČASOPISE	39
11.3. PŮVODNÍ VĚDECKÉ PRÁCE V RECENZOVANÉM NEIMPAKTOVANÉM ČASOPISE	40
11.4. OSTATNÍ PRÁCE V RECENZOVANÉM NEIMPAKTOVANÉM ČASOPISE ..	40
11.5. PŘEDNÁŠKY, PLAKÁTOVÁ SDĚLENÍ NA ODBORNÝCH SETKÁNÍCH ...	42
11.5.1. Abstrakta v zahraničních časopisech.....	42
11.5.2. Abstrakta v českých časopisech	45
11.5.3. Abstrakta ve sborníku.....	49
11.6. MONOGRAFIE	52
11.7. UČEBNICE	52
11.8. PŘÍRUČKA	52
11.9. KAPITOLA	53
11.10. STAŤ VE SBORNÍKU	53

1. SOUHRN

ÚVOD: Hereditární hemochromatóza (HH), jedno z nejčastějších dědičných onemocnění euroamerické populace, je onemocnění způsobené zvýšenou absorpcí železa ze střeva bez ohledu na výši jeho aktuální zásoby v organismu, nadbytečné železo se ukládá v tkáních a orgánech a je příčinou jejich významného poškození. Léčba HH spočívá v pravidelných odběrech krve, aktivace erythropoézy vede k utilizaci nadbytečného železa a k normalizaci jeho zásob. Standardním způsobem odběru krve jsou venepunkce, alternativní metodou s možností odběru násobného množství erytrocytů při jednom výkonu je erythrocytaferéza. Cílem výzkumu bylo vytvořit soubor nemocných s nově diagnostikovanou HH, aplikovat erythrocytaferézy, ověřit jejich účinnost, optimalizovat a standardizovat léčbu s cílem snížit u pacientů hladinu feritinu v indukční fázi léčby pod 50 µg/l a následně udržovat hladinu feritinu pod 100 µg/l v udržovací fázi.

SOUBOR NEMOCNÝCH A METODIKA: Soubor nemocných byl vytvořen ve spolupráci s hepatologickými pracovišti hradeckého regionu, testováním příbuzných pacientů s HH a screeningem dárců krve. Pro erythrocytaferézu byl použit přístroj Haemonetics MCS+ (Haemonetics Corp., Braintree, MA, USA), jehož SW dokáže přizpůsobit odběr erytrocytů na míru každému pacientovi. Odběry v indukční fázi byly prováděny s plánovaným intervalem 10–14 dnů mezi dvěma odběry s cílem odebrat při každém výkonu 25–35 % z celkového množství erytrocytů pacienta (TEV, total erythrocyte volume). V udržovací fázi byly EAF prováděny individuálně v závislosti na rychlosti vzestupu hladiny feritinu.

VÝSLEDKY: Erythrocytaferézou bylo léčeno celkem 47 nemocných (37 mužů a 10 žen), průměrný věk v době zahájení léčby byl 52 let. 33 pacientů bylo nositeli homozygotní mutace C282Y, 4 pacienti byli homozygoti H63D, 3× heterozygot C282Y/H63D. Průměrná hladina feritinu před zahájením léčby byla 1429 µg/l, 51 % pacientů mělo hladinu feritinu nad 1000 µg/l. Celkem bylo hodnoceno 1086 erythrocytaferéz, 501 v indukční fázi a 585 v udržovací fázi. V indukční fázi bylo při jedné EAF odebráno průměrně 532 ml erytrocytů (550 ml u mužů a 464 ml u žen), což představuje odběr 26,5 % TEV u mužů a 31,6 % TEV u žen. Léčbu v indukční fázi dokončilo 42 pacientů, u 5 pacientů nebyla léčba dokončena (zdravotní důvody, odstěhování, úmrtí). U pacientů s dokončenou léčbou klesla průměrná hladina feritinu na 26 µg/l, u všech bylo dosaženo poklesu hladiny feritinu pod 50 µg/l. U 10,4 % výkonů v indukční fázi a u 6,8 % výkonů v udržovací fázi byly zaznamenány nežádoucí reakce: lehké vazovagální reakce nebo lehké projevy citronanové toxicity. Pouze 2 reakce byly klasifikovány jako středně těžké (1× hypotenze a 1× citronanová toxicita). Udržovací léčbu podstupovalo celkem 33 pacientů, podle rychlosti vzestupu hladiny feritinu se prováděly 1–3 erythrocytaferézy ročně.

ZÁVĚR: Erythrocytaferéza je účinnou, bezpečnou a dobře tolerovanou metodou léčby pacientů s HH, což plyne z analýzy zkoumaného souboru, který je jedním z největších publikovaných souborů o léčbě HH. Cíle výzkumu byly beze zbytku splněny, byly získány další poznatky mimo původní záměr: významnost sledování feritinu jako jednoduchého parametru v prevenci významného snížení zásob železa u prvdárců ještě před jejich vstupem do dárcovství krve a krevních složek.

2. SUMMARY

ERYTHROCYTAPHERESIS IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH HEREDITARY HAEMOCHROMATOSIS

BACKGROUND: Hereditary hemochromatosis (HH) is one of the most common hereditary diseases of the Euro-American population. The disease is caused by increased absorption of iron from the intestine, regardless of its current stores in the body. Excess iron is stored in tissues and organs and causes their significant damage. HH treatment consists of regular blood withdrawal, activation of erythropoiesis causes the utilization of excess iron and normalization of its reserves. The standard method of blood withdrawal is venipuncture, an alternative method with the possibility of collecting larger red cell volume in one procedure is erythrocytapheresis. The aim of the research was to create a group of patients with newly diagnosed HH, apply erythrocytapheresis, verify their effectiveness, optimize and standardize treatment to reduce ferritin levels in the induction phase of treatment below 50 µg/l and subsequently keep ferritin levels below 100 µg / l in the maintenance phase of treatment.

METHODS: The group of patient was created in cooperation with hepatology departments of the Hradec Králové region, by testing related patients with HH and by screening blood donors. For erythrocytapheresis, a Haemonetics MCS+ separator (Haemonetics Corp., Braintree, MA, USA) was used. The SW of MCS+ can modify red cell collection to each patient. Erythrocytaphereses in the induction phase were performed with a planned interval of 10–14 days between two procedures in order to collect 25–35 % of the patient's total erythrocyte volume (TEV) in each of procedures. In the maintenance phase, erythrocytapheresis was performed individually depending on the rate of increase of the ferritin level.

RESULTS: A total of 47 patients (37 men and 10 women) were treated with erythrocytapheresis, the average age at the start of treatment was 52 years. 33 patients carried the homozygous C282Y mutation, 4 patients were H63D homozygous, 3× C282Y/H63D heterozygous. The average ferritin level before treatment was 1429 µg/l, 51 % of patients had ferritin level above 1000 µg/l. A total of 1086 erythrocytapheresis, 501 in the induction phase and 585 in the maintenance phase were evaluated. In the induction phase, an average of 532 ml of red cells were collected in one apheresis (550 ml in men and 464 ml in women), which represents a collection of 26.5 % TEV in men and 31.6 % TEV in women. Treatment in the induction phase was completed by 42 patients, in 5 patients the treatment was not completed (medical reasons, moving, death). In patients with completed treatment, the average ferritin level dropped to 26 µg/l, and in all of them a decrease in ferritin levels below 50 µg/l was achieved. Adverse reactions were observed in 10.4 % of induction and in 6,8 % of maintenance procedures: mild vasovagal reactions or mild manifestations citrate toxicity. Only 2 reactions were classified as moderate (1× hypotension and 1× citrate toxicity). A total of 33 patients underwent maintenance treatment, and 1 – 3 erythrocytaphereses were performed annually.

CONCLUSION: Erythrocyteapheresis is an effective, safe and well-tolerated treatment procedure for patients with HH. The effectiveness, safety and tolerability of this method is proven by the analysis of the test group. This analysis is one of the largest published files on the treatment of HH. The aims of the research were fully met, other findings were processed outside the original intention: the importance of monitoring ferritin as a simple prevention parameter of significant reduction of iron stores in first-time donors before entering the donation of blood and blood components.

3. ÚVOD DO PROBLEMATIKY

Hereditární hemochromatóza (HH) je jedním z nejčastějších autozomálně recesivně dědičným onemocněním euroamerické populace [1-6]. Jedná se o onemocnění způsobené zvýšenou absorpcí železa ze střeva bez ohledu na výši jeho aktuální zásoby v organismu; nadbytečné železo se ukládá v tkáních a orgánech a je příčinou jejich závažného poškození [2, 7]. Onemocnění se nejčastěji projevuje až po 40. roce věku, především u mužů [5]. Pokud je HH diagnostikována a léčena včas, neovlivňuje pravděpodobnost dožití [2, 8].

3.1. HEREDITÁRNÍ HEMOCHROMATÓZA

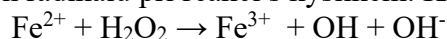
Hereditární hemochromatóza je jedním z onemocnění, které jsou zapříčiněny poruchou metabolismu železa. Jde o onemocnění, které uniká časně diagnóze, zvláště v případech výskytu necharakteristických obtíží pacienta.

3.1.1. ŽELEZO

Železo je esenciálním biogenním prvkem, který se účastní mnoha biologických procesů. Železo je nezbytné k syntéze DNA, RNA a proteinů, k transportu elektronů, respiraci, proliferaci, diferenciaci buněk a k regulaci genové exprese [9-11], je součástí enzymů a cytochromů, [12, 13]. v neposlední řadě je součástí hemoglobinu (hemu). Protože savci nemají fyziologický mechanismus pro vylučování železa, regulace normální hladiny se děje pouze na úrovni jeho příjmu ze střeva. Na transportu železa ze střevního lumen do plazmy přes enterocyt a z plazmy do jednotlivých buněk a regulaci těchto procesů se podílí řada enzymů, proteinů, receptorů a hormonů. Porucha jakéhokoliv z těchto článků může vést buď k nedostatku nebo nadbytku železa v organismu.

3.1.2. NADBYTEK ŽELEZA

Nadbytečné železo v organismu je silně reaktivní a toxické pro svoji schopnost tvorby volných radikálů při reakci s kyslíkem. Katalyzuje Fentonovu reakci,



při níž vznikají volné kyslíkové radikály (zejména hydroxylový radikál), které oxidací poškozují bílkoviny, tuky a DNA, čímž způsobují poškození buněčných membrán, buněk, tkání a orgánů [10, 11].

K přetížení organismu železem vede řada mechanismů nebo patologických stavů, např.

- zvýšené vstřebávání železa při zvýšené (inefektivní) erytropoéze,
- chronická léčba transfuzemi,
- zvýšený příjem železa potravou,
- jaterní choroby (jaterní cirhóza, chronická hepatitida C, alkoholické hepatopatie, aj.),
- anémie chronických chorob a sideroplastické anémie,
- dědičné poruchy metabolismu železa (hereditární hemochromatóza, atransferinémie, aceruloplazminémie aj.) [3, 9, 14].

3.1.3. DĚDIČNÉ PŘÍČINY NADBYTKU ŽELEZA V ORGANISMU

Mutace, které vedou k nadbytku železa v organismu, nejčastěji postihují geny pro HFE protein, hepcidin (HAMP), hemojuvelin, ferroportin, transferin a transferinové receptory.

Mezi dědičné poruchy s nadbytkem železa patří

- hereditární hemochromatóza, typ 1 (HFE1)
- juvenilní hemochromatóza, typ 2 (HFE2) s defektem genu pro hemojuvelin nebo hepcidin,
- hereditární hemochromatóza, typ 3 (HFE3) s defektem genu pro transferinový receptor,

- hereditární hemochromatóza, typ 4 (HFE1) s defektem genu pro ferroportin
- aceruloplazminémie,
- atransferinémie a hypotransferinémie
- mutace genu pro feritin
- Friedreichova ataxie
- další vzácné choroby

3.1.4. HEREDITÁRNÍ HEMOCHROMATÓZA TYP 1 (HFE1)

Hereditární hemochromatóza typ 1 (dále HH) je považována za nejčastější geneticky podmíněné onemocnění kavkazské populace, které se vyskytuje především v severozápadní Evropě a na severoamerickém kontinentu u populace evropského původu. Základní poruchou je mutace genu HFE, jejímž výsledkem je porušená funkce HFE proteinu, která vede k neregulovanému vstřebání železa z lumen střeva bez ohledu na jeho zásoby v organismu. Nejčastěji zjišťovanými mutacemi genu HFE jsou mutace

- C282Y,
- H63D,
- S65C.

Frekvence mutace C282Y, která je nejvýznamnější příčinou HH, je v Evropě vysoká, prevalence je od 0.4 % do 14.2 % [4, 6, 15-17], frekvence alely klesá v Evropě od severu k jihu a od západu k východu. Mutace H63D je široce rozšířena, alela je v Evropě přítomna u 5–20 % populace (kolem Středozevního moře) [18-20] a až u 28 % severoevropského obyvatelstva [4, 21]. Mutace S65C se vyskytuje v evropské populaci ve frekvenci 0,5–2,0 % [22]. Ve srovnání vysokým výskytem mutace je díky nízké penetraci výskyt choroby s vyjádřenými klinickými známkami nižší, nejvyšší výskyt 1 onemocnění na 100 obyvatel je uváděn v Irsku [14].

3.1.5. KLINICKÉ PŘÍZNAKY HH

Hereditární hemochromatóza se vyvíjí pomalu a vzácně se manifestuje před dospělostí, nejčastěji až po 40 roce věku [1-3, 14]. U mužů je poškození orgánů ve stejném věku závažnější než u žen v reprodukčním věku, což se vysvětluje ochranným efektem menstruace a těhotenství [2, 7]. Onemocnění se v počátku projevuje necharakteristickými příznaky, především únavou a bolestmi malých kloubů, které připomínají artritidu. S narůstajícím množstvím železa v organismu dochází k poškození orgánů, mezi typické příznaky patří poškození jater (fibrózou, cirhózou nebo hepatocelulárním karcinomem), postižení malých i velkých kloubů, poruchy psychiky, poruchy sexuálních funkcí, žláz s vnitřní sekrecí (diabetes mellitus, hypothyroidismus, hypogonadismus aj.), bronzové zbarvení kůže, poškození imunitního systému s četnými infekcemi a poškození srdečního svalu [2, 5, 23].

3.1.6. LABORATORNÍ ZNÁMKY HH

Vysoká hladina železa, zvýšená saturace transferinu, snížená TIBC (celková vazebná kapacita transferinu pro železo) a zvýšená hladina feritinu jsou typickými nálezy u pacientů s HH. Hodnoty feritinu jsou považovány za klíčové jak pro monitorování léčby, tak i pro prognózu choroby. Hodnoty feritinu nad 1000 µg/l jsou u obou pohlaví uváděny jako kritické, které vedou k významnému poškození orgánů a tkání a ke zkrácení délky života [2, 7, 24].

3.2. LÉČBA HEREDITÁRNÍ HEMOCHROMATÓZY

Cílem léčby HH je odstranit patologicky působící nadbytečné železo z organismu. Dostupnými léčebnými metodami jsou venepunkce, erythrocytaferéza a podávání chelatačních látek [1, 3, 25, 26]. Experimentálně se ověřuje možnost podávání látek přímo ovlivňujících metabolismus železa (minihepcidiny, agonisté hepcidinu) [27, 28].

Léčebné postupy lze rozdělit na léčbu indukční a léčbu udržovací.

3.2.1. LÉČBA INDUKČNÍ

Cílem indukční léčby je po diagnóze onemocnění co nejrychleji snížit patologické hodnoty železa na hodnoty normální. Za obvyklý cíl se považuje pokles feritinu pod 50 – 100 $\mu\text{g/l}$ a saturace transferinu pod 0,30 [1, 3, 26].

3.2.2. LÉČBA UDRŽOVACÍ

Cílem udržovací léčby je zabránit dalšímu hromadění železa v organismu. Hladina feritinu by měla být pravidelně kontrolována (nejméně 1 \times ročně) a udržována v rozmezí hodnot 50–100 $\mu\text{g/l}$ [1-3].

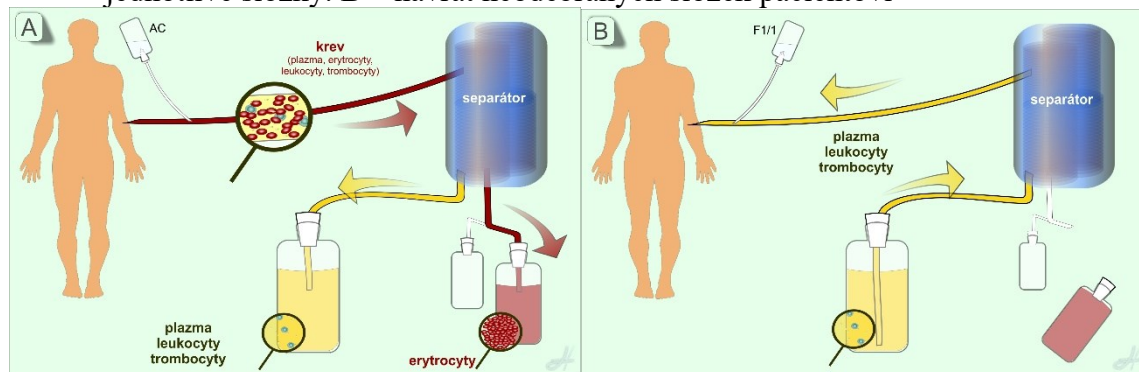
3.3. ERYTROCYTAFERÉZA

Léčebná erythrocytaferéza je definována jako selektivní odběr červených krvinek. Jedná se o metodu mimotělního rozdělení krve na jednotlivé součásti, odstranění erythrocytů a navrácení ostatních složek krve zpět do oběhu pacientovi.

3.3.1. PRINCIP SEPARAČNÍ METODY

Základním principem fungování aferetických přístrojů (separátorů) je centrifugační metoda, při které se v centrifugační nádobě nebo prstenci rozděluje odebíraná krev na základě rozdílné specifické hmotnosti jednotlivých krevních složek. Jednotlivé oddělené krevní složky jsou odstraňovány do sběrných nebo odpadních vaků nebo nádob. Složky krve, které nejsou při odběrech použity, se ze sběrných vaků vracejí zpět do oběhu dárce nebo nemocného [26, 29].

Obr. 1 Erythrocytaferéza – princip diskontinuálního režimu: A – odběr krve, separace na jednotlivé složky. B – návrat neodebraných složek pacientovi



3.3.2. MNOŽSTVÍ ODEBRANÝCH ERYTROCYTŮ

Při jedné erythrocytaferéze je možno odebrat nemocnému v závislosti na celkovém objemu krve (TBV) až 800–1000 ml erythrocytů, tj. až 1000 mg Fe [30]. Podle individuální snášenlivosti léčby a rychlosti úhrady červených krvinek vlastní erythropoezou je možné odběry provádět v intervalu 10–21 dnů [3, 26, 31].

4. CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE

4.1. PRIMÁRNÍ CÍLE PRÁCE

4.1.1. VYTVOŘENÍ SOUBORU NEMOCNÝCH

Vytvořit soubor nemocných s nově diagnostikovanou HH – vyhledat nemocné, dosud neléčené pacienty s HH z různých zdrojů.

4.1.2. LÉČEBNÁ METODA

Zavést erythrocytaferézu do léčby nemocných HH, opakovanými erythrocytaferézami snížit hladinu feritinu u každého nemocného pod 50 µg/l. Standardizovat léčebnou metodu, stanovit optimální parametry odběru pro každého dárce dle protokolu.

4.2. SEKUNDÁRNÍ CÍLE PRÁCE

4.2.1. BEZPEČNOST ERYTROCYTAFERÉZY

Pečlivě monitorovat výskyt nežádoucích reakcí, posoudit toleranci odběrů a výskyt nežádoucích reakcí na odběr, porovnat vlastní data s publikovanými daty.

4.2.2. EFEKTIVITA PROCEDUR

Získaná data vyhodnotit, statisticky zpracovat a ze sledování závislosti poklesu hladiny feritinu na množství odebíraných erythrocytů, na četnosti odběrů a trvání léčby se pokusit vytvořit předpovědní model či „vzorec“ léčebného plánu nově zařazovaných nemocných.

4.2.3. UKAZATELE ÚSPĚŠNOSTI LÉČBY

Ověřit, zda sledováním základních hematologických ukazatelů (např. MCV) lze nahradit nákladnější laboratorní vyšetřování hladiny feritinu, železa a TIBC.

4.2.4. UDRŽOVACÍ LÉČBA

Po dosažení cíle indukční léčby sledovat individuální rychlost vzestupu hladiny feritinu, každému pacientovi stanovit optimální interval následných erythrocytaferéz, u pacientů v udržovací léčbě trvající alespoň 5 let vyhodnotit a statisticky zpracovat získaná data.

4.3. PRACOVNÍ HYPOTÉZY

Pro soubor nemocných s hereditární hemochromatózou léčených erythrocytaferézou jsme vypracovali tyto hypotézy:

- a) Léčbou opakovanými erythrocytaferézami se u pacientů s HH sníží hladina feritinu pod 50 µg/l.
- b) Léčba erythrocytaferézou je dobře tolerovaná a bezpečná, výskyt nežádoucích reakcí a komplikací není vyšší než u jiných hemaferetických metod.

5. SOUBOR NEMOCNÝCH, METODIKA

5.1. VYTVOŘENÍ SOUBORU NEMOCNÝCH

Pro získání nových pacientů s hereditární hemochromatózou a pro jejich zařazení do souboru léčených erythrocytaferézou jsme využili 3 různé postupy. Pacienty jsme hledali mezi dárci krve, v ambulancích gastroenterologů nebo hepatologů a mezi příbuznými již diagnostikovaných pacientů s HH.

5.1.1. SCREENING DÁRCŮ KRVE

Celkem 1348 dárcům byla vyšetřena hladina železa, TIBC a saturace transferinu, ve vzorcích se zvýšenou saturací transferinu byla vyšetřena hladina feritinu. Dárcům s nadprůměrnou hodnotou feritinu byly vyšetřeny mutace HFE genu.

5.1.2. SPOLUPRÁCE S HEPATOLOGICKÝMI AMBULANCEMI

Oslovili jsme hepatologické ambulance královéhradeckého regionu a požádali je o předávání nově diagnostikovaných pacientů s HH k léčbě erythrocytaferézou na naše oddělení.

5.1.3. PACIENTI Z RODINNÝCH STUDIÍ

U všech nově diagnostikovaných pacientů s HH, kteří k nám byli posláni k léčbě, jsme zjišťovali, zda byl proveden screening HH u jejich pokrevních příbuzných. Pokud tomu tak nebylo, byl proveden jejich screening odběrem krve na našem oddělení FN. Pacienti se známkami patologické akumulace železa byli zařazení do souboru léčených.

5.1.4. SOUBOR NEMOCNÝCH

Od 1. ledna 2004 do 31. prosince 2019 bylo do souboru zařazeno 47 pacientů s nově zjištěnou diagnózou hereditární hemochromatózy, u kterých byla zahájena léčba erythrocytaferézou. Celkem 45 pacientů bylo předáno k léčbě z hepatologických pracovišť, 2 pacienti byli získáni z rodinných studií. Mezi dárci byly nalezeny 3 osoby s mutacemi v HFE genu, jejich feritin byl na horní hranici normálních hodnot. Tito dárci byli bez klinických příznaků HH, nebyli tedy zařazení do souboru léčených.

5.2. INDUKČNÍ LÉČBA

Cílem indukční léčby bylo snížit opakovanými erythrocytaferézami co nejrychleji hladinu feritinu pod 50 µg/l. Pro dosažení tohoto cíle byl každému pacientovi stanoven individuální léčebný plán:

- z výšky a hmotnosti pacienta jsme určili TBV,
- vyšetřili jsme krevní obraz, hodnotu hematokritu jsme použili pro výpočet aktuálního celkového množství erytrocytů pacienta (TEV) podle vzorce

objem erytrocytů (ml) $TEV = TBV \times HT$

- posoudili jsme kompenzační mechanismy pacienta – stav kardiovaskulárního, plicního systému a dále jsme podle výsledků interního a laboratorního vyšetření odesílajícího pracoviště, podle anamnézy a vlastního fyzikálního vyšetření upravili množství odebraných erytrocytů,
- stanovili jsme množství odebraných erytrocytů v rozmezí 25 – 35 % celkového množství erytrocytů (TEV), případně jsme provedli korekci odebíraného množství tak, aby HT po odběru neklesl pod 0,25,
- před dalšími odběry jsme zjišťovali individuální toleranci odběru, pátrali jsme po pozdních reakcích na odběr a pokud se vyskytly, korigovali jsme odebíraný objem při následujících odběrech,
- sledovali jsme pokles zásob železa v organismu,
- po dosažení cílové hodnoty feritinu pod 50 µg/l jsme ukončili indukční fázi léčby.

5.3. UDRŽOVACÍ LÉČBA

Cílem udržovací léčby bylo pravidelnými odběry erytrocytů udržovat hladinu feritinu v ideálním případě pod 100 µg/l, v ostatních případech alespoň v mezích normálních hodnot. Standardní postup u každého pacienta zahrnoval kontrolní odběry hladiny železa, feritinu, TIBC a saturace transferinu. Při vzestupu hodnoty feritinu nad 100 µg/l byl pacient pozván k léčebnému odběru. Množství odebíraných erytrocytů bylo stanovováno stejným způsobem jako při indukční léčbě, včetně individualizace, která vycházela z předchozí znalosti pacientovy tolerance odběrů. Pokud byla hladina feritinu vysoká, např. pokud se pacient dostavil ke kontrole po dlouhé době, bylo napláno a následně provedeno tolik odběrů erytrocytaferézou, aby bylo opět dosaženo hodnoty feritinu pod 100 µg/l. Při plánování počtu odběrů byla využita předchozí data daného pacienta (např. pokles hladiny feritinu v závislosti na množství odebíraných erytrocytů a frekvenci odběru, tolerance odběru apod.).

5.4. PŘÍSTROJ PRO ERYTROCYTAFERÉZU

Léčebné aferézy jsme prováděli na separátoru krevních částic Haemonetics MCS+ (Haemonetics Corp., Braintree MA, USA, dále MCS+) s využitím jednorázové uzavřené odběrové soupravy TAE 944. Součástí výbavy přístroje je počítačová jednotka se software (SW, hemokalkulátor), která přístroj řídí. Separátor byl obsluhován školeným personálem, který prostřednictvím hemokalkulátoru komunikoval s přístrojem, v úvodu procedury zadal základní údaje o pacientovi, programoval odběr podle doporučení lékaře a nastavoval variabilní parametry odběru. Během procedury obsluha upravovala variabilní parametry odběru a tím reagovala na případné nežádoucí reakce pacienta.

5.5. PŘÍPRAVA PŘED LÉČEBNÝM ODBĚREM

Příprava před erytrocytaferézou zahrnovala

- poučení pacienta včetně podpisu informovaného souhlasu,
- vyšetření pacienta (anamnéza, fyzikální vyšetření, změření teploty, krevního tlaku, pulzu),
- hydrataci pacienta příjmem tekutin per os,
- přípravu separátoru (instalace setu, přípravná fáze separátoru, naplnění setu roztoky, funkce kontrolních čidel).

5.6. LÉČEBNÝ ODBĚR

Po standardně provedené venepunkci a odběru předepsaných vzorků krve na vyšetření byla odběrová kanyla napojena na set separátoru. Do SW separátoru byla zadána data o pacientovi (pohlaví, výška, váha, aktuální krevní obraz, požadované množství odebíraných erytrocytů a stanovená náhrada objemu) a byl zahájen automatický odběr. V průběhu odběru byl pacient pod dozorem zdravotnického personálu, který upravoval parametry odběru při případných nežádoucích reakcích pacienta. Po ukončení odběru jsme odebrali kontrolní vzorky krve, venepunkce byla ukončena a místo vpichu bylo standardně ošetřeno.

5.7. LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ

Při erythrocytaferéze jsme u každého pacienta sledovali následující parametry:

- před odběrem krevní obraz, hladinu železa, TIBC, saturaci transferinu a hladinu feritinu,
- po odběru krevní obraz.

Krevní obraz jsme vyšetřovali ve vlastní laboratoři transfuzního oddělení na přístroji NK Celltac Alfa (Nihon Kohden, Tokyo, Japonsko), od 20.12.2018 na přístroji Celldyne Ruby (Abbott Laboratories, Santa Clara, CA, USA). Vzorky na vyšetření hladin železa, TIBC a saturace transferinu jsme odesílali do laboratoře Ústavu klinické biochemie a diagnostiky FN, kde byly vyšetřeny standardními metodami.

5.8. STATISTICKÉ METODY

Cílem statistického zhodnocení bylo vyhodnocení sledovaných parametrů souboru nemocných v čase. Pro statistickou analýzu byl použit software NCSS 2007 (NCSS LLC, Kaysville, UT, USA). Statistické postupy byly před zahájením výzkumu a pak průběžně konzultovány s Katedrou lékařské biofyziky Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze. Pro posouzení míry lineární souvislosti byl použit neparametrický Spearmanův koeficient pořadové korelace. Pro testování hypotézy shody vůči alternativě neshody byl použit dvouvýběrový t-test a neparametrický Mann-Whitney, Kolmogorov-Smirnovův test. Pro testování hypotézy nezávislosti hodnot byl použit Fischerův test. Minimální počet osob v souboru léčených pacientů byl stanoven na 40 osob. Za statisticky významnou byla považována hodnota $p < 0,05$.

6. VLASTNÍ VÝSLEDKY

6.1. CHARAKTERISTIKA SOUBORU

Celkem bylo do souboru zařazeno 47 pacientů, u kterých byla nově zjištěna hereditární hemochromatóza se známkami akumulace železa. Všichni byli zařazeni do programu léčby erythrocytaferézami.

6.1.1. ZASTOUPENÍ MUTACÍ V SOUBORU

U 33 pacientů (70,2 %) byla zjištěna homozygotní mutace C282Y, 3 pacienti byli smíšené heterozygoti C282Y/H63D, 4 homozygoti H63D, 3 heterozygoti H63D, jeden heterozygot C282Y, 3 pacienti byli negativní pro všechny 3 vyšetřované mutace (tab. 1).

Tab. 1 Zastoupení mutací HFE genu v souboru léčených pacientů (n=47)

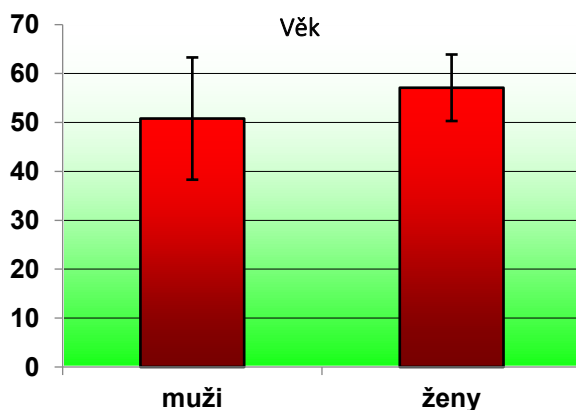
Mutace	Počet pacientů	%
C282Y/C282Y	33	70,2
C282Y/H63D	3	6,4
H63D/H63D	4	8,5
C282Y/-	1	2,1
H63D/-	3	6,4
nezjištěna (-/-)	3	6,4

6.1.2. DEMOGRAFICKÁ DATA SOUBORU

V souboru léčených je zastoupeno 37 mužů a 10 žen. Mezi pacienty se vyskytují 4 dvojice přímých příbuzných: 2× otec – syn, 1× otec – dcera a 1× bratři.

Průměrný věk pacientů v okamžiku zahájení léčby byl 52 ± 12 roků (medián 52 roků), nejmladšímu nemocnému bylo 29 let, nejstarší pacient začínal s léčbou ve věku 75 let. V souboru nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl ($p=0,14$) mezi věkem mužů ($50,8 \pm 12,4$ roků, medián 52, meze 29 – 75) a věkem žen ($57,1 \pm 6,8$ roků, medián 58,5, meze 47 – 67 roků) (graf 1).

Graf 1 Průměrný věk mužů (n=37) a žen (n=10)

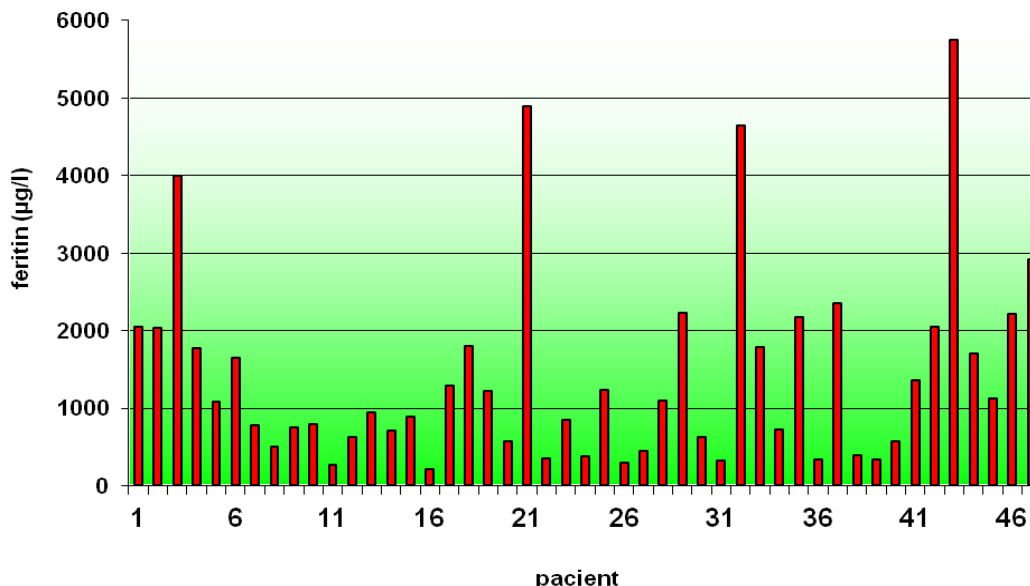


Legenda: Srovnání průměrného věku mužů a žen, nebyl nalezen statisticky významný rozdíl ($p=0,14$).

6.2. LABORATORNÍ HODNOTY PŘED ZAHÁJENÍM LÉČBY

Hladina feritinu před zahájením léčby u pacientů byla 213,9 – 5743,8 $\mu\text{g/l}$, (průměr 1429,0 \pm 1248,9 $\mu\text{g/l}$, medián 1086,8 $\mu\text{g/l}$) (graf 2).

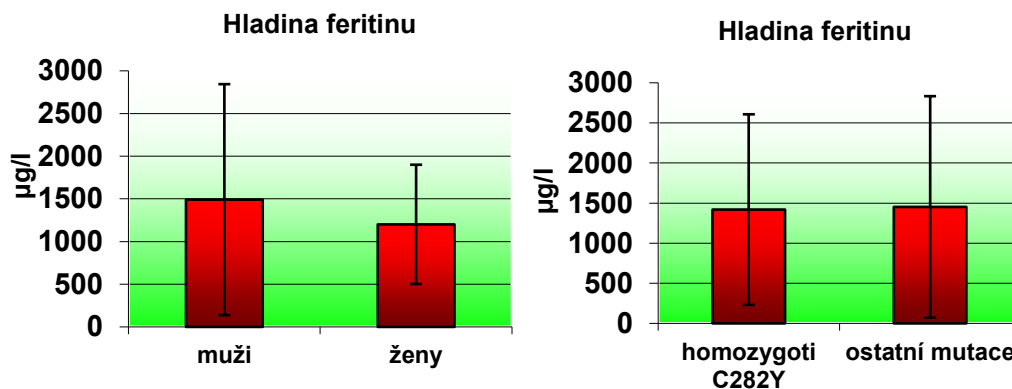
Graf 2 Hodnoty feritinu před zahájením léčby (n=47)



Legenda: viz text

Celkem 24 pacientů (51 %) mělo hladinu feritinu nad 1000 $\mu\text{g/l}$, 13 pacientů (28 %) v intervalu 500 – 1000 $\mu\text{g/l}$, 10 pacientů (21 %) mělo hladinu feritinu nižší než 500 $\mu\text{g/l}$. Nenalezli jsme statisticky významný rozdíl ($p=0,88$) mezi hodnotami feritinu u mužů (1490,7 \pm 1353,4 $\mu\text{g/l}$, medián 946,5 $\mu\text{g/l}$, rozmezí 213,9 – 5743,8 $\mu\text{g/l}$) a žen (1201,0 \pm 698,6 $\mu\text{g/l}$, medián 1163,0 $\mu\text{g/l}$, rozmezí 292,3 – 2229,1 $\mu\text{g/l}$). Obdobně nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl ($p=0,92$) mezi hladinou feritinu v souboru homozygotů C282Y (1419,3 \pm 1188,0 $\mu\text{g/l}$, medián 946,5 $\mu\text{g/l}$, rozmezí 292,3 – 4899,3 $\mu\text{g/l}$) a v souboru pacientů s ostatními mutacemi (1451,9 \pm 1381,0 $\mu\text{g/l}$, medián 1255,6 $\mu\text{g/l}$, rozmezí 213,9 – 5743,8 $\mu\text{g/l}$) (graf 3).

Graf 3 Porovnání hladiny feritinu v souborech mužů a žen a v souborech pacientů s homozygotní mutací C282Y a pacientů s ostatními mutacemi



Legenda: Rozdíly hladin feritinu v souborech mužů a žen a v souborech pacientů s homozygotní mutací C282Y a pacientů s ostatními mutacemi nejsou statisticky významné ($p>0,05$).

Počáteční hodnoty hladiny železa, TIBC, saturace transferinu a feritinu zjištěné u nemocných před zahájením léčby jsou uvedeny v tabulce 2.

Tab. 2 Hodnoty feritinu, hladiny železa, TIBC a saturace transferinu před léčbou (n=47)

	AV ± SD	medián	rozmezí	norma
Feritin (µg/l)	1429,0 ± 1248,9	1086,8	213,9 – 5743,8	14 – 150 ženy 17 – 230 muži
Železo (µmol/l)	35,0 ± 8,9	36,0	19,7 – 52,1	5,8 – 34,5
TIBC (µmol/l)	44,4 ± 5,7	44,7	32,9 – 58,3	40,8 – 76,6
Saturace transferinu	0,77 ± 0,19	0,86	0,40 – 0,98	0,20 – 0,45

Nebyla zjištěna statisticky významná závislost hladiny feritinu na věku pacientů v souboru všech pacientů (p=0,19), v souboru mužů (p=0,17), žen (p=0,72) ani u pacientů s homozygotní mutací C282Y (p=0,87).

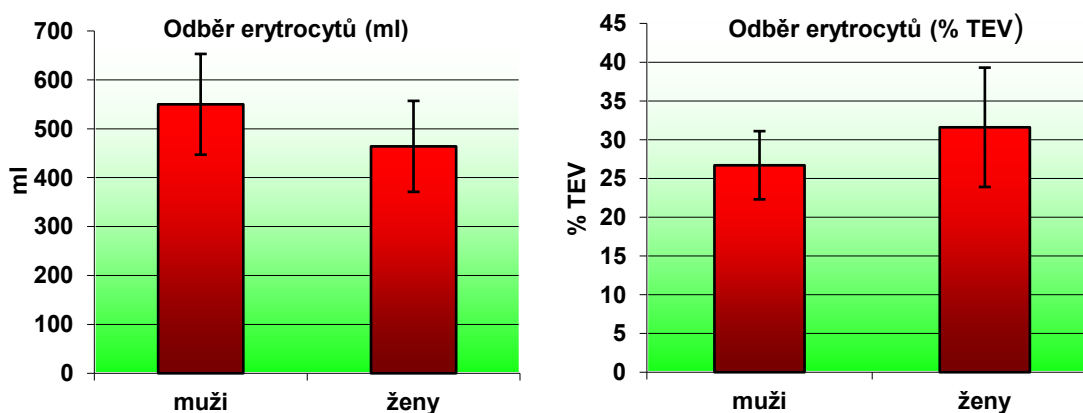
6.3. INDUKČNÍ LÉČBA

Celkem bylo provedeno 501 léčebných erythrocytaferéz (379 u mužů, 122 u žen), průměrně 10,6 u každého pacienta (medián 7, rozmezí 1 – 70). Jeden výkon trval od 21 do 145 minut (průměr 63 ± 19 minut, medián 61 minut).

6.3.1. ODBĚR ERYTHROCYTŮ PŘI JEDNÉ ERYTHROCYTAFERÉZE

Při jedné erythrocytaferéze bylo odebráno 532 ± 107 ml erythrocytů (medián 538 ml, rozmezí 69 – 837 ml). V souboru mužů činil průměrný objem odebraných erythrocytů 550 ± 103 ml (medián 554 ml, rozmezí 116 – 837 ml), u žen 464 ± 93 ml (medián 451 ml, rozmezí 69 – 612 ml), rozdíl mezi souborem mužů a žen je statisticky významný (p<0,05). Výše uvedené množství odebraných erythrocytů znamená, že bylo při jednom odběru odebráno u mužů 26,7 ± 4,4 % (medián 26,5 %, rozmezí 15,3 – 34,7 %) celkového vypočteného objemu erythrocytů (TEV) a u žen 31,6 ± 7,7 % TEV (medián 28,6 %, rozmezí 21,1 – 41,1 %). Rozdíl v % TEV mezi souborem mužů a žen není statisticky významný (p=0,19) (graf 4).

Graf 4 Objem odebraných erythrocytů při jedné erythrocytaferéze

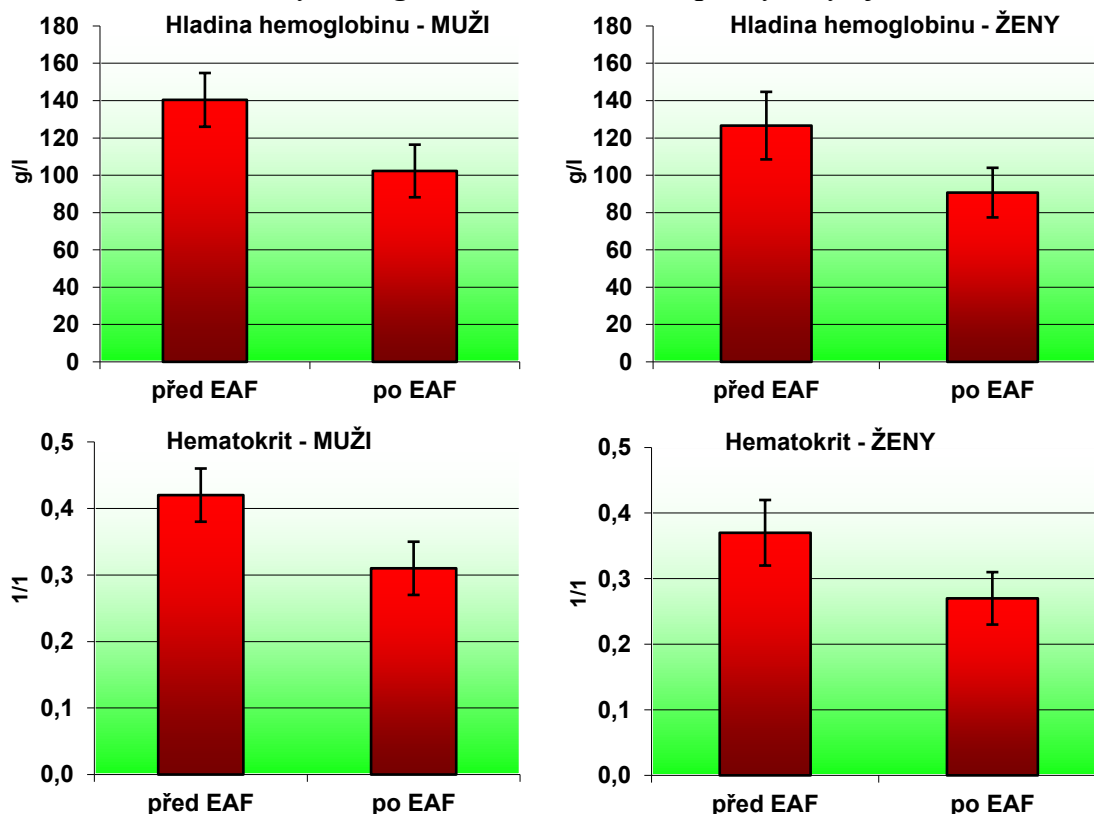


Legenda: Rozdíl v množství odebraných erythrocytů (v ml) v souborech mužů a žen je statisticky významný (p<0,05). Rozdíl v množství odebraných erythrocytů vyjádřený jako % TEV v souborech mužů a žen není statisticky významný (p=0,19).

6.3.2. ZMĚNA HODNOT KREVNÍH OBRAZU

Odběrem erytrocytů se snížila hladina hemoglobinu u mužů z $140,4 \pm 14,4$ g/l (medián 142 g/l, rozmezí 108 – 186 g/l) před odběrem na $102,3 \pm 14,1$ g/l (medián 102 g/l, rozmezí 74 – 143 g/l) po odběru, resp. u žen z $126,6 \pm 18,1$ g/l (medián 122 g/l, rozmezí 103 – 153 g/l) na $90,7 \pm 13,3$ g/l (medián 90 g/l, rozmezí 75 – 123 g/l). Hematokrit klesl z $0,42 \pm 0,04$ (medián 0,42, rozmezí 0,31 – 0,53) na $0,31 \pm 0,04$ (medián 0,31, rozmezí 0,22 - 0,42) u mužů, resp. z $0,37 \pm 0,05$ (medián 0,37, rozmezí 0,28 – 0,47) na $0,27 \pm 0,04$ (medián 0,27, rozmezí 0,22 – 0,36) u žen. Změny hodnot hemoglobinu a hematokritu v souboru mužů i žen jsou statisticky signifikantní ($p < 0,05$) (graf 5).

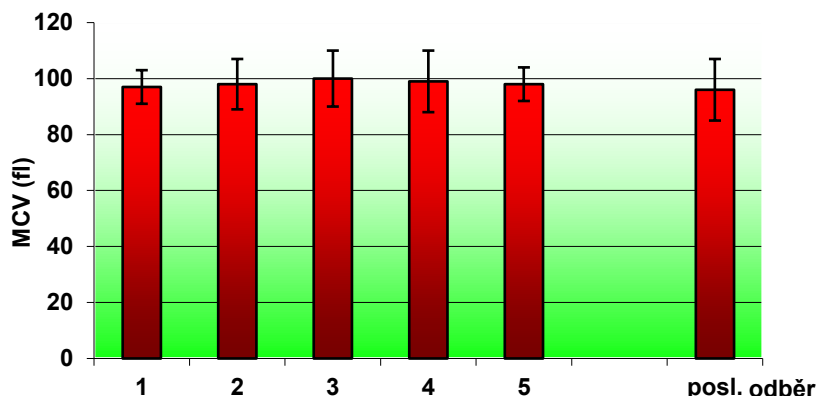
Graf 5 Snížení hladiny hemoglobinu a hematokritu po erythrocytaferéze



Legenda: Porovnání hodnot hemoglobinu a hematokritu před a po erythrocytaferéze, pokles hodnot je ve všech 4 souborech statisticky významný ($p < 0,05$).

Střední objem erytrocytů (MCV) poklesl v souboru všech pacientů z $97,0 \pm 6,0$ fl (medián 97,9 fl, rozmezí 84 – 109 fl) na $96,3 \pm 10,8$ fl (medián 98, rozmezí 79 – 112 fl) po posledním odběru, změny MCV nejsou statisticky signifikantní ($p > 0,05$) (graf 6).

Graf 6 Změny středního objemu erytrocytů v závislosti na odběrech



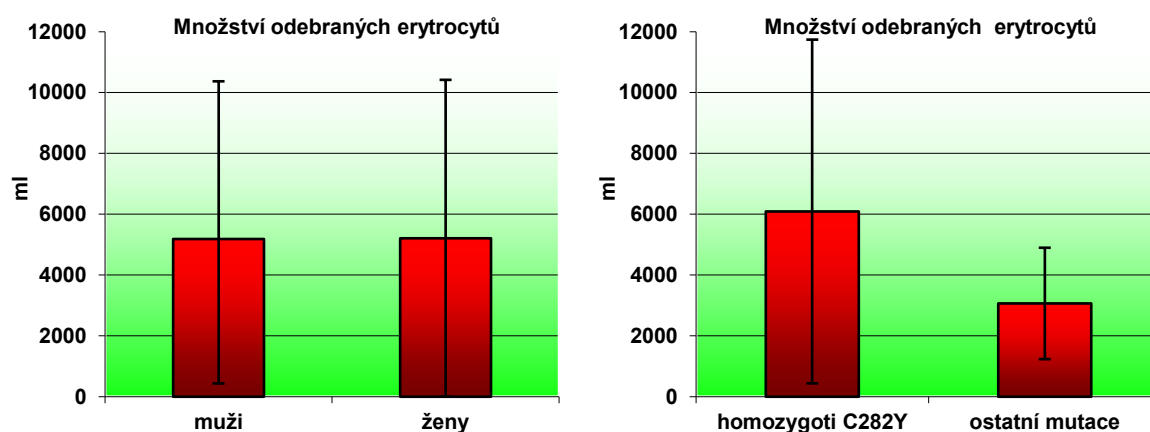
Legenda: Změny hodnot MCV mezi jednotlivými odběry nejsou statisticky významné ($p > 0,05$).

6.3.3. DOBA LÉČBY, MNOŽSTVÍ ODEBRANÝCH ERYTROCYTŮ

Indukční léčba trvala průměrně 5,7 měsíce (směrodatná odchylka 6,3 měsíce, medián 4 měsíce), nejkratší doba byla 1 měsíc, maximální doba léčby byla 36 měsíců. Interval mezi dvěma odběry byl $19,4 \pm 6,4$ dnů (medián 18, rozmezí 10 – 36 dnů).

V průběhu indukční léčby bylo pacientům odebráno celkem 5191 ml erytrocytů (medián 3849 ml, směrodatná odchylka 5001 ml, rozmezí 410 – 26927 ml). V souboru mužů bylo odebráno 5186 ± 4747 ml (medián 3877 ml, rozmezí 410 – 26927 ml), v souboru žen 5210 ± 5846 ml (medián 3482 ml, rozmezí 607 – 21707 ml), rozdíl mezi souborem mužů a žen není statisticky významný ($p=0,52$). V souboru pacientů s homozygotní mutací C282Y bylo odebráno 6092 ± 5651 ml (medián 4491 ml, rozmezí 607 – 26927 ml), v souboru pacientů s ostatními mutacemi 3068 ± 1831 ml (medián 2816 ml, rozmezí 410 – 8210 ml), rozdíl mezi těmito soubory je statisticky významný ($p < 0,05$) (graf 7).

Graf 7 Celkové množství odebraných erytrocytů při indukční léčbě

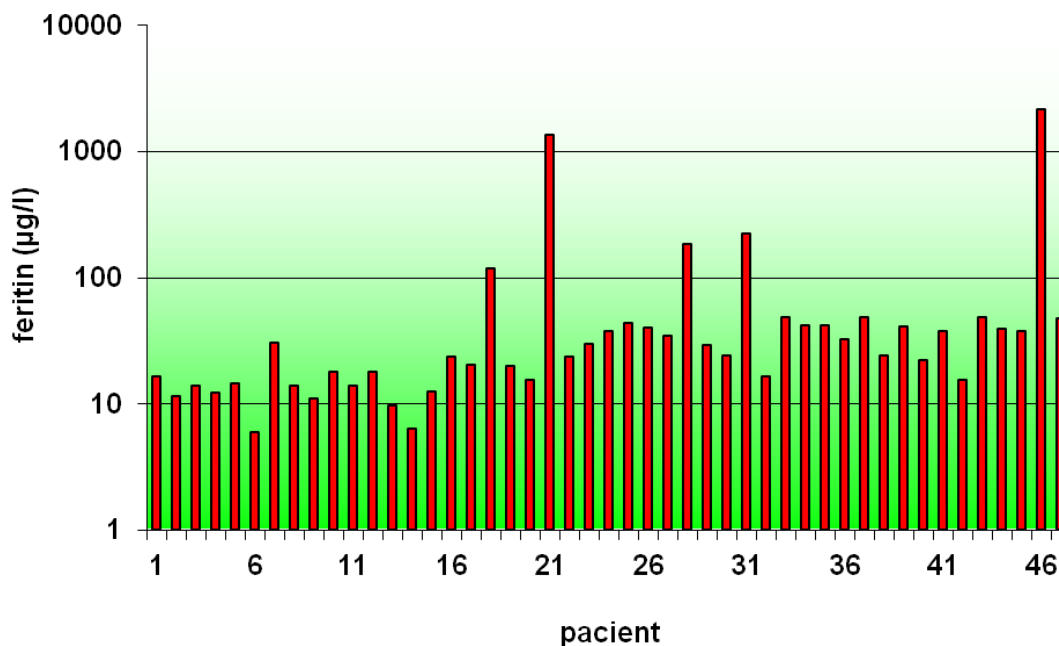


Legenda: Porovnání množství odebraných erytrocytů při indukční léčbě mezi souborem mužů a žen (rozdíl není statisticky významný ($p=0,52$)). Rozdíl mezi souborem homozygotů C282Y a souborem pacientů s ostatními mutacemi je statisticky významný ($p < 0,05$).

6.4. LABORATORNÍ HODNOTY PO UKONČENÍ INDUKČNÍ LÉČBY

Stanovený cíl léčby, pokles hladiny feritinu pod 50 µg/l, byl splněn u 42 z 47 pacientů. Dosažená hodnota feritinu na konci léčby u 42 vyléčených pacientů byla $26,2 \pm 13,0$ µg/l, medián 23,9, rozmezí 6,0 – 49,1 µg/l (graf 8). U 11 pacientů poklesla hladina feritinu po posledním odběru pod 15 µg/l, u 12 pacientů byla výsledná hodnota feritinu v rozmezí 15 – 25 µg/l (tab. 3).

Graf 8 Hodnoty feritinu po ukončení indukční léčby (n=47)



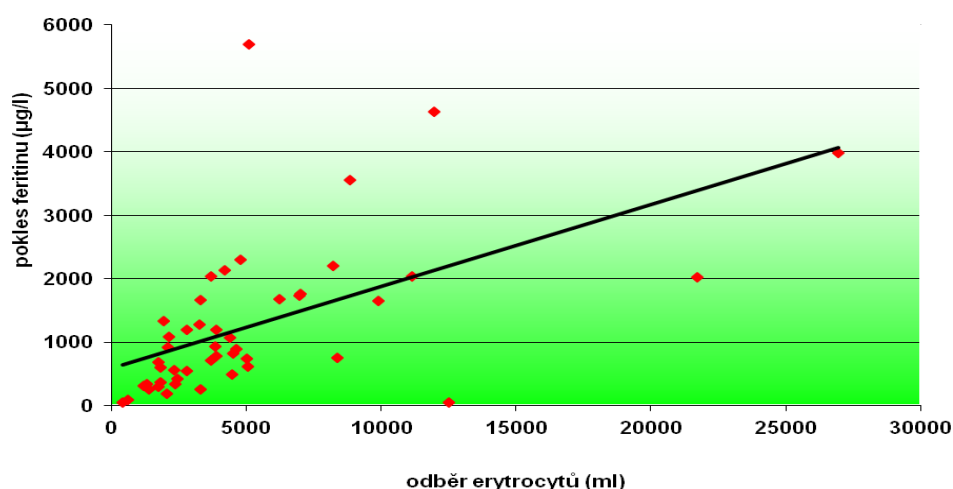
Legenda: viz text

Tab. 3 Hladina feritinu po posledním odběru (n=47)

Feritin (µg/l)	Počet pacientů
0 – 15,0	11
15,1 – 25,0	12
25,0 – 50,0	19
> 50,0	5

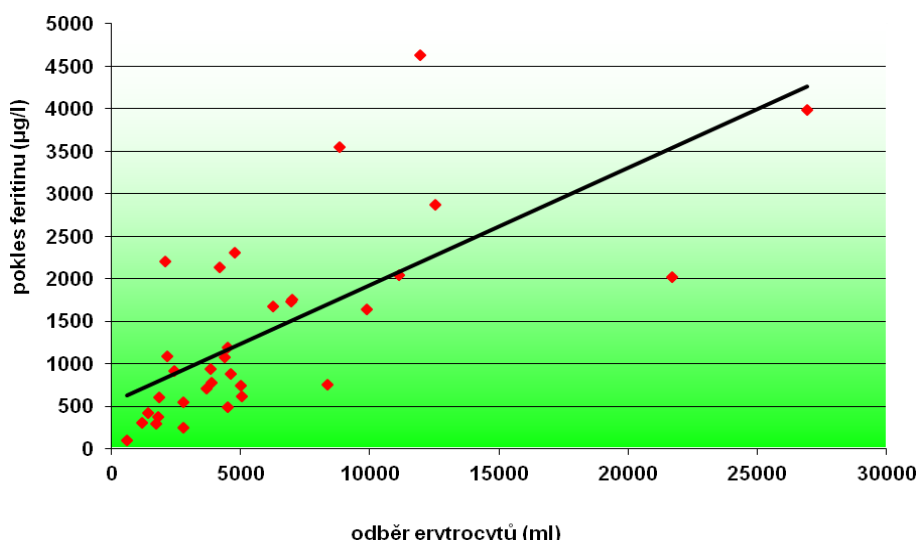
Pokles hladiny feritinu v souboru všech (n=47) pacientů koreloval ($r=0,66$, $p<0,05$) s množstvím odebraných erytrocytů. Těsnější korelace byla prokázána v souboru pacientů s homozygotní mutací C282Y ($r=0,77$, $p<0,05$) (graf 9 a 10).

Graf 9 Závislost poklesu feritinu na množství odebraných erytrocytů (n=47)



Legenda: Statisticky významná závislost poklesu feritinu na množství odebraných erytrocytů byla prokázána v souboru všech pacientů ($r=0,66$, $p<0,05$).

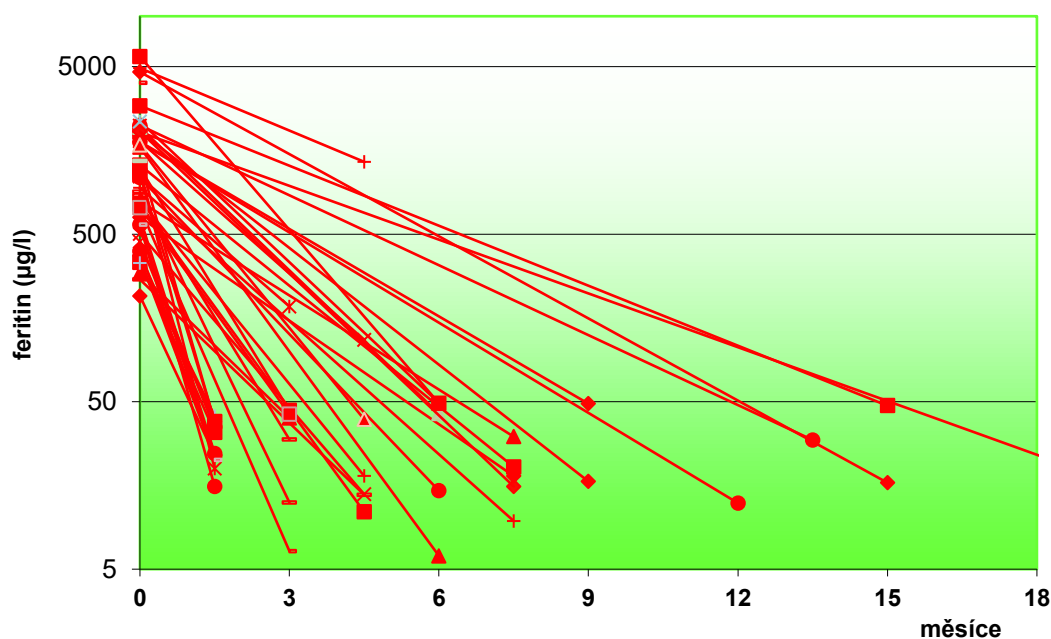
Graf 10 Závislost poklesu hladiny feritinu na množství odebraných erytrocytů (soubor homozygotů C282Y, n=33)



Legenda: Statisticky významná závislost poklesu hladiny feritinu na množství odebraných erytrocytů byla prokázána u pacientů s homozygotní mutací C282Y ($r=0,77$, $p<0,05$).

Rychlost poklesu hladiny feritinu, vyjádřená úbytkem feritinu za měsíc, dosáhla hodnoty 297 ± 195 µg/l, medián 274 µg/l, rozmezí 64 – 949 µg/l. Nebyl prokázán statisticky významný rozdíl v rychlosti poklesu feritinu mezi souborem pacientů s homozygotní mutací C282Y a souborem pacientů s ostatními mutacemi ($p=0,36$). Rychlost poklesu feritinu u C282Y homozygotů byla 267 ± 142 µg/l (medián 274 µg/l, rozmezí 84 – 645 µg/l), u pacientů s ostatními mutacemi 384 ± 270 µg/l (medián 267 µg/l, rozmezí 64 – 949 µg/l). Ani mezi souborem mužů a souborem žen nebyl prokázán statisticky významný rozdíl ($p=0,51$) v rychlosti poklesu feritinu (muži 300 ± 205 µg/l (medián 274 µg/l, rozmezí 64 – 949 µg/l), ženy 266 ± 150 µg/l (medián 182 µg/l, rozmezí 84 – 502 µg/l) (graf 11).

Graf 11 *Závislost poklesu hladiny feritinu na době léčby (n=47)*



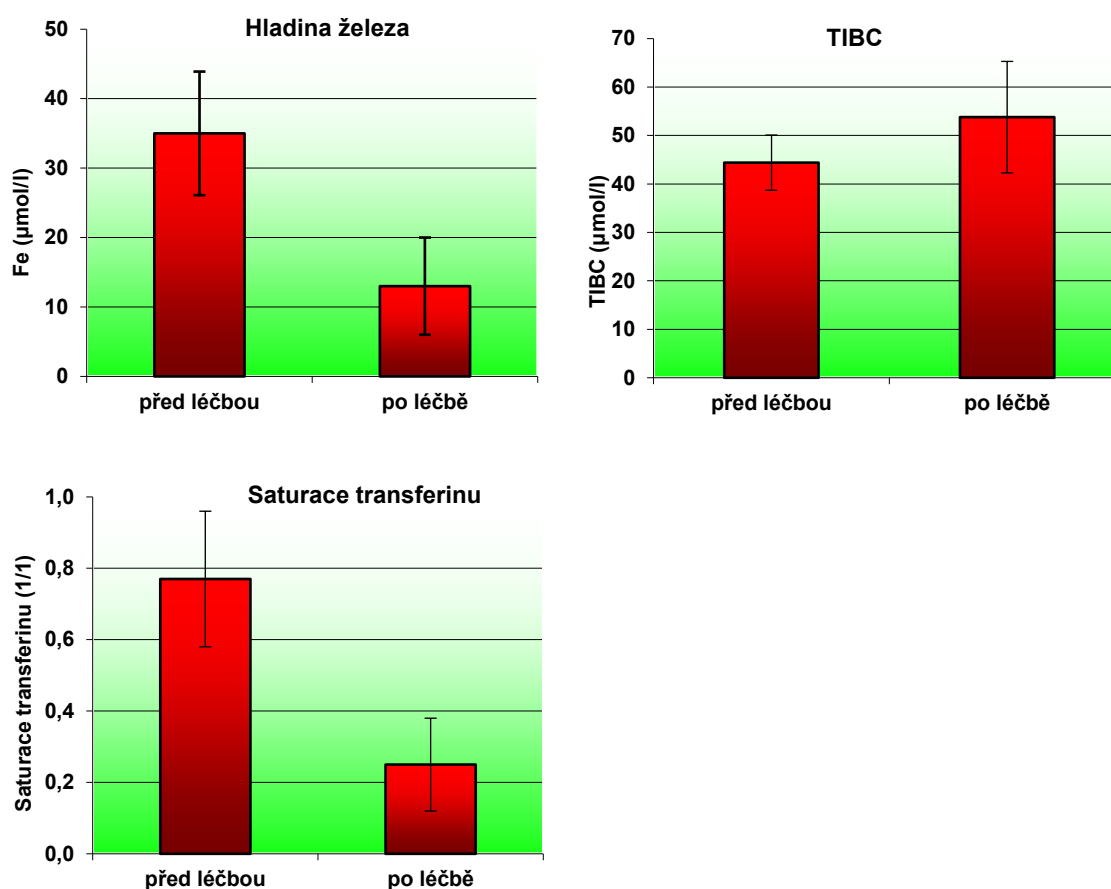
Legenda: Závislost poklesu hladiny feritinu na době léčby. Strmost křivky vyjadřuje rychlost poklesu hladiny feritinu (viz text).

Všechny tři sledované markery metabolismu železa se po ukončení indukční léčby statisticky významně ($p < 0,05$) upravily. Hladina železa klesla z původní hodnoty $35,0 \mu\text{mol/l}$ na $13,0 \mu\text{mol/l}$ po léčbě, TIBC stoupla z $44,4 \mu\text{mol/l}$ na $53,8 \mu\text{mol/l}$. Saturace transferinu klesla z $0,77$ na $0,25$ po skončení léčby (tab. 4, graf 12).

Tab 4 *Hodnoty hladiny železa, TIBC a saturace transferinu po léčbě (n=47)*

	AV \pm SD	Medián	Rozmezí	Norma
Železo ($\mu\text{mol/l}$)	$13,0 \pm 7,0$	10,6	4,2 – 29,5	5,8 – 34,5
TIBC ($\mu\text{mol/l}$)	$53,8 \pm 11,5$	51,1	33,4 – 72,2	40,8 – 76,6
Saturace transferinu	$0,25 \pm 0,13$	0,23	0,06 – 0,50	0,20 – 0,45

Graf 12 Hodnoty hladiny železa, TIBC a saturace transferinu před léčbou a po léčbě



Legenda: Porovnání výsledků laboratorních hodnot metabolismu železa před zahájením léčby a po léčbě. Změny všech tří hodnot jsou statisticky významné ($p < 0,05$).

U 5 pacientů nebyla léčba dokončena, 2× ze zdravotních důvodů, 2× z důvodu změny bydliště pacienta, 1× pro úmrtí pacienta (autonehoda). Hodnoty feritinu těchto pacientů naměřené při posledním odběru na našem oddělení byly v rozmezí 117,7 – 2167,5 μg/l (graf 8, viz výše).

6.5. NEŽÁDOUCÍ REAKCE NA ODBĚR

V průběhu 501 odběrů indukční léčby bylo zaznamenáno u 28 pacientů celkem 52 nežádoucích reakcí (10,4 %), z toho 50 reakcí bylo lehkých a 2 středně těžké.

Tab. 5 Nežádoucí reakce na odběr (n=52)

Typ komplikace	Celkem n (%)	Lehké n (%)	Středně těžké n (%)
Ruptura žíly, hematom	12 (23,1)	12 (23,1)	0
Poranění nervu	1 (1,9)	1 (1,9)	0
Citronanová toxicita	29 (55,7)	28 (53,8)	1 (1,9)
Vazovagální reakce	8 (15,5)	7 (13,6)	1 (1,9)
Technická komplikace	2 (3,8)	2 (3,8)	0
Celkem	52 (100,0)	50 (96,2)	2 (3,8)

Z lehkých reakcí se nejčastěji (53,8 %) vyskytly reakce na podání citronanu. Ze středně těžkých reakcí se v jednom případě jednalo o hypokalcémii způsobenou citronanovou toxicitou, ve druhém případě o vazovagální reakci na konci odběru s protražovanou hypotenzí. Přehled nežádoucích reakcí v souvislosti s odběrem je uveden v tab. 5.

6.6. UDRŽOVACÍ LÉČBA

Po ukončení indukční léčby byli pacienti předáni zpět do péče zařízení, odkud byli k léčbě odesláni, ke kontrolám zdravotního stavu a k další péči.

6.6.1. SOUBOR PACIENTŮ A JEJICH LÉČBA

Celkem 33 pacientů ze 42 (79 %) po ukončení indukční léčby bylo odesláno zpět na naše oddělení s doporučením k dalšímu léčebnému odběru nebo ke kontrole hladiny feritinu.

Časový odstup první kontroly od ukončení iniciální léčby činil 3 – 17 měsíců ($9,0 \pm 3,6$ měsíců, medián 9 měsíců). Zjištěná hodnota feritinu při této kontrole byla $68,7 \pm 66,2$ $\mu\text{g/l}$, medián 42 $\mu\text{g/l}$, rozmezí 11 – 580 $\mu\text{g/l}$.

V období 1. 1. 2004 – 31. 12. 2020 bylo následně u těchto pacientů provedeno 585 erythrocytaferéz v rámci udržovací léčby. Při těchto odběrech bylo u 13 pacientů zaznamenáno 40 (6,8 %) lehkých nežádoucích reakcí (18× ruptura žíly, 16× citronanová toxicita, 5× vazovagální reakce, 1× technická komplikace).

6.6.2. DÁRCOVSTVÍ KRVE U PACIENTŮ V PRŮBĚHU UDRŽOVACÍ LÉČBY

Celkem 3 pacienti, kteří splňovali kritéria stanovená pro dárce krve, začali po ukončení indukční léčby darovat krev nebo krevní složky. Jeden dárce po 7 letech dárcovství krve v roce 2015 ukončil, byl zařazen zpět mezi pacienty léčené erythrocytaferézou. Hladina feritinu jsme při odběrech průběžně sledovali (nejméně 1x ročně), hodnoty zjištěné při posledním odběru v roce 2020 byly před odběrem krve v rozmezí 100 – 150 $\mu\text{g/l}$.

6.6.3. AKTUÁLNĚ SLEDOVANÍ PACIENTI

V posledních 24 měsících, tj. v období 1. ledna 2019 – 31. prosince 2020, se alespoň jedenkrát dostavilo ke kontrolnímu nebo léčebnému odběru celkem 19 pacientů (15 mužů a 4 ženy). Zjištěná hladina feritinu při poslední kontrole nebo před posledním odběrem v tomto období byla $176,4 \pm 84,4$ $\mu\text{g/l}$, medián 151 $\mu\text{g/l}$, rozmezí 45,6 – 437,0 $\mu\text{g/l}$. Celková doba sledování těchto 19 pacientů činí $9,6 \pm 5,2$ roku, medián 12,8 let, rozmezí 0,9 – 14,7 roku.

7. DISKUZE

7.1. LÉČEBNÁ METODA

Hereditární hemochromatóza je chorobou, jejíž četný výskyt a klinické aspekty jsou významnější, než se soudilo ještě v nedávné minulosti [9, 32, 33]. Časná diagnóza HH a rychlá a účinná léčba představují trvalou a stále aktuální výzvu současné klinické medicíny [34].

Za základní léčebnou metodu první volby, zmiňovanou v publikovaných doporučeních pro léčbu HH, je považována venepunkce [1, 3, 29, 34-36]. S rozvojem, zaváděním a využíváním automatizovaných přístrojových metod v medicíně vznikla možnost využít

jednu ze separátorových metod, léčebnou erythrocytaferézu, i k léčbě HH. Ověřit možnosti použití této metody v našich podmínkách bylo úkolem předkládané práce.

V době plánování metodiky a sestavování cílů naší práce byl dostupný jen omezený počet publikací věnujících se léčbě pacientů s hemochromatózou pomocí erythrocytaferézy. Obvyklé randomizované studie (evidence based studies) chyběly. Byly publikovány pouze údaje o jednotlivých nemocných nebo nerandomizované studie popisující léčbu malých skupin pacientů, které svědčily pro klinický a terapeutický úspěch erythrocytaferézy oproti klasické venepunkci [30, 37-39]. Po zahájení naší studie byly postupně zveřejňovány předběžné a následně i kompletní výsledky randomizovaných studií [26, 31, 36, 40-44]. Průběžné výsledky naší studie shrnující léčbu 22 pacientů jsme publikovali v roce 2012 [45]. S potěšením můžeme konstatovat, že většina našich výsledků byla shodná s výsledky výše uvedených studií. Naše studie je v literatuře citována, např. ve výsledcích nizozemské randomizované studie [26], v přehledné práci o léčbě hemochromatózy [24] nebo v doporučení gastroenterologů USA pro léčbu HH [3].

Obě uvedené léčebné metody, venepunkce i erythrocytaferéza, mají své výhody a nevýhody. Většímu rozšíření erythrocytaferéz brání ekonomické důvody, nutnost přítomnosti trénovaného personálu a vlastnictví separátoru [26, 29]. Léčba venepunkcemi je považována za jednoduchou, účinnou a levnou [1, 3, 11, 29, 34-36]. Přesto i venepunkce může být příčinou celé řady nežádoucích reakcí a komplikací. Moirand popisuje komplikace u 64 % osob v souboru 353 pacientů léčených venepunkcemi. Komplikace zahrnují problémy s žilním přístupem u 43 % pacientů, únavu u 63 % pacientů, významná je také psychická újma, kdy 28 % pacientů považuje pravidelné venepunkce za obtěžující, 8 % pacientů je považuje za výrazný zásah do osobního života a 6 % za významný zásah do profesního života [46]. Lima popisuje jak lokální komplikace, zahrnující bolest a zhmoždění v místě vpichu, tak komplikace celkové, např. závratě a kolapsy, které mohou být limitujícím faktorem především u pacientů s kardiovaskulárním postižením [29]. Rombout-Sestrienkova uvádí, že po delší době léčby nadpoloviční většina pacientů shledává opakované venepunkce jako obtěžující, které jim působí značné nepohodlí. Dvě třetiny pacientů jejího souboru nesouhlasily s týdenními venepunkcemi a vyžadovaly snížení jejich frekvence [31]. Jako nejzávažnější komplikace byla popsána dvě úmrtí po venepunkci [47, 48]. Nelze opominout ani fakt, že odběrová jehla pro venepunkci je o 1 – 2 gauge silnější než pro erythrocytaferézu. Větší průměr jehly zvyšuje riziko hematomů a poškození žíly, arterie nebo nervových větví [49, 50].

Při venepunkci se odstraňuje mimo erythrocytů také plazma s obsahem koagulačních faktorů, proteinů a trombocyty, což může limitovat léčbu pacientů s hypoproteinémií nebo trombocytopenií [31]. Hypoproteinémie může nepříznivě ovlivnit zejména pacienty s HH, kteří mají cirhózu jater [40]. Při erythrocytaferéze se po odstranění erythrocytů z odebírané krve všechny ostatní složky navracejí pacientovi do cirkulace [29]. Ztráta plazmy při venepunkcích může být velmi velká a klinicky významná. Při venepunkcích, které se doporučuje provádět 1 – 2× týdně a při hematokritu 0,35 – 0,45 se odstraní 275 – 325 ml plazmy. To může znamenat celkovou roční ztrátu až 17 litrů plazmy při jedné venepunkci týdně, případně roční ztrátu až 34 litrů plazmy při dvou venepunkcích týdně u pacienta s hematokritem 0,35. Ve srovnání s tím ztráta plazmy při erythrocytaferéze obnáší max. 15 % odebíraného objemu erythrocytů, tzn., že při jedné aferéze bylo v našem souboru odebráno průměrně 83 ml plazmy u mužů a 70 ml u žen. Celková roční ztráta plazmy by při maximální frekvenci erythrocytaferézy každých 14 dnů byla pouze 2,1 litru u mužů, resp. 1,8 litru u žen, což je méně než 13 % roční ztráty plazmy při jedné venepunkci týdně.

7.2. SOUBOR PACIENTŮ PRO ERYTROCYTAFERÉZU

Cíl studie, shromáždit a léčit alespoň 40 pacientů, jsme splnili. Celkem bylo do studie zařazeno 47 pacientů. V souladu s literárními zdroji [1, 3, 11, 14] jsme v našem souboru prokázali vyšší zastoupení mužů (79 %) a převahu homozygotní mutace C282Y (70,2 %), v rozporu s nimi byl fakt, že rozdíl ve věku mezi muži a ženami v našem souboru (muži 51 roků, ženy 57 roků) nebyl statisticky významný. Zajímavým nálezem v našem souboru je fakt, že pacient s nejvyšší hladinou feritinu (5743,8 µg/l) byl nositelem homozygotní mutace H63D, o které se uvádí, že je příčinou významné akumulace železa pouze výjimečně [1, 2, 51].

Hladina feritinu byla u pacientů před zahájením léčby výrazně nad hranicí normy (1429 ± 1248 µg/l), stejně jako v souboru byla patologická hladina Fe, TIBC a saturace transferinu (viz kap. 6.2., tab. 2). Počáteční hodnoty feritinu zahrnovaly celé spektrum hodnot – od hodnot na hranici normálních (minimální hodnota byla 213,9 µg/l) až po hodnoty nad 5000 µg/l. Více než polovina pacientů (24) měla počáteční hodnotu vyšší než 1000 µg/l. Tato hladina je považována za kritickou hodnotu, která znamená vyšší pravděpodobnost vzniku poškození tkání a orgánů s klinickými projevy [2, 36]. Hodnota feritinu našich pacientů nekorelovala s věkem v souboru všech pacientů ($r = 0,19$) ani v souboru mužů ($r = 0,23$), žen ($r = 0,13$) ani mužů s homozygotní mutací C282Y ($r = -0,01$). Nenalezli jsme statisticky významný rozdíl v hladině feritinu v závislosti na věku mezi souborem mužů a žen ani mezi souborem pacientů s homozygotní mutací C282Y a ostatními pacienty (viz kap. 6.2., graf 3). V našem souboru jsme tedy nepotvrdili publikovanou závislost, že laboratorní známky akumulace železa v organismu narůstají se stoupajícím věkem a že jsou ve stejném věku vyšší u mužů než u žen [2, 52, 53].

7.3. MNOŽSTVÍ ODEBÍRANÝCH ERYTROCYTŮ

Průměrné množství erytrocytů odebraných při jedné aferéze bylo 532 ml (550 ml u mužů a 464 ml u žen). V literatuře doporučované množství odebíraných erytrocytů při léčebných erythrocytaferézách u HH kolísá mezi 350 a 1000 ml při jedné proceduře [3, 26, 36, 43, 54]. Všechny výše uvedené zdroje současně doporučují přizpůsobovat předem stanovené či vypočtené množství odebíraných erytrocytů individuálně každému pacientovi podle jeho aktuálního zdravotního stavu a aktuálních laboratorních výsledků s přihlédnutím k případným nežádoucím reakcím na předchozí odběry. Tohoto doporučení jsme se drželi při léčbě našich pacientů.

V naší studii se nám více než sledování absolutního množství odebraných erytrocytů (v ml) osvědčilo sledování a stanovování procenta odebíraných erytrocytů z celkového aktuálního množství erytrocytů u každého pacienta (TEV, total erythrocyte volume). TEV jsme vypočetli z TBV a aktuálního hematokritu. Stanovení TEV a určení množství odebíraných erytrocytů jako % TEV nám umožnilo individualizovat odběr u každého pacienta a pružně tak reagovat na změny krevního obrazu v čase, případně na předchozí nežádoucí reakce na odběr. Prokázali jsme, že odběr 25 – 30 % objemu erytrocytů nepředstavuje pro organismus kritickou zátěž a nenese s sebou výskyt nežádoucích reakcí u pacientů s neporušenými kompenzačními mechanismy, včetně pozdních komplikací, vyvolaných např. anemizací pacienta. Naproti tomu po odběru erytrocytů nad 30 % TEV si v našem souboru 50 % nemocných stěžovalo na zvýšenou únavu, slabost a spavost v odpoledních hodinách po odběru. Tyto obtíže jsme před následujícím odběrem aktivně zjišťovali a na jejich podkladu jsme redukovali množství odebíraných erytrocytů (% TEV). Zajímavým zjištěním v našem souboru je, že ženy dobře tolerovaly odběr o 2 – 5 % TEV vyšší ve srovnání s muži, tento rozdíl však nebyl statisticky významný (viz kap. 6.3.1., graf 4).

Maximální množství odebraných erytrocytů v našem souboru bylo 837 ml. Někteří autoři referují i o větších objemech erytrocytů, až o 1000 ml, odebraných při jedné erythrocytaferéze [3, 42]. Neuvádějí však, o jaké procento TEV se u daných pacientů jednalo, nebo jaký měli jejich pacienti TBV. Erythrocytaferéza je však dostatečně účinná i při průměrném množství odebraných erytrocytů kolem 500 ml na 1 odběr [26, 30, 40, 42], tak jako je tomu i v našem souboru.

Na základě výše uvedených zkušeností jsme stanovili následující standardní postup. U každého pacienta jsme určili TEV výše uvedeným propočtem z TBV a aktuálního hematokritu. Cílové množství odebraných erytrocytů jsme stanovili na 25 – 35 % TEV, nižší hodnoty v tomto rozmezí byly voleny u pacientů s předpokládanými porušenými kompenzačními mechanismy (vyšší věk, přítomnost choroby srdce a cév, jaterní cirhóza atd.). Po každém odběru byla zjištěna tolerance odběru a při výskytu výrazné únavy a spavosti po odběru byl odebíraný objem erytrocytů (% TEV) snížen. Mezi prvním a druhým odběrem jsme stanovili interval 14 dnů, každý další odběr jsme se snažili provádět za 10 – 14 dnů tak, aby za 3 – 4 týdny byly vždy provedeny 2 erythrocytaferézy. Skutečný zjištěný interval mezi dvěma odběry (medián) byl v našem souboru 18 dnů. Snížení frekvence odběrů proti původnímu plánu bylo způsobeno odkládáním termínu odběru z osobních důvodů nebo z důvodu onemocnění pacientů, případně byl delší interval volen u pacientů s nedostatečnou erythropoézou, u nichž bylo při individualizaci odběru upřednostněno zachování odebíraného množství před dodržením intervalu mezi odběry.

Celkové množství erytrocytů odebraných během indukční fáze (410 – 26927 ml, viz kap. 6.3.3.) statisticky významně korelovalo se vstupní hodnotou feritinu pacientů (graf 9 a 10). Přestože jsme v našem souboru nenalezli statisticky významný rozdíl v hladině feritinu mezi souborem homozygotů C282Y a souborem pacientů s ostatními mutacemi (viz kap. 6.2., graf 3), prokázali jsme mezi těmito dvěma soubory statisticky významný rozdíl v množství odebraných erytrocytů pro dosažení cílové hladiny feritinu pod 50 µg/l (graf 7). Tento výsledek odpovídá publikovaným údajům, že homozygoti C282Y akumulují více železa, mají více poškozené orgány a včasnou léčbou lze, alespoň částečně, jejich poškození mírnit [1-3, 14].

Jedním z cílů práce bylo vyvodit ze zkušeností s proběhlými odběry, z množství odebraných erytrocytů a rychlosti poklesu feritinu „vzorec“ či predikční model pro odhad léčebného plánu a rychlosti poklesu hladiny feritinu u nových nemocných. Tento předpoklad se nám nepodařilo naplnit, pravděpodobně z důvodu nehomogenity souboru a jeho malé velikosti. Pokles feritinu v našem souboru lze nejlépe charakterizovat jako individuální. Prokázali jsme, že pokles hladiny feritinu statisticky významně závisel na množství odebraných erytrocytů. Ostatní závislosti, uváděné v literatuře (závislost hladiny feritinu na věku a pohlaví) [1, 3], jsme v našem souboru neprokázali jako statisticky významné. Při stanovování přesného predikčního modelu by bylo třeba vzít do úvahy i další faktory, které mohou ovlivnit efektivitu léčby (rychlost vstřebávání železa, mobilizace železa z buněk do plazmy, schopnost kostní dřeně pacienta nahradit odebrané erytrocyty apod). Rombout-Sestrienkova v roce 2020 publikovala návrh prediktivního modelu pro pokles feritinu při léčbě HH venepunkcemi a erythrocytafrézou [55]. Model nabízí predikci počtu předpokládaných odběrů pro léčbu konkrétního pacienta po zadání jeho počátečního feritinu, hemoglobinu a TBV nebo BMI do publikovaného vzorce. Data našich pacientů před indukční léčbou jsme zadali do uvedeného modelu a vypočtený počet odběrů porovnali se skutečným počtem erythrocytaferéz. Autorka uvádí ve svém souboru prediktivní chybu 4 odběrů pro erythrocytaferézu, v našem souboru byla chyba odhadu větší (více než 5 odběrů u pacientů s více než 10 odběry).

7.4. ŘÍZENÍ A INDIVIDUALIZACE ODBĚRU

Erythrocytaferéza poskytuje na rozdíl od venepunkce možnost přizpůsobit odběr krvinek na míru každému pacientovi. U venepunkce lze korigovat pouze konečný objem odebrané krve, nikoliv však množství odebraných erytrocytů, které závisí na aktuálním hematokritu pacienta. Obdobně v případě reakce pacienta na venepunkci je možné pouze odběr ukončit, protože i po krátkodobém zastavení toku krve dojde v odběrové hadičce ke koagulaci krve a jejímu zneprůchodnění.

Naproti tomu u erythrocytaferézy lze přesně naplánovat množství odebraných erytrocytů, individualizovat odběr podle aktuálního hematokritu s predikcí cílového hematokritu, podle stavu kompenzačních mechanismů, podle snášenlivosti při předchozích odběrech. Obdobně se individuálně nastavuje odběrová a návratová rychlost krve a krevních složek podle zkušeností z předchozích odběrů tak, aby se předešlo nežádoucím reakcím a komplikacím [24, 26, 36].

7.5. NÁHRADA ODEBÍRANÝCH ERYTROCYTŮ

Při plánování metodiky pro erythrocytaferéz před zahájením studie jsme hledali odpověď na otázku, zda při odběrech hradit odebraný objem krvinek a pokud ano, jaký zvolit náhradní roztok a jaké množství podat pacientovi v průběhu odběru. Tehdy dostupné publikace odpověď na tyto otázky neposkytovaly nebo pouze zmiňovaly, že by se měl provádět izovolemický odběr [30, 37-39]. Při jednorázovém odběru plné krve u dospělého člověka, ať se jedná o dárcovský odběr 450 ml plné krve nebo léčebnou venepunkci (400 – 500 ml krve), není nutná žádná náhrada za předpokladu dobré předchozí hydratace dárce nebo pacienta (např. vhodným pitným režimem před odběrem) [29, 30, 34, 37-39]. Naproti tomu např. AABB standard pro léčebné aferézy [56] doporučuje pečlivě hradit odebírané složky pro udržení normovolémie jako prevenci nežádoucích reakcí při léčbě. Na základě dlouholetých zkušeností pracoviště školitele s léčebnými aferézami a s vědomím, že podávaný fyziologický roztok uniká rychle do extravaskulárního prostoru, jsme rozhodli o standardní objemové náhradě každé erythrocytaferézy fyziologickým roztokem v poměru 1,5:1 k odebíraným erytrocytům. Tato náhrada byla snadno uskutečnitelná, protože jednorázová odběrová souprava k léčebné erythrocytaferéze má Y spojku pro připojení vaku s náhradním roztokem a současně SW separátoru umožňuje volbu náhrady v rozmezí 0 – 150 % objemu odebraných erytrocytů. Nízký výskyt hypotenzních nežádoucích reakcí v našem souboru a následně publikované studie potvrdily správnost naší volby. [26, 29, 31, 43]

7.6. SLEDOVÁNÍ STŘEDNÍHO OBJEMU ERYTROCYTŮ JAKO MARKERU POKLESU ZÁSOB ŽELEZA

Cílem léčby HH je snížení zásob železa na normální hodnoty, indukční léčba by měla být ukončena až po poklesu hladiny feritinu pod 50 – 100 $\mu\text{g/l}$, ve fázi udržovací léčby se doporučuje udržovat hladinu feritinu pod 100 $\mu\text{g/l}$ [1, 29, 34-36]. Při léčbě venepunkcemi je třeba kontrolovat hladinu feritinu v pravidelných intervalech, nejméně jedenkrát měsíčně [1, 3], při léčbě erythrocytaferézami se obvykle kontroluje feritin při každém odběru [24, 55]. Při koncipování naší studie jsme se rozhodli otestovat hypotézu, zda by se hodnota středního objemu erytrocytů (MCV) mohla měnit při klesajících zásobách železa, tzn., zda by sledování jednoduchého a levného ukazatele zjišťovaného při vyšetření krevního obrazu mohlo nahradit sledování hladiny feritinu. Vycházeli jsme z publikace, ve které autoři pokládají MCV spolu s hladinou hemoglobinu za jednoduchý a spolehlivý znak, který je významný při sledování léčby HH venepunkcemi [57]. V naší studii se střední objem erytrocytů u pacientů v závislosti na odběrech významně neměnil. Před 2. – 4. odběrem byl sice zaznamenán

statisticky nevýznamný nárůst MCV o 3 % ($p = 0,15$), po 5. odběru již nebyl žádný rozdíl ve srovnání s MCV před první odběrem (viz kap. 9.4.2., graf 7). Pouze v souboru pacientů, u nichž poklesla hladina feritinu na konci indukční léčby pod $15 \mu\text{g/l}$, byl následně zaznamenán pokles MCV. Současné však bylo zaznamenáno snížení hladiny hemoglobinu a hematokritu způsobené iatrogenní sideropenií. Náš závěr je v rozporu s výše uvedenou Bolanovou publikací, praktický význam sledování MCV jsme neprokázali.

7.7. NÁKLADY NA LÉČBU

Studie porovnávající materiálové náklady vynaložené na oba typy odběru preferují venepunkci jako levnější [26, 30]. V našich podmínkách jsou materiálové náklady na erythrocytaferézu násobně vyšší, do 100 Kč na venepunkci, do 3000 Kč na erythrocytaferézu. Hlavní náklady zahrnují odběrový vak (u venepunkce) a (u erythrocytaferézy) jednorázový odběrový set, antikoagulační a náhradní roztoky. Doba jednoho odběru znamená rozdílné personální náklady – u erythrocytaferézy přibližně $6\times$ vyšší (10 minut venepunkce vs. 60 minut erythrocytaferéza). Tento rozdíl je ale platný pouze za předpokladu, že se jedna sestra věnuje jednomu pacientovi v průběhu celého odběru. Při krátkém trvání venepunkce je tento předpoklad platný. Naproti tomu v průběhu erythrocytaferézy, pokud probíhá bez komplikací, sestra na našem pracovišti provádí ve stejné místnosti další odběry, např. autotransfuze nebo odběry krve pacientům pro výrobu autologních očních kapek. Tím se personální náklady na erythrocytaferézu výrazně snižují. Do nákladů při detailní kalkulaci je třeba zahrnout i odpisy pořizovací ceny separátoru a roční náklady na jeho validace a opravy. Přepočtený náklad na jeden odběr závisí především na využití separátoru. Pokud je přístroj mimo léčebných aferéz používán denně k dárcovským odběrům, jako je tomu i v případě separátoru na našem transfuzním oddělení, tvoří tento náklad řádově pouze jednotky procent materiálových nákladů.

Autoři, kteří provedli podrobné ekonomické kalkulace, připouštějí, že celkové náklady jsou u erythrocytaferéz dokonce nižší, za předpokladu, že se do kalkulace zahrne nižší frekvence odběrů erythrocytaferézou, nižší počet návštěv pacienta ve zdravotnickém zařízení a zkrácení doby léčby se vztahem k přínosům pacienta v případech, kdy je pacient v pracovním procesu, kdy nečerpá nemocenské nebo jiné dávky [40, 41].

7.8. NEŽÁDOUCÍ REAKCE

Frekvence nežádoucích reakcí u léčebných aferéz se uvádí mezi 0 – 25 % [26, 41, 56, 58, 59], četnost závisí na typu léčebné aferézy, délce trvání, množství krve prošlé přístrojem a náhradách, které se při aferéze podávají. Reakce jsou většinou lehké a lze je vyřešit i bez předčasného ukončení výkonu. Závažné reakce mohou být důvodem přerušení léčebného výkonu, výjimečně mohou vést k trvalému poškození pacienta nebo k jeho úmrtí [59]. Při léčbě HH erythrocytaferézami uvádí Ong u 129 erythrocytaferéz jednu synkopu a 32 (25 %) lehkých citrátových reakcí [36]. Rombout-Sestrienková pozorovala při léčbě 6 pacientů s HH 13,6 % velmi lehkých citrátových reakcí [31]. Muncunill nezaznamenal při léčbě 16 nemocných žádné reakce – tento údaj se týká pouze klinických reakcí, nesledoval jiné, např. technické nebo žilní komplikace [30].

Nežádoucí reakce v našem souboru se vyskytly u 10,4 % erythrocytaferéz v indukční fázi s převahou lehkých reakcí (96,2 %, kap. 6.5., tab. 5) a u 6,8 % erythrocytaferéz v udržovací fázi (pouze lehké reakce, kap. 6.6.1.). Jako lehkou reakci jsme hodnotili subjektivní potíže bez jakékoliv ovlivnění vědomí a bez nutnosti podávat parenterální nebo perorální léky, s výjimkou tablety Calcium effervescens a případného navýšení objemu náhradního roztoku. Nejčastější komplikací u našich nemocných v indukční fázi (55,7 %) byly příznaky z hypokalcémie projevující se u pacientů lehkým brněním okolo úst nebo brněním prstů. Tato

reakce je příznakem nepoměru mezi rychlostí návratu krevních složek s antikoagulačním roztokem a schopností jater pacienta metabolizovat dodávaný citronan [26, 43]. Reakce byla vždy řešena zpomalením či zastavením návratové pumpy separátoru do ústupu obtíží, což obvykle nastávalo za 1 – 2 minuty. Po ústupu příznaků hypokalcémie byla nastavena snížená návratová rychlost o 10 – 20 ml/min. Celkem v 12 případech byl ústup obtíží pomalejší, pacientům byl podán nápoj s rozpuštěnou tabletou Calcium effervescens s pozitivním efektem. V jednom případě byl průběh hypokalcémie závažnější, u pacienta se hypokalcémie projevila nauzeou, zvracením a křečemi svalů horních končetin. Komplikace byla zvládnuta nitrozilním podáním 1 amp. Calcium gluconicum, po ústupu obtíží byla erytrocytaferéza dokončena podle plánu. Abychom předešli opakování této reakce při příštích odběrech, podávali jsme před erytrocytaferézou preventivně 1 tabletu Calcium effervescens každému pacientovi, u kterého byly v minulosti zaznamenány příznaky z hypokalcémie.

V průběhu 8 léčebných výkonů u 6 pacientů v indukčním režimu a v průběhu 5 výkonů u 2 pacientů v udržovací léčbě se projevily příznaky vazovagální reakce – nevolnost a slabost doprovázené lehkou hypotenzí (ne pod 100 mm Hg v systole), vždy v průběhu nebo po ukončení posledního odběrového cyklu. Reakce jsme řešili změnou polohy pacienta (Trendelenburgova poloha), zpomalením odběrové rychlosti pumpy separátoru o 10 – 20 ml/min., případně podáním bolusu náhradního roztoku (fyziologický roztok) v množství podle stavu pacienta, maximálně do 500 ml. V jednom případě přetrvávala hypotenze po dobu delší než 30 minut, stav byl zvládnut až podáním celkem 1000 ml infuze (500 ml fyziologického roztoku a 500 ml glukózy).

Rombout-Sestrienkova pozorovala v randomizované studii nižší celkový počet vedlejších hypotenzních reakcí u pacientů léčených erytrocytaferézou, u 87 erytrocytaferéz zaznamenala 1 reakci (1,1 %), u 342 venepunkcí zachytila 9 reakcí (2,6 %) [31, 42]. V našem souboru jsme zaznamenali 13 vazovagálních reakcí na 1086 aferéz, tj. 1,2 %.

Komplikace způsobené nevhodným žilním přístupem jsme řešili u 30 odběrů (v indukční i udržovací léčbě, celkem u 7 pacientů), v 29 případech jsme pokračovali v proceduře po nové venepunkci jiné žíly (obvykle v druhé loketní jamce), u jedné pacientky s velmi špatným stavem periferních žil musel být odběr předčasně ukončen z důvodu ruptur žil na obou horních končetinách při návratovém cyklu, i přes nastavení minimální návratové rychlosti.

U jednoho pacienta jsme zaznamenali poškození drobné větve senzitivního nervu, které se projevovalo brněním a tupým pocitem v prstech ruky, obtíže přetrvávaly celkem 7 dnů po odběru, poté spontánně vymizely. Tato komplikace není neznámá, objevuje se u dárců plné krve i krevních složek, její četnost je udávána v poměru 1:70 000 odběrů [50].

Pozdní komplikace odběru zahrnovaly především stížnosti nemocných na únavu po odběru, která se projevovala do 24 hodin po proceduře. Pacienti odcházeli po výkonu poučení o nutnosti zvýšeného příjmu tekutin v období 24 hodin po erytrocytaferéze. I při dodržení tohoto doporučení se cítili odpoledne po odběru unavení, odpoledne prospali. Přes tyto obtíže byli všichni druhý den schopni práce a tolerovali obvyklou námahu. Nikdo z léčených nepřerušil pracovní poměr ani si nevyžádal vystavení pracovní neschopnosti. K subjektivní úpravě stavu došlo do 2. dne po erytrocytaferéze. Nejvíce byla únava pocíťována po 2. erytrocytaferéze, protože 14 dnů po prvním odběru nedošlo k úplnému návratu hematokritu k původní hodnotě. Po třetím a dalších odběrech, i když byly prováděny ve stejném odstupu od předchozího odběru, se již obtíže objevovaly výjimečně. Pravděpodobným vysvětlením je narůstající aktivace kostní dřeně, jejíž produkce již stačila hradit odebrané erytrocyty, hematokrit již nebyl před další procedurou snížen oproti předchozímu odběru. Tato domněnka vychází z našich zkušeností s dárcovskými dvojími erytrocytaferézami, u kterých jsme prokázali úplný návrat hodnoty hematokritu a hemoglobinu na původní hodnotu po 3 – 4 týdnech po odběru, pokud se jednalo o první odběr. Pokud se jednalo o 2. odběr u

dárce v intervalu 4 měsíců po prvním odběru, byla hodnota hematokritu a hemoglobinu za 3 – 4 týdny po odběru dokonce vyšší, než před prvním odběrem [60].

7.9. DLOUHODOBĚ SLEDOVANÍ PACIENTI PŘI UDRŽOVACÍ LÉČBĚ

Pacienty po skončení indukční léčby jsme předávali zpět do péče lékařům a specialistům, kteří je k nám k této léčbě poslali. Dlouhodobě jsme sledovali pouze ty pacienty, kteří k nám byli po skončení indukční léčby pravidelně odesíláni k léčebným aferézám v rámci udržovací léčby, a pacienty, kteří se stali dárce krve (viz kap. 6.6.2.). Sběrem jejich dat jsme naplňovali jeden ze stanovených cílů naší studie - sledovat rychlost vzestupu feritinu a stanovit optimální interval následných erythrocytaferéz. To se nám dobře podařilo u 17 pacientů, kteří na kontroly nebo léčebné výkony docházeli pravidelně (nejméně dvakrát za rok). Tito pacienti vyžadovali pro udržení normální hladiny feritinu (optimálně pod hodnotou 100 µg/l) 1 – 3 erythrocytaferézy ročně. Mezi 19 pacientů, kteří byli vyšetřeni v posledních 24 měsících, patřili jak pacienti pravidelně sledovaní, tak i pacienti náhodně odeslaní k léčbě po delší době. To je důvodem, proč je průměrná hladina feritinu pacientů při jejich poslední návštěvě (viz kap. 9.5.) vysoko nad 100 µg/l (v rozmezí 45,6 – 437 µg/l). Zajímavými příklady potvrzujícími individuální rychlost akumulace železa v našem souboru jsou dva následující pacienti. Jeden pacient (C282Y homozygot) se dostavil k léčbě po 2 letech po skončení indukční léčby, jeho feritin dosáhl hodnoty 1460 µg/l. Jedna pacientka (C282Y homozygot) nám byla odeslána k léčbě až po 9,5 letech od skončení indukční léčby, její hodnota feritinu byla 1410 µg/l (jakoukoliv léčbu v tomto období pacientka vyloučila). U obou pacientů byly prováděny erythrocytaferézy s obdobnou intenzitou a frekvencí jako při indukční léčbě s cílem co nejrychleji snížit hladinu pod 50 µg/l.

7.10. PERSPEKTIVY DALŠÍ LÉČBY

Erythrocytaferéza je metodou, která si vedle venepunkce našla místo v léčbě pacientů s HH [29, 44, 55]. Rozvoj vědeckých poznatků o fyziologii a patologii regulace hladiny železa v organismu přináší nové možnosti léčby HH, např. podávání nových chelatačních látek, hepcidinu nebo jeho derivátů [2] Nelze vyloučit, že nové molekuly, např. minihepcidiny nebo agonisté hepcidinu, mohou v budoucnosti snížit či úplně nahradit u pacientů s HH potřebu léčebných odběrů krve, ať už venepunkcí nebo erythrocytaferézou [12, 61, 62]. V současné době léčba pacientů s HH na našem oddělení pokračuje. Erythrocytaferézy provádíme jak u nově zařazovaných pacientů, tak i u pacientů v udržovací léčbě. V roce 2021 jsme již zahájili indukční léčbu u jednoho pacienta s nově zjištěnou diagnózou HH. Ve sběru dat, tak jak jsme jej vytyčili na počátku naší studie, pokračujeme.

8. PLNĚNÍ CÍLŮ VÝZKUMU A ZÁVĚRY

Cíle disertační práce byly splněny.

8.1. PRIMÁRNÍ CÍLE PRÁCE

8.1.1. VYTVOŘENÍ SOUBORU NEMOCNÝCH

Soubor nemocných léčených erythrocytaferézou byl vytvořen, podařilo se zařadit dostatek respondentů k vyvození závěrů z analýz. Soubor je velikostí srovnatelný s publikovanými zahraničními soubory, v ČR je unikátní. Vzhledem k dlouhodobému sledování pacientů patří mezi ojedinělé.

8.1.2. LÉČEBNÁ METODA

Erythrocytaferéza, přístrojová metoda odběru erytrocytů byla zavedena do léčby nemocných HH, opakovanými odběry erytrocytů touto metodou jsme dosáhli snížení hladiny feritinu pod 50 µg/l u všech nemocných, kteří dokončili léčbu (42/47).

8.2. SEKUNDÁRNÍ CÍLE PRÁCE

8.2.1. BEZPEČNOST ERYTHROCYTAFERÉZY

Nežádoucí reakce jsme sledovali a vyhodnotili. Erythrocytaferéza byla našimi pacienty dobře snášena, nežádoucí reakce se objevily s očekávanou nízkou četností, nebyly pozorovány klinicky závažné příhody.

8.2.2. EFEKTIVITA PROCEDUR

Získaná data jsme vyhodnotili, statisticky zpracovali a publikovali. Publikované výsledky jsou citovány, naše výsledky byly využity k tvorbě guidelines pro léčbu HH (Kowdley19). U každého nemocného byla vyhodnocena závislost poklesu hladiny feritinu na množství odebíraných erytrocytů, na četnosti odběrů a trvání léčby. Z těchto individuálně variabilních dat nebylo možné sestavit obecně platný vzorec pro predikci množství odebraných erytrocytů a doby léčby při optimální frekvenci léčebných erythrocytaferéz u nově zařazovaného pacienta.

8.2.3. UKAZATELE ÚSPĚŠNOSTI LÉČBY

Sledování MCV jako indikátoru účinnosti léčby se neukázalo jako prakticky využitelné

8.2.4. UDRŽOVACÍ LÉČBA

Pacienti v průběhu udržovací léčby byli sledováni, při vzestupu hladiny feritinu byli léčeni erythrocytaferézou. Data dlouhodobě sledovaných pacientů byla vyhodnocena.

8.3. POZNATKY MIMO PŮVODNÍ ZÁMĚR

Studii byly získány další poznatky mimo původní záměr. Jde o průkaz významnosti sledování hladiny feritinu, jako jednoduchého parametru v prevenci významného snížení zásob železa u dárců krve. Screeningem 1348 dárců krve, provedeným v letech 2004 – 2005, jsme sice nezískali žádného pacienta do naší studie, ale zjistili jsme, že část dárců (16,3 % žen a 5,7 % mužů) má snížené zásoby železa. Na základě tohoto zjištění a po jeho následném potvrzení jsme zavedli testování zásobního železa (hladiny feritinu) u všech prvodárců přicházejících darovat krev na naše oddělení, abychom u našich dárců a dárek přešli vzniku nebo prohloubení sideropenie. Není překvapením, že u řady prvodárců, především

prvodárkyň, jsme před prvním odběrem při normálním krevním obrazu zjistili středně těžkou nebo závažnou sideropenii. Data plánujeme statisticky zpracovat a publikovat.

8.4. HODNOCENÍ PRACOVNÍCH HYPOTÉZ

Pracovní hypotézy byly potvrzeny:

- a) Erythrocytaferéza je účinnou metodou pro odstraňování nahromaděného zásobního železa u pacientů s hereditární hemochromatózou.
- b) Erythrocytaferéza je dobře tolerovanou a bezpečnou metodou, výskyt nežádoucích reakcí a komplikací je nízký (10,4 % v indukční léčbě, 6,8 % v udržovací léčbě), závažné reakce se nevyskytly.

9. SEZNAM ILUSTRACÍ

9.1. SEZNAM TABULEK

1. Zastoupení mutací HFE genu v souboru léčených pacientů	14
2. Hodnoty feritinu, hladiny železa, TIBC a saturace transferinu před léčbou.....	16
3. Hodnota feritinu po posledním odběru	19
4. Hodnoty hladiny železa, TIBC a saturace transferinu po léčbě	21
5. Nežádoucí reakce na odběr	22

9.2. SEZNAM OBRÁZKŮ

1. Erythrocytaferéza – princip diskontinuálního režimu	9
--	---

9.3. SEZNAM GRAFŮ

1. Průměrný věk mužů a žen	14
2. Hodnoty feritinu před zahájením léčby	15
3. Porovnání hladiny feritinu v souborech mužů a žen a v souborech pacientů s homozygotní mutací C282Y a pacientů s jinou mutací	15
4. Objem odebraných erytrocytů při erythrocytaferéze	16
5. Snížení hladiny hemoglobinu a hematokritu po erythrocytaferéze	17
6. Změny středního objemu erytrocytů v závislosti na odběrech	18
7. Celkové množství odebraných erytrocytů při indukční léčbě	18
8. Hodnoty feritinu po ukončení indukční léčby	19
9. Závislost poklesu feritinu na množství odebraných erytrocytů	20
10. Závislost poklesu feritinu na množství odebraných erytrocytů, soubor homozygotů C282Y	20
11. Závislost poklesu hladiny feritinu na době léčby	21
12. Hodnoty hladiny železa, TIBC a saturace transferinu před léčbou a po léčbě ..	22

10. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. Murphree, C.R., et al., *Diagnosis and management of hereditary haemochromatosis*. Vox Sang, 2020. **115**(4): p. 255-262.
2. Powell, L.W., R.C. Seckington, and Y. Deugnier, *Haemochromatosis*. The Lancet, 2016. **388**(10045): p. 706-716.
3. Kowdley, K.V., et al., *ACG Clinical Guideline: Hereditary Hemochromatosis*. Am J Gastroenterol, 2019. **114**(8): p. 1202-1218.
4. Katsarou, M.S., et al., *Hemochromatosis: Hereditary hemochromatosis and HFE gene*. Vitam Horm, 2019. **110**: p. 201-222.
5. Pilling, L.C., et al., *Common conditions associated with hereditary haemochromatosis genetic variants: cohort study in UK Biobank*. BMJ, 2019. **364**: p. k5222.
6. Gerhard, G.S., B.V. Paynton, and J.K. DiStefano, *Identification of Genes for Hereditary Hemochromatosis*. Methods Mol Biol, 2018. **1706**: p. 353-365.
7. Deugnier, Y., et al., *Reduced phenotypic expression in genetic hemochromatosis with time: Role of exposure to non-genetic modifiers*. J Hepatol, 2019. **70**(1): p. 118-125.
8. Wojcik, J.P., et al., *Natural history of C282Y homozygotes for hemochromatosis*. Can J Gastroenterol, 2002. **16**(5): p. 297-302.
9. Lal, A., *Iron in Health and Disease: An Update*. Indian J Pediatr, 2020. **87**(1): p. 58-65.
10. Daher, R. and Z. Karim, *Iron metabolism: State of the art*. Transfus Clin Biol, 2017. **24**(3): p. 115-119.
11. Horák, J., *Hemochromatóza*. 2010.
12. Reichert, C.O., et al., *Hepcidin: Homeostasis and Diseases Related to Iron Metabolism*. Acta Haematol, 2017. **137**(4): p. 220-236.
13. Pácal, L. and K. Kaňková, *Novější poznatky o metabolismu železa a jeho poruchách*. Časopis lékařů českých, 2004. **143**(1): p. 9-14.
14. Adams, P., P. Brissot, and L.W. Powell, *EASL International Consensus Conference on Haemochromatosis*. J Hepatol, 2000. **33**(3): p. 485-504.
15. Hanson, E.H., G. Imperatore, and W. Burke, *HFE gene and hereditary hemochromatosis: a HuGE review*. Human Genome Epidemiology. Am J Epidemiol, 2001. **154**(3): p. 193-206.
16. Lucotte, G., *Frequency analysis and allele map in favor of the celtic origin of the C282Y mutation of hemochromatosis*. Blood Cells Mol Dis, 2001. **27**(2): p. 549-56.
17. Ryan, E., C. O'Keane, and J. Crowe, *Hemochromatosis in Ireland and HFE*. Blood Cells Mol Dis, 1998. **24**(4): p. 428-32.
18. Bauduer, F., *C282Y/H63D hemochromatosis mutations and microevolution: Speculations concerning the Basque population*. Homo, 2017. **68**(1): p. 38-41.
19. Merryweather-Clarke, A.T., et al., *Global prevalence of putative haemochromatosis mutations*. J Med Genet, 1997. **34**(4): p. 275-8.
20. Rochette, J., et al., *Multicentric origin of hemochromatosis gene (HFE) mutations*. Am J Hum Genet, 1999. **64**(4): p. 1056-62.
21. Gochee, P.A., et al., *A population-based study of the biochemical and clinical expression of the H63D hemochromatosis mutation*. Gastroenterology, 2002. **122**(3): p. 646-51.
22. Cimburová, M., et al., *S65C and other mutations in the haemochromatosis gene in the Czech population*. Folia Biol (Praha), 2005. **51**(6): p. 172-6.
23. McDonnell, S.M., et al., *A survey of 2,851 patients with hemochromatosis: symptoms and response to treatment*. Am J Med, 1999. **106**(6): p. 619-24.

24. Rombout-Sestrienkova, E., M.G. van Kraaij, and G.H. Koek, *How we manage patients with hereditary haemochromatosis*. Br J Haematol, 2016. **175**(5): p. 759-770.
25. Čermák, J., *Některé nové poznatky v diagnostice a léčbě stavů s přetížením železem*. Transfúze a hematologie dnes : časopis Společnosti pro transfúzní lékařství a Hematologické společnosti, 2006. **12**(3): p. 140-144.
26. Rombout-Sestrienkova, E., et al., *Erythrocytapheresis versus phlebotomy in the maintenance treatment of HFE hemochromatosis patients: results from a randomized crossover trial*. Transfusion, 2016. **56**(1): p. 261-270.
27. Loreal, O., et al., *Iron as a Therapeutic Target in HFE-Related Hemochromatosis: Usual and Novel Aspects*. Pharmaceuticals (Basel), 2018. **11**(4).
28. Sangkhae, V. and E. Nemeth, *Regulation of the Iron Homeostatic Hormone Hepcidin*. Adv Nutr, 2017. **8**(1): p. 126-136.
29. Lima, T.G., et al., *Treatment of iron overload syndrome: a general review*. Rev Assoc Med Bras (1992), 2019. **65**(9): p. 1216-1222.
30. Muncunill, J., et al., *In hereditary hemochromatosis, red cell apheresis removes excess iron twice as fast as manual whole blood phlebotomy*. J Clin Apher, 2002. **17**(2): p. 88-92.
31. Rombout-Sestrienkova, E., et al., *Therapeutic erythrocytapheresis versus phlebotomy in the initial treatment of hereditary hemochromatosis - A pilot study*. Transfus Apher Sci, 2007. **36**(3): p. 261-7.
32. Radford-Smith, D.E., E.E. Powell, and L.W. Powell, *Haemochromatosis: a clinical update for the practising physician*. Intern Med J, 2018. **48**(5): p. 509-516.
33. Sandhu, K., et al., *Phenotypic analysis of hemochromatosis subtypes reveals variations in severity of iron overload and clinical disease*. Blood, 2018. **132**(1): p. 101-110.
34. Adams, P., et al., *Therapeutic recommendations in HFE hemochromatosis for p.Cys282Tyr (C282Y/C282Y) homozygous genotype*. Hepatol Int, 2018. **12**(2): p. 83-86.
35. Milman, N.T., et al., *Diagnosis and Treatment of Genetic HFE-Hemochromatosis: The Danish Aspect*. Gastroenterology Res, 2019. **12**(5): p. 221-232.
36. Ong, S.Y., et al., *Reduction of body iron in HFE -related haemochromatosis and moderate iron overload (Mi-Iron): a multicentre, participant-blinded, randomised controlled trial*. The Lancet Haematology, 2017. **4**(12): p. e607-e614.
37. Conte, D., et al., *Effectiveness of erythrocytapheresis in idiopathic hemochromatosis. Report of 14 cases*. Int J Artif Organs, 1989. **12**(1): p. 59-62.
38. Kellner, H. and W.G. Zoller, *Repeated isovolemic large-volume erythrocytapheresis in the treatment of idiopathic hemochromatosis*. Z Gastroenterol, 1992. **30**(11): p. 779-83.
39. Zoller, W.G., H. Kellner, and F.A. Spengel, *Erythrocytapheresis. A method for rapid extracorporeal elimination of erythrocytes. Results in 65 patients*. Klin Wochenschr, 1988. **66**(9): p. 404-9.
40. Mariani, R., et al., *Erythrocytapheresis plus erythropoietin: an alternative therapy for selected patients with hemochromatosis and severe organ damage*. Haematologica, 2005. **90**(5): p. 717-8.
41. Rombout-Sestrienkova, E., et al., *Erythrocytapheresis versus phlebotomy in the initial treatment of HFE hemochromatosis patients: results from a randomized trial*. Transfusion, 2012. **52**(3): p. 470-477.
42. Rombout-Sestrienkova, E., et al., *Therapeutic Erythrocytapheresis (TE) versus Phlebotomy (P) in the treatment of Hereditary Hemochromatosis (HH) patients:*

- Preliminary results from an ongoing randomized clinical trial (NCT 00202436).* Transfusion and Apheresis Science, 2009. **40**(2): p. 135-136.
43. Sundic, T., et al., *Erythrocytapheresis compared with whole blood phlebotomy for the treatment of hereditary haemochromatosis.* Blood Transfusion, 2014. **12**: p. S84-S89.
 44. Buzzetti, E., et al., *Interventions for hereditary haemochromatosis: an attempted network meta-analysis.* Cochrane Database Syst Rev, 2017. **3**: p. CD011647.
 45. Řeháček, V., et al., *Therapeutic erythrocytapheresis in the initial treatment of hereditary hemochromatosis.* Acta medica (Hradec Králové), 2012. **55**(4): p. 180-185.
 46. Moirand, R., et al., *Clinical features of genetic hemochromatosis in women compared with men.* Ann Intern Med, 1997. **127**(2): p. 105-110.
 47. Hofstetter, J.R., *[Risks in blood-letting in therapy of hemochromatosis].* Gastroenterologia, 1957. **87**(3-4): p. 186-91.
 48. Jaquet, P., et al., *[Fatal complication after 2 bleedings during the treatment of hemochromatosis].* Diabete, 1967. **15**(1): p. 70-2.
 49. Hicken, B.L., D.C. Tucker, and J.C. Barton, *Patient compliance with phlebotomy therapy for iron overload associated with hemochromatosis.* Am J Gastroenterol, 2003. **98**(9): p. 2072-7.
 50. Popovsky, M.A., *Safety of RBC apheresis and whole blood donation in allogeneic and autologous blood donors.* Transfus Apher Sci, 2006. **34**(2): p. 205-11.
 51. Kelley, M., et al., *Iron overload is rare in patients homozygous for the H63D mutation.* Can J Gastroenterol Hepatol, 2014. **28**(4): p. 198-202.
 52. Beutler, E., et al., *Penetrance of 845G--> A (C282Y) HFE hereditary haemochromatosis mutation in the USA.* Lancet, 2002. **359**(9302): p. 211-8.
 53. Waalen, J., et al., *Screening for hemochromatosis by measuring ferritin levels: a more effective approach.* Blood, 2008. **111**(7): p. 3373-6.
 54. Wijermans, P., et al., *Isovolemic erythrocytapheresis technique as an alternative to conventional phlebotomy in patients with polycythemia rubra vera and hemochromatosis.* Transfusion and Apheresis Science, 2009. **40**(2): p. 137-137.
 55. Rombout-Sestrienkova, E., et al., *A predictive model for estimating the number of erythrocytapheresis or phlebotomy treatments for patients with naïve hereditary hemochromatosis.* J Clin Apher, 2020.
 56. McLeod, B.C., B. American Association of Blood, and A. American Society for, *Therapeutic apheresis : a physician's handbook.* 2005, Bethesda, Md.; [Vancouver, BC]: AABB ; American Society for Apheresis.
 57. Bolan, C.D., et al., *MCV as a guide to phlebotomy therapy for hemochromatosis.* Transfusion, 2001. **41**(6): p. 819-27.
 58. Bláha, M., et al., *Vedlejší účinky hemaferéz.* Vnitřní lékařství : orgán Československé společnosti pro vnitřní lékařství, sekce Československé lékařské společnosti J. E. Purkyně, 1989. **35**(10): p. 972-981.
 59. Gašová, Z., *Trapeutické hemaferézy,* in *Transfúzní lékařství,* V. Řeháček and J. Masopust, Editors. 2013, Grada: Praha. p. 119-134.
 60. Řeháček, V. and J. Rondiak, *Two colletions of two red blood cell concentrate units in 16 weeks.* Poster na kongresu ISBT, Vídeň 2000. Publ. ve Vox Sanguinis, 78-S1-00, str. P282, ISSN 0042-9007.
 61. Casu, C., E. Nemeth, and S. Rivella, *Hepcidin agonists as therapeutic tools.* Blood, 2018. **131**(16): p. 1790-1794.
 62. Liu, J., et al., *Hepcidin: A Promising Therapeutic Target for Iron Disorders: A Systematic Review.* Medicine (Baltimore), 2016. **95**(14): p. e3150.

11. PŘEHLED PUBLIKAČNÍ ČINNOSTI

11.1. PŮVODNÍ VĚDECKÉ PRÁCE V IMPAKTOVANÉM ČASOPISE

BLÁHA, Milan - CERMANOVÁ, Melanie - BLÁHA, Vladimír - JAROLÍM, P. - ANDRÝS, Ctirad - BLAŽEK, Martin - MALÝ, Jaroslav - SMOLEJ, Lukáš - ZAJÍC, Jiří - MAŠÍN, Vladimír - ZIMOVA, Renata - **ŘEHÁČEK, Vít**. Elevated serum soluble endoglin (sCD105) decreased during extracorporeal elimination therapy for familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2008, **197**(1), 264-270. ISSN 0021-9150. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.04.022 IF=4,601

BLÁHA, Milan - CERMANOVÁ, Melanie - BLÁHA, Vladimír - BLAŽEK, Martin - MALÝ, Jaroslav - ŠIROKÝ, Oldřich - SOLICHOVÁ, Dagmar - FILIP, Stanislav - **ŘEHÁČEK, Vít**. Safety and tolerability of long lasting LDL-apheresis in familial hyperlipoproteinemia. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2007, **11**(1), 9-15. ISSN 1744-9979. DOI: 10.1111/j.1744-9987.2007.00450.x. IF=1,225

BLÁHA, Milan - MĚŘIČKA, Pavel - ŠTĚPÁNOVÁ, Vlasta - ŠPLIŇO, Miroslav - MALÝ, Jaroslav - JEBAVÝ, Ladislav - ŽÁK, Pavel - CERMANOVÁ, Melanie - FILIP, Stanislav - BLAŽEK, Martin - **ŘEHÁČEK, Vít**. Prevention of infection transmission during stem cell transplantation. *Folia Microbiologica*. 2006, **51**(6), 609-613. ISSN 0015-5632. DOI: 10.1007/BF02931627 IF=0,963

BORSKÁ, Lenka - KREMLÁČEK, Jan - ANDRÝS, Ctirad - KREJSEK, Jan - HAMÁKOVÁ, Květoslava - BORSKÝ, Pavel - PALIČKA, Vladimír - **ŘEHÁČEK, Vít** - MÁLKOVÁ, Andrea - FIALA, Zdeněk. Systemic Inflammation, Oxidative Damage to Nucleic Acids, and Metabolic Syndrome in the Pathogenesis of Psoriasis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017, **18**(11), Art No. 2238. ISSN 1422-0067. DOI: 10.3390/ijms18112238. IF=3,687

BORSKÝ, Pavel - FIALA, Zdeněk - ANDRÝS, Ctirad - BERÁNEK, Martin - HAMÁKOVÁ, Květoslava - MÁLKOVÁ, Andrea - ŠVADLÁKOVÁ, Tereza - KREJSEK, Jan - PALIČKA, Vladimír - BORSKÁ, Lenka - **ŘEHÁČEK, Vít**. Alarmins HMGB1, IL-33, S100A7, and S100A12 in Psoriasis Vulgaris. *Mediators of Inflammation*. 2020, **2020**, Art No. 8465083. ISSN 0962-9351. DOI: 10.1155/2020/8465083. IF=3,758/2019

BORSKÝ, Pavel - CHMELAŘOVÁ, Marcela - FIALA, Zdeněk - HAMÁKOVÁ, Květoslava - PALIČKA, Vladimír - KREJSEK, Jan - ANDRÝS, Ctirad - KREMLÁČEK, Jan - **ŘEHÁČEK, Vít** - BERÁNEK, Martin - MÁLKOVÁ, Andrea - ŠVADLÁKOVÁ, Tereza - HOLMANNOVÁ, Drahomíra - BORSKÁ, Lenka. Aging in psoriasis vulgaris: female patients are epigenetically older than healthy controls. *Immunity and Ageing*. 2021, **18**(1), Art No. 10. ISSN 1742-4933. DOI: 10.1186/s12979-021-00220-5. IF=2,804/2019

FIKROVÁ, Petra - ŠTĚTINA, Rudolf - HRNČIARIK, Michal - **ŘEHÁČEK, Vít** - JOŠT, Petr - HRONEK, Miloslav - ZADÁK, Zdeněk. Detection of DNA crosslinks in peripheral lymphocytes isolated from patients treated with platinum derivatives using modified comet assay. *Neoplasma*. 2013, **60**(4), 413-418. ISSN 0028-2685. DOI: 10.4149/neo_2013_053. IF=1,642

HOLMANNOVÁ, Drahomíra - BORSKÁ, Lenka - ANDRÝS, Ctirad - BORSKÝ, Pavel - KREMLÁČEK, Jan - HAMÁKOVÁ, Květoslava - **ŘEHÁČEK, Vít** - MÁLKOVÁ, Andrea

- ŠVADLÁKOVÁ, Tereza - PALIČKA, Vladimír - KREJSEK, Jan - FIALA, Zdeněk. The Impact of Psoriasis and Metabolic Syndrome on the Systemic Inflammation and Oxidative Damage to Nucleic Acids. *Journal of Immunology Research*. 2020, **2020**, Art No. 7352637. ISSN 2314-8861. DOI: 10.1155/2020/7352637. IF=3,327

HOLMANNOVÁ, Drahomíra - BORSKÝ, Pavel - BORSKÁ, Lenka - ANDRÝS, Ctirad - HAMÁKOVÁ, Květoslava - **ŘEHÁČEK, Vít** - ŠVADLÁKOVÁ, Tereza - MÁLKOVÁ, Andrea - BERÁNEK, Martin - PALIČKA, Vladimír - KREJSEK, Jan - FIALA, Zdeněk. Metabolic Syndrome, Clusterin and Elafin in Patients with Psoriasis Vulgaris. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020, **21**(16), Art No. 5617. ISSN 1422-0067. DOI: 10.3390/ijms21165617. IF=4,556

KONDĚLKOVÁ, Kateřina - BORSKÁ, Lenka - ANDRÝS, Ctirad - KREJSEK, Jan - HAMÁKOVÁ, Květoslava - RENDÁROVÁ, Simona - **ŘEHÁČEK, Vít** - KREMLÁČEK, Jan - FIALA, Zdeněk. Selected inflammatory and metabolic markers in psoriatic patients treated with Goeckerman therapy. *Mediators of Inflammation*. 2015, **2015**, Art No. 979526. ISSN 0962-9351. DOI: 10.1155/2015/979526. IF=3,418

KMOCHOVÁ, Adéla - TICHÝ, Aleš - ZÁRYBNICKÁ, Lenka - ŠINKOROVÁ, Zuzana - VÁVROVÁ, Jiřina - **ŘEHÁČEK, Vít** - ĎURIŠOVÁ, Kamila - KUBELKOVÁ, Klára - PEJCHAL, Jaroslav - KUČA, Kamil. Modulation of ionizing radiation-induced effects by NU7441, KU55933 and VE821 in peripheral blood lymphocytes. *Journal of Applied Biomedicine*. 2016, **14**(1), 19-24. ISSN 1214-021X. DOI: 10.1016/j.jab.2015.07.001. IF=1,433

NOVOTNÁ, Barbora - ABDEL-HAMID, Mohammed - KOBLÍŽEK, Vladimír - SVOBODA, Michal - HEJDUK, Karel - **ŘEHÁČEK, Vít** - BIS, Josef - SALAJKA, František. A pilot data analysis of a metabolomic HPLC-MS/MS study of patients with COPD. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2018, **27**(4), 531-539. ISSN 1899-5276. DOI: 10.17219/acem/68763. IF=1,227

RICHTEROVÁ, Martina - ŠTĚTINA, Rudolf - JOŠT, Petr - SVOBODOVÁ, Hana - **ŘEHÁČEK, Vít** - KASSA, Jiří. Inter strand crosslinks in DNA induced in vivo by percutaneous application of sulphur mustard to rats and mice. *Mutation Research: Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2018, **832**(AUG), 35-40. ISSN 1383-5718. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2018.06.014. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2018.06.014. IF=2,256

SUCHÁNEK, Jakub - SUCHÁNKOVÁ KLEPLOVÁ, Tereza - **ŘEHÁČEK, Vít** - BROWNE, Klára Zoe - SOUKUP, Tomáš. Proliferative Capacity and Phenotypical Alternation of Multipotent Ecto-Mesenchymal Stem Cells from Human Exfoliated Deciduous Teeth Cultured in Xenogeneic and Allogeneic Media. *Folia Biologica*. 2016, **62**(1), 1-14. ISSN 0015-5500. IF=0,939

VACHATOVÁ, Simona - ANDRÝS, Ctirad - KREJSEK, Jan - SALAVEC, Miloslav - ETTLER, Karel - **ŘEHÁČEK, Vít** - ČERMÁKOVÁ, Eva - MÁLKOVÁ, Andrea - FIALA, Zdeněk - BORSKÁ, Lenka. Metabolic Syndrome and Selective Inflammatory Markers in Psoriatic Patients. *Journal of Immunology Research*. 2016, **2016**, Art No. 5380792. ISSN 2314-8861. DOI: 10.1155/2016/5380792. IF=3,276

VUK, Tomislav - MAGNUSSEN, Karin - DE KORT, Wim - FOLLEA, Gilles - LIUMBRUNO, Giancarlo M. - SCHENNACH, Harald - VANDEWALLE, Giovanni - COMPERNOLLE, Veerle - MASHAROVA, Natalia - KARAKATSIANI, Georgia - ARGYROU, Isabella - **ŘEHÁČEK, Vít** - KHANIRZAJEVA, Gulara - CASTREN, Johanna - DANIC, Bruno - DJOUDI, Rachid - WOIMANT, Genevieve - MUELLER, Markus M. - POLITIS, Constantina - VAGLIO, Stefania - DAUGAVVANAGA, Anita - VILUTYTE,

Edita - FABER, Jean-Claude - BORG-AQUILINA, Denise - VAN DEN BURG, Peter - BOKHORST, Arlinke - POGLOD, Ryszard - ANTONIEWICZ-PAPIS, Jolanta - MUON, Mario - BURTA, Olivia L. - ROSOCHOVA, Jana - MALI, Polonca - VESGA, Miguel A. - SCHNEIDER, Karin - NORDA, Rut - ANDERSON, Nicky. International forum: an investigation of iron status in blood donors. *Blood Transfusion*. 2017, **15**(1), 20-41. ISSN 1723-2007. DOI: 10.2450/2016.0101-16. IF=2,138

ZELLER, Michelle P. - ELLINGHAM, Dana - DEVINE, Dana - LOZANO, Miquel - LEWIS, Pedro - ZHIBURT, Eugene - VAN DER LINDE, Lynn - GOLDMAN, Mindy - NAKAMURA, Atsunori - INOUE, Shingo - TAKIKAWA, Masahiro - NAKAJIMA, Kazunori - TUREK, Petr - **ŘEHÁČEK, Vít** - SAKASHITA, Araci Massami - KUTNER, Jose Mauro - ABD KARIM, Faraizah - HINDAWI, Salwa - JAYASEKARA, Senarath Banda Abeykoon - MERZ, Eva-Maria - GROSS, Sylvie - WOIMANT, Genevieve - DJOUDI, Rachid - BYABAZAIRE, Kyeyune Dorothy - IRVING, David O. - ABDRAKHMANOVA, Saniya - KHALYKOVA, Ainur - YILMAZ, Soner - ORUC, Nigar Ertugrul - HUAYNALAYA, Ina Perez - RAMIREZ, Luis Alberto Sanchez - CHUHRIIEV, Anatolii. Vox Sanguinis International Forum on Donor Incentives. *Vox Sanguinis*. 2020, **115**(4), E1-E18. ISSN 0042-9007. DOI: 10.1111/vox.12869. IF=2,347

ZELLER, Michelle P. - ELLINGHAM, Dana - DEVIE, Dana - LOZANO, Miquel - LEWIS, Pedro - ZHIBURT, Eugene - van der LINDE, Lynn - GOLDMAN, Mindy - NAKAMURA, Atsunori - INOUE, Shingo - TAKIKAWA, Masahiro - NAKAJIMA, Kazunori - TUREK, Petr - **ŘEHÁČEK, Vít** - SAKASHITA, Araci Massami - KUTNER, Jose Mauro - KARIM, Faraizah Abd - HINDAWI, Salva - JAYASEKARA, Senarath Banda Abeykoon - MERZ, Eva-Maria - GROSS, Sylvie - WOIMANT, Genevieve - DJOUDI, Rachid - BYABAZAIRE, Kyeyune Dorothy - IRVING, David O. - ABDRAKHMANOVA, Saniya - KHALYKOVA, Ainur - YILAMZ, Soner - ÖRUC, Nigar Ertugrul - HUAYNALAYA, Ina Perez - RAMIREZ, Luis Alberto Sanchez - CHUHRIJEV, Anatolij. Vox Sanguinis International Forum on Donor Incentives: Summary. *Vox Sanguinis*. 2020, **115**(4), 339-344. DOI: 10.1111/vox.12868. IF=2,347

ŽĎÁROVÁ KARASOVÁ, Jana - MADERYCOVÁ, Zuzana - TŮMOVÁ, Martina - JUN, Daniel - **ŘEHÁČEK, Vít** - KUČA, Kamil - MISÍK, Jan. Activity of cholinesterases in a young and healthy middle-European population: Relevance for toxicology, pharmacology and clinical praxis. *Toxicology Letters*. 2017, **277**(AUG), 24-31. ISSN 0378-4274. DOI: 10.1016/j.toxlet.2017.04.017. IF=3,166

11.2. OSTATNÍ PRÁCE V IMPAKTOVANÉM ČASOPISE

PUDIL, Radek - VAŠATOVÁ, Martina - LENČO, Juraj - TICHÝ, Miloš - **ŘEHÁČEK, Vít** - FUČÍKOVÁ, Alena - HORÁČEK, Jan - VOJÁČEK, Jan - PLESKOT, Miloslav - STULÍK, Jiří - PALIČKA, Vladimír. Plasma glycogen phosphorylase BB is associated with pulmonary artery wedge pressure and left ventricle mass index in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2010, **48**(8), 1193-1195. ISSN 1434-6621. DOI: 10.1515/CCLM.2010.231. IF=2,069.

REESINK, H. W. - LEE, J. - KELLER, A. - DENNINGTON, P. - PINK, J. - HOLDSWORTH, R. - SCHENNACH, H. - GOLDMAN, M. - PETRASZKO, T. - SUN, J. - MENG, Y. - QIAN, K. - **ŘEHÁČEK, Vít**. Measures to Prevent Transfusion-related Acute Lung Injury (TRALI). *Vox Sanguinis*. 2012, **103**(3), 231-259. ISSN 0042-9007. DOI: 10.1111/j.1423-0410.2012.01596.x. IF=2,847.

TAMBOR, Vojtěch - FUČÍKOVÁ, A - LENČO, Juraj - KACEROVSKÝ, Marian - **ŘEHÁČEK, Vít** - STULÍK, Jiří - PUDIL, Radek. Application of Proteomics in Biomarker Discovery: a Primer for the Clinician. *Physiological Research*. 2010, **59**(4), 471-497. ISSN 0862-8408. DOI: 10.33549/physiolres.931758. IF=1,646

11.3. PŮVODNÍ VĚDECKÉ PRÁCE V RECENZOVANÉM NEIMPAKTOVANÉM ČASOPISE

BAŠTECKÝ, Jan - VÁVROVÁ, Jaroslava - PALIČKA, Vladimír - ETTLEROVÁ, Eva - WASYLIWOVÁ, Vlasta - **ŘEHÁČEK, Vít**. Hodnoty CK MB mass u nemocných s akutním infarktem myokardu léčených fibrinolýzou. Srovnání významu hodnot CK, CKMB, CKMB mass a troponinu T pro stanovení diagnózy ischemických srdečních příhod. *Vnitřní lékařství*. 1997, **43**(11), 715-721. ISSN 0042-773X.

KRAJINA, Antonín - KALOUSEK, Ivo - LOJÍK, Miroslav - CHOVANEC, Vendelín - RAUPACH, Jan - GREPL, Jakub - RENC, Ondřej - **ŘEHÁČEK, Vít** - ČERMÁKOVÁ, Eva. Endovaskulární léčba krvácení v souvislosti s porodem a těhotenstvím. *Česká gynekologie*. 2012, **77**(6), 588-594. ISSN 1210-7832.

MAISNAR, Vladimír - TICHÝ, Miloš - **ŘEHÁČEK, Vít** - PALIČKA, Vladimír - MALÝ, Jaroslav. Monoclonal gammopathies in a series of 1743 plasma donors. *Acta Medica (Hradec Králové)*. 2006, **49**(2), 119-121. ISSN 1211-4286.

MOTYČKOVÁ, Monika - SMOLEJ, Lukáš - ANDRÝS, Ctirad - ŘEZÁČOVÁ, Vladimíra - **ŘEHÁČEK, Vít** - ŠIMKOVIČ, Martin - BELADA, David - ŽÁK, Pavel. Hodnocení vybraných ukazatelů apoptózy a angiogeneze u chronické lymfocytární leukemie. *Vnitřní lékařství*. 2013, **59**(9), 782-793. ISSN 0042-773X.

PUDIL, Radek - TICHÝ, Miloš - ANDRÝS, Ctirad - **ŘEHÁČEK, Vít** - BLÁHA, Václav - VOJÁČEK, Jan - PALIČKA, Vladimír. Plasma interleukin-6 level is associated with NT-PROBNP level and predicts short- and long term mortality in patients with acute heart failure. *Acta Medica (Hradec Králové)*. 2010, **53**(4), 225-228. ISSN 1211-4286.

RENDÁROVÁ, Simona - ETTLER, Karel - BORSKÁ, Lenka - KREJSEK, Jan - ANDRÝS, Ctirad - KREMLÁČEK, Jan - **ŘEHÁČEK, Vít**. Význam sérových hladin CRP, Lp-PLA2, leptinu a lipokalínu-2 u pacientů s lupénkou. *Česko-slovenská dermatologie*. 2015, **90**(4), 157-163. ISSN 0009-0514.

ŘEHÁČEK, Vít - BLÁHA, Milan - JIROUŠOVÁ, Hana - ČERNOHORSKÁ, Jitka - PAPOUŠEK, Petr. Therapeutic erythrocytapheresis in the initial treatment of hereditary hemochromatosis. *Acta Medica (Hradec Králové)*. 2012, **55**(4), 180-185. ISSN 1211-4286.

ŘEHÁČEK, Vít. Prevence poškození plic způsobeného transfuzí (TRALI) – výběr dárců pro přípravu plazmy pro klinické použití. *Transfúze a hematologie dnes*. 2021, **27**, 154-159. ISSN 1213-5763.

SUCHÁNKOVÁ KLEPLOVÁ, Tereza - SOUKUP, Tomáš - **ŘEHÁČEK, Vít** - SUCHÁNEK, Jakub. Human Plasma and Human Platelet-rich Plasma as a Substitute for Fetal Calf Serum during Long-term Cultivation of Mesenchymal Dental Pulp Stem Cells. *Acta Medica (Hradec Králové)*. 2014, **57**(3), 119-126. ISSN 1211-4286. DOI: 10.14712/18059694.2014.50.

ŠMAHELOVÁ, Alena - ZADÁK, Zdeněk - HYŠPLER, Radomír - HASS, Tomáš - TICHÁ, Alena - STÁRKOVÁ, Jitka - **ŘEHÁČEK, Vít**. Klinický a patofyziologický

význam necholesterolových sterolů. *Klinická biochemie a metabolismus*. 2004, **12**(3), 152-159. ISSN 1210-7921.

TICHÝ, Miloš - **ŘEHÁČEK, Vít** - MAISNAR, Vladimír - DOMINIKOVÁ, Karla - PALIČKA, Vladimír. Monoklonální gamapatie v souboru 1683 dárců plazmy. *Časopis lékařů českých*. 2004, **143**(6), 401-404. ISSN 0008-7335.

TUREK, P. - LERLOVÁ, A. - BĚLOCHOVÁ, J. - PINTOVÁ, E. - DUŠKOVÁ, Daniela - BOHONĚK, M. - **ŘEHÁČEK, Vít** - ČERNOHORSKÁ, Jitka - ŠLECHTOVÁ, Petra - JEDLIČKA, J. - ČERMÁKOVÁ, Z. - MASOPUST, J. - PELKOVÁ, J. - BARTOŠOVÁ, L. - ZÍTKOVÁ, J. - KESSLER, P. - HARUDOVÁ, M.. Registr dárců plné krve - srovnání dat 12 zařízení transfuzní služby v letech 2008 a 2016. *Transfúze a hematologie dnes*. 2018, **24**(4), 262-268. ISSN 1213-5763.

VACHATOVÁ, Simona - ETTLER, Karel - BORSKÁ, Lenka - KREJSEK, Jan - ANDRÝS, Ctirad - ČERMÁKOVÁ, Eva - **ŘEHÁČEK, Vít** - FIALA, Zdeněk. Vliv kouření na sérové hladiny vybraných adipokinů u pacientů s lupénkou. *Česko-slovenská dermatologie*. 2017, **92**(6), 264-274. ISSN 0009-0514.

VAŠATOVÁ, Martina - TICHÝ, Miloš - PUDIL, Radek - HORÁKOVÁ, Lucie - TOMKO, Tomáš - **ŘEHÁČEK, Vít**. První zkušenosti se stanovením kardiálního troponinu T high-senzitivní metodou. *Klinická biochemie a metabolismus*. 2010, **18**(1), 23-25. ISSN 1210-7921.

ŽIVNÁ, Helena - ŽIVNÝ, Pavel - PALIČKA, Vladimír - ŠIMÁKOVÁ, Eva - **ŘEHÁČEK, Vít**. The influence of repeated blood withdrawals before surgery on clinical outcome. *Acta Medica (Hradec Králové)*. 2007, **20**(2), 129-133. ISSN 1211-4286.

11.4. OSTATNÍ PRÁCE V RECENZOVANÉM NEIMPAKTOVANÉM ČASOPISE

KRÁLÍČKOVÁ, Pavlína - SMOLEJ, Lukáš - **ŘEHÁČEK, Vít** - KRČMOVÁ, Irena. Sekundární urtikárie a nemoc chladových aglutininů jako komplikace infekce způsobené *Mycoplasma pneumoniae*. *Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL*. 2010, **7**(3), 4-7. ISSN 1802-0518.

KVASNÍČKA, Jan - BALÍK, Martin - BINDER, Tomáš - BLATNÝ, Jan - BLÁHA, Jan - CVACHOVEC, Karel - ČERNÝ, Vladimír - DULÍČEK, Petr - FEYEREISL, Jaroslav - HÁJEK, Zdeněk - JANKŮ, Petr - MALÝ, Jaroslav - MĚCHUROVÁ, Alena - PAŘÍZEK, Antonín - PENKA, Miroslav - PROCHÁZKA, M. - ROZTOČIL, A. - **ŘEHÁČEK, Vít** - SEIDLOVÁ, D - ŠEVČÍK, P - VALENTA, Jiří - VENTRUBA, P. Peripartální život ohrožující krvácení - Mezioborové konsenzuální stanovisko. *Vnitřní lékařství*. 2012, **58**(9), 661-664. ISSN 0042-773X.

PAPOUŠEK, Petr - MAISNAR, Vladimír - BĚLOHLÁVKOVÁ, Petra - FÁTOROVÁ, Ilona - **ŘEHÁČEK, Vít** - MALÝ, Jaroslav. Kazuistika závažné pancytopenie s dominující megaloblastovou anémií malnutriční etiologie. *Transfúze a hematologie dnes*. 2011, **17**(3), 149-153. ISSN 1213-5763.

PICMAUS, LUBOR - SEBRON, JAN - **ŘEHÁČEK, V.** Dostupnost transfuzních přípravků při neočekávaných masivních krevních ztrátách. *Anesteziologie a intenzivní medicína*. 2013, **24**(2), s. 133-134. ISSN

ŘEHÁČEK, Vít. Indikace podání transfuzních přípravků podle doporučení Rady Evropy. *Transfúze a hematologie dnes*. 2005, **11**(Suppl. 2), 77-81. ISSN 1213-5763.

11.5. PŘEDNÁŠKY, PLAKÁTOVÁ SDĚLENÍ NA ODBORNÝCH SETKÁNÍCH

11.5.1. PŘEDNÁŠKY

ŘEHÁČEK V. Prevence TRALI – Výběr Dárců pro přípravu plazmy pro klinické použití – stav v ČR v roce 2019. 16. pracovní dny v transfuzním lékařství a 11. národní aferetický den, Plzeň 11.-13.10.2020 přesunuto na 23.-24.5.2021

ŘEHÁČEK V., KOČÍ J., TRUHLÁŘ A., KLEINOVÁ R. Projekt RABBIT II – léčba akutního krvácení deleukotizovanou plnou krví ve FN Hradec Králové 16. pracovní dny v transfuzním lékařství a 11. národní aferetický den, Plzeň 11.-13.10.2020 přesunuto na 23.-24.5.2021

ŘEHÁČEK V. Virus západonilské horečky – aktuality. Regionální odborný seminář (regiony HK, Pardubice, Liberec, Vysočina) Rychnov n. Kněžnou 17.–18.4.2019

ŘEHÁČEK V. Tempus – on-line objednávací systém pro dárce. Regionální odborný seminář (regiony HK, Pardubice, Liberec, Vysočina) Sněžné - Milovy 28.–29.4.2018

ŘEHÁČEK V. TACSI – nový přístroj pro výrobu trombocytů z buffy-coatu. Regionální odborný seminář (regiony HK, Pardubice, Liberec, Vysočina), Dříteč 12.–13.4.2017

ŘEHÁČEK V. Deleukotizace transfuzních přípravků – dočká se český pacient? Střešovický transfuzní den, Praha 22. – 23. 11. 2016

ŘEHÁČEK V. KLOUČKOVÁ K., DREŠEROVÁ Z. Záchyt antierytrocytových protilátek při předtransfuzním vyšetření. 15. pracovní dny v transfuzním lékařství, Ústí n.L. 2.-4.10.2016

ŘEHÁČEK V., JIROUŠOVÁ H., ČERNOHORSKÁ J., KOČOVÁ TUŽILOVÁ P. Trombocyty z buffy-coatu nebo trombocyty z aferézy? 15. pracovní dny v transfuzním lékařství, Ústí n.L. 2.-4.10.2016

ŘEHÁČEK V. Trombocyty z buffy-coatu a trombocyty z aferézy Regionální odborný seminář (regiony HK, Pardubice, Liberec, Vysočina), Dříteč 23.–24.3.2016

ŘEHÁČEK V. Transport krve z odběrového centra. Střešovický transfuzní den, Praha 19. 11. 2015

ŘEHÁČEK V., TUREK P. Transfusion Service in the Czech Republic. Kongres IPFA, Praha 20.-21.5.2015

ŘEHÁČEK V. Titrace trombocytových přípravků – naše zkušenosti. Regionální odborný seminář (regiony HK, Pardubice, Liberec, Vysočina), Dříteč 2.–3.4.2015

ŘEHÁČEK V., Safety of blood and blood components in the Czech Republic. Kongres DGTI, Drážďany, Německo 9.-12.9.2014

ŘEHÁČEK V. Potransfuzní reakce – víme, co chceme hlásit? Regionální odborný seminář (regiony HK, Pardubice, Liberec, Vysočina), Velichovky 17.–18.4.2014

ŘEHÁČEK V. JAMBOROVÁ G., RADOVÁ M. Automatizace imunohematologických vyšetření na Transfuzním oddělení FN Hradec Králové. Střešovický transfuzní den, Praha 27. 11. 2013

ŘEHÁČEK V. Prevence TRALI – Výběr dárců pro přípravu plazmy pro klinické použití – stav v ČR v roce 2012, 14. pracovní dny v transfuzním lékařství, Liberec 17.- 19.10.2013

ŘEHÁČEK V. JIROUŠOVÁ H., ČERNOHORSKÁ J., PAPOUŠEK P. Léčba hereditární hemochromatózy Erythrocytaferézou. 14. pracovní dny v transfuzním lékařství, Liberec 17.-19.10.2013

ŘEHÁČEK V. Změny legislativy v transfuziologii, činnost výboru STL. Regionální odborný seminář (regiony HK, Pardubice, Liberec, Vysočina), Kostelecká Lhota 28.–29.4.2013

ŘEHÁČEK V. Výroba směsných trombocytů z buffy-coatu na automatickém přístroji. Střešovický transfuzní den, Praha 22. 11. 2012

ŘEHÁČEK V. Zajištění transfuzních přípravků pro pacienty s život ohrožujícím krvácením, Severočeská transfuziologická konference, Liberec 9.6.2012

ŘEHÁČEK V. Prevence TRALI – Výběr dárců pro přípravu plazmy pro klinické použití – stav v ČR v roce 2011, Česko-slovenský hematologický a transfuziologický sjezd Brno 5.-8.9.2012

ŘEHÁČEK V. ČERNOHORSKÁ J., JIROUŠOVÁ H., KOTRČOVÁ P., TŘEBEŠKOVÁ J. Projekt 100% deleukotizace transfuzních přípravků. Česko-slovenský hematologický a transfuziologický sjezd Brno 5.- 8.9.2012

ŘEHÁČEK, V. Využití erythrocytaferézy k léčbě nemocných s hereditární hemochromatózou. Česko-německé transfuzní dny a Pracovní dny v transfuzním lékařství, Praha, 6.-8.10.2011

ŘEHÁČEK V. Guide to the preparation, use and quality assurance, 15 vydání 2010 - změny: srovnání s 14. vydáním 2008. Regionální odborný seminář (regiony HK, Pardubice, Liberec, Vysočina), Hustopeče 1.–2.4.2010

ŘEHÁČEK V. Guide to the preparation, use and quality assurance, 13 vydání 2007 - změny: srovnání s 12. vydáním 2006. Regionální odborný seminář (regiony HK, Pardubice, Liberec, Vysočina), Jičín 5.–6.4.2007

ŘEHÁČEK V. Guide to the preparation, use and quality assurance, 12. vydání 2006, změny - srovnání s 11. vydáním. Regionální odborný seminář (regiony HK, Pardubice, Liberec, Vysočina), Dětenice 13.–14.4.2006

ŘEHÁČEK V. Guide to the preparation, use and quality assurance, 11. vydání 2005, změny - srovnání s 10. vydáním. Regionální odborný seminář (regiony HK, Pardubice, Liberec, Vysočina), Rychnov n. Kněžnou 7.–8.4.2005

ŘEHÁČEK V. Guide to the preparation, use and quality assurance, 10. vydání 2004, změny - srovnání s 9. vydáním. Regionální odborný seminář (regiony HK, Pardubice, Liberec, Vysočina), Dvůr Králové n. Labem 1.–2.4.2005

ŘEHÁČEK, Vít. Aferézy - přístrojové odběry krevních složek. E.S.F.H. 14th congress of the Interdisciplinary European Society for Haemapheresis and Haemotherapy. 10.-13.9.2003,

ŘEHÁČEK, Vít - RONDIAK, Jiří. Red cell apheresis in therapy of hereditary hemochromatosis. Kongres ISBT, Paříž 15.-20.7.2001

ŘEHÁČEK, Vít - RONDIAK, Jiří. Odběr dvou jednotek erytrocytů pomocí aferézy - první zkušenosti. Pracovní dny v transfuzním lékařství 50 let národní transfuzní služby, Praha 13.-15.5.1998.

ŘEHÁČEK, Vít – JIROUŠOVÁ H. Filtrace trombocytových koncentrátů – naše zkušenosti. Pracovní dny v transfuzním lékařství, Mariánské Lázně 22.-24.5.1996.

ŘEHÁČEK, Vít – SAMKOVÁ H. Naše zkušenosti s odběry na separátoru Fresenius AC 104. Pracovní dny v transfuzním lékařství, Špindlerův Mlýn 4.-6.10.1995.

11.5.2. ABSTRAKTA V ZAHRANIČNÍCH ČASOPISECH

BLÁHA, Milan - CERMANOVÁ, Melanie - BLÁHA, Vladimír - ANDRÝS, Ctirad –

BLAŽEK, Martin - MALÝ, Jaroslav - ZAJÍC, Jiří - **ŘEHÁČEK, Vít** - SMOLEJ, Lukáš. Endoglin- its significance during LDL-cholesterol elimination therapy. *Atherosclerosis. Supplements*. 2006, 7(3), 562-563. ISSN 1567-5688. DOI: 10.1016/S1567-5688(06)82273-7

BLÁHA, Milan - CERMANOVÁ, Melanie - BLÁHA, Vladimír - BLAŽEK, Martin - MALÝ, Jaroslav - SOLICHOVÁ, Dagmar - ZAJÍC, Jiří - ŠIROKÝ, Oldřich - **ŘEHÁČEK, Vít**. Long lasting LDL-apheresis in familial hyperlipoproteinaemia (ten years experience). *Atherosclerosis. Supplements*. 2006, 7(3), 563. ISSN 1567-5688. DOI: 10.1016/S1567-5688(06)82274-9

BLÁHA, Milan - MĚŘIČKA, Pavel - MALÝ, Jaroslav - JEBAVÝ, Ladislav - ŽÁK, Pavel - CERMANOVÁ, Melanie - FILIP, Stanislav - BLAŽEK, Martin - MALÝ, Radovan - **ŘEHÁČEK, Vít**. Infection transmission during graft in stem cell transplantation system of prevention. *Haematologica*. 2006, 91(Suppl. 1), 456. ISSN 0390-6078.

BLÁHA, Milan - RENCOVÁ, Eva - BLÁHA, Vladimír - BLAŽEK, Martin - SOLICHOVÁ, Dagmar - MALÝ, Jaroslav - **ŘEHÁČEK, Vít** - ZIMOVÁ, R. - STUDNIČKA, Jan. Decreased atherogenic lipoproteins linked to age related macular degeneration (ARD): Impact of haemorheopheresis. *Atherosclerosis. Supplements*. 2007, 8(1), 34. ISSN 1567-5688. DOI: 10.1016/S1567-5688(07)71075-9.

BOHONĚK, Miloš - **ŘEHÁČEK, Vít** - HEJDOVA, J. - HLAVACKOVA, D. The method of blood crisis policy in the Czech Republic. *Vox Sanguinis*. 2008, 95(Suppl. 1), 226. ISSN 0042-9007

NOVOTNÁ, Barbora - ABDEL-HAMID, Mohammed - KOBLÍŽEK, Vladimír - JARKOVSKÝ, Jiří - HEJDUK, Karel - **ŘEHÁČEK, Vít** - BIS, Josef - SALAJKA, František.

A liquid chromatography MS/MS metabolomics study of COPD patients. *European Respiratory Journal*. 2015, 46(Suppl. 59), PA3356. ISSN 0903-1936. DOI: 10.1183/13993003.congress-2015.PA3356.

ŘEHÁČEK, Vít - JÍLKOVÁ, Bohuslava. HCV NAT testing in blood donors - pilot study in Czech Republic. *Vox Sanguinis*. 2005, 89(Suppl. 1), 104. ISSN 0042-9007.

ŘEHÁČEK, Vít - PODZIMKOVÁ, Jana - BAŤKOVÁ, Zita. Three years survey of acute post-transfusion reactions in the Hradec Kralove University Hospital. *Vox Sanguinis*. 2005, 89(Suppl. 1), 78. ISSN 0042-9007.

ŘEHÁČEK, Vít - PODZIMKOVÁ, Jana - JIROUŠOVÁ, Hana. Hemovigilance in the Hradec Kralove University Hospital - 3 years of transfusion incidents. *Vox Sanguinis*. 2006, 91(Suppl. 3), 282. ISSN 0042-9007

ŘEHÁČEK, Vít - PODZIMKOVÁ, Jana - JIROUŠOVÁ, Hana. Hemovigilance data in haematooncology patients in the Hradec Králové University Hospital. *Haematologica*. 2005, 90(Suppl. 2), s. 441. ISSN 0390-6078.

ŘEHÁČEK, Vít - RONDIAK, Jiří. Comparison of 994 CF-E and 994 EF sets for platelet concentrates preparation on haemonetics MCS+ separator. *Vox Sanguinis*. 2002, **83**(Suppl. 2), 90. ISSN 0042-9007.

ŘEHÁČEK, Vít - RONDIAK, Jiří. Two collections of two red blood cell concentrate units in 4 months. *Vox Sanguinis*. 2000, 78(Suppl. 1), 282. ISSN 0042-9007.

ŘEHÁČEK, Vít. Automated collection of double red cell units with cymbal(TM) automated blood collection systém. *Transfusion*. 2007, **47**(3, Suppl.), 45A. ISSN 0041-1132.

ŘEHÁČEK, Vít. Complications and reactions in WB donors. *Transfusion*. 2007, **47**(3, Suppl.), 106A-107A. ISSN 0041-1132.

ŘEHÁČEK, Vít. Decrease of iron stores in hereditary hemochromatosis patients treated with erythrocytapheresis. *Transfusion*. 2006, **46**(9, Suppl.), 43A. ISSN 0041-1132.

ŘEHÁČEK, Vít. Donor red cell Apheresis with Cymbal (TM) automated blood collection. *Transfusion*. 2008, **48**(2, Suppl.), 44A. ISSN 0041-1132.

ŘEHÁČEK, Vít. Elimination of iron in hereditary hemochromatosis patients treated with erythrocytapheresis. *Haematologica*. 2006, **91**(S1), 402. ISSN 0390-6078.

ŘEHÁČEK, Vít. Erythrocytapheresis in hereditary hemochromatosis patients. A study of iron elimination. *Vox Sanguinis*. 2006, **91**(Suppl. 3), 315. ISSN 0042-9007.

ŘEHÁČEK, Vít. Hemovigilance system in the university hospital three years analysis of transfusion incidents. *Vox Sanguinis*. 2008, **95**(Suppl. 1), 150-150. ISSN 0042-9007.

ŘEHÁČEK, Vít. Multiple erythrocytapheresis in therapy of hereditary hemochromatosis. *Vox Sanguinis*. 2005, **89**(Suppl. 1), 207. ISSN 0042-9007.

ŘEHÁČEK, Vít. Multiple red cell apheresis in therapy of hereditary hemochromatosis. *Haematologica*. 2005, **90**(S2), s. 315. ISSN 0390-6078

ŘEHÁČEK, Vít. Red Cell Apheresis with Alyx (R) Component Collection Systém. *Transfusion*. 2009, **49**, 78A. ISSN 0041-1132.

ŘEHÁČEK, Vít. Red cell apheresis with cymbal TM automated blood collection systém. *Vox Sanguinis*. 2008, **95**(Suppl. 1), 79. ISSN 0042-9007.

11.5.3. ABSTRAKTA V ČESKÝCH ČASOPISECH

BERKOVÁ, Jana - KOČÍ, Jaromír - **ŘEHÁČEK, Vít** - SENETA, Libor - TRUHLÁŘ, Anatolij. Aplikace transfuzních přípravků v přednemocniční péči - první zkušenosti cílového pracoviště. *Urgentní medicína*. 2018, **21**(3), 33-34. ISSN 1212-1924.

BLÁHA, Milan - MAŠÍN, Vladimír - BLÁHA, Vladimír - CERMANOVÁ, Melanie - MALÝ, Jaroslav - BLAŽEK, Martin - FILIP, Stanislav - **ŘEHÁČEK, Vít** - ZAJÍC, Jiří. Optimization of the therapeutic procedure during extracorporeal lipoprotein elimination - a computerized model. *Cor et Vasa*. 2006, **48**(4), 10. ISSN 0010-8650.

BLÁHA, Milan - MĚŘIČKA, Pavel - MALÝ, Jaroslav - JEBAVÝ, Ladislav - ŽÁK, Pavel - CERMANOVÁ, Melanie - FILIP, Stanislav - BLAŽEK, Martin - MALÝ, Radovan - ZIMOVÁ, Renata - **ŘEHÁČEK, Vít**. Danger of infection transmission during graft in stem cell transplantation: clinical experience with system of prevention. *Vnitřní lékařství*. 2006, **52**(11), 1102. ISSN 0042-773X.

BLÁHA, Milan - RENCOVÁ, Eva - BLÁHA, Vladimír - BLAŽEK, Martin - SOLICHOVÁ, Dagmar - MALÝ, Radovan - **ŘEHÁČEK, Vít**. Significance of lipoproteins and some other factors in the therapy of age related macular degeneration by haemorheopheresis. *Vnitřní lékařství*. 2006, **52**(12), 1240. ISSN 0042-773X.

BOHONĚK, Miloš - BĚLOCHOVÁ, Jitka - ČERMÁKOVÁ, Zuzana - DUŠKOVÁ, Daniela - GAŠOVÁ, Zdenka - GALUSZKOVÁ, Dana - MASOPUST, Jiří - PELKOVÁ, Jana - PROCHÁZKOVÁ, Renata - **ŘEHÁČEK, Vít** - TUREK, Petr. Výroba a použití rekonvalescentní plazmy anti-SARS-CoV-2 v ČR. *Transfúze a hematologie dnes*. 2020, **26**(Suppl. 1), 22. ISSN 1213-5763.

HORÁČKOVÁ, E. - **ŘEHÁČEK, Vít**. Stávají se prvodárci pravidelnými dárci krve? *Transfúze a hematologie dnes*. 2020, **26**(Suppl. 1), 8-9. ISSN 1213-5763.

JAMBOROVÁ, Gabriela - NACHTIGAL, Petr - POSPĚCHOVÁ, Kateřina - POSPÍŠILOVÁ, Nad'a - **ŘEHÁČEK, Vít** - SEMECKÝ, Vladimír. MDOCTM effects on acute dermal wound healing in an experimental rat model. *Scripta medica facultatis medicae Universitatis Brunensis Masarykianae*. 2009, **82**(4), 279-280. ISSN 1211-3395.

KLEINOVÁ, R. - HORÁČKOVÁ, E. - TRÁVNÍČKOVÁ, K. - LÁNSKÁ, M. - **ŘEHÁČEK, Vít**. Extrakorporální fotochemoterapie - zpracování odběru mononukleárních buněk pro následné ozáření UVA. *Transfúze a hematologie dnes*. 2020, **26**(Suppl. 1), 16. ISSN 1213-5763.

KOČOVÁ TUŽILOVÁ, P. - FIBÍROVÁ, V. - **ŘEHÁČEK, Vít**. Porovnání výroby a kvality trombocytů z buffy-coatu a z aferézy. *Transfúze a hematologie dnes*. 2016, **22**(Suppl. 2), 44-45. ISSN 1213-5763.

KOLOMÝ, Vladimír - FÁTOROVÁ, Ilona - HOŠKOVÁ, J. - PAVLÍKOVÁ, Zdenka - BAŤKOVÁ, Z. - **ŘEHÁČEK, Vít** - SCHLESINGER, P. Stanovení počtu trombocytů v transfúzních přípravcích různými hematologickými analyzátory: (multicentrická studie). *Transfúze a hematologie dnes*. 2009, **15**(Suppl. 3), 37-38. ISSN 1213-5763.

KOLOMÝ, Vladimír - **ŘEHÁČEK, Vít** - VAŇKOVÁ, I. - FÁTOROVÁ, Ilona - VOKURKOVÁ, Doris - SOUČEK, Ondřej - VÁŠOVÁ, V. - MOŠOŇOVÁ, Z. - MATĚJČKOVÁ, K. - NOVÁKOVÁ, Michaela - ŠUHOVÁ, I. - DROBNÁ, I. Stanovení počtu trombocytů v transfúzních přípravcích různými hematologickými analyzátory (multicentrická studie - Trombocyty 2020). *Transfúze a hematologie dnes*. 2020, **26**(Suppl. 1), 11-12. ISSN 1213-5763.

KONDĚLKOVÁ, Kateřina - ANDRÝS, Ctirad - HAMÁKOVÁ, Květoslava - **ŘEHÁČEK, Vít** - BORSKÁ, Lenka. Expres vyčítávacího receptoru pro hemoglobin CD163 na monocytech pacientů s psoriázou a změny po Goeckermanově terapii. *Alergie*. 2010, **12**(Suppl. 1), 70. ISSN 1212-3536.

KONDĚLKOVÁ, Kateřina - VOKURKOVÁ, Doris - BORSKÁ, Lenka - FIALA, Zdeněk - HAMÁKOVÁ, Květoslava - **ŘEHÁČEK, Vít**. Elevated regulatory T cells (Tregs) in the blood of psoriatic patients treated with Goeckerman's therapy. *Časopis lékařů českých*. 2009, **148**(12), 639-640. ISSN 0008-7335.

MADĚRYČOVÁ, Z. - TŮMOVÁ, M. - **ŘEHÁČEK, Vít** - ŽDÁROVÁ, Jana. Rating of cholinesterase activities in the Czech population. *Folia pharmaceutica Universitatis Carolinae*. 2015, **43-44**(43-44), 116-117. ISSN 1210-9495.

MADĚRYČOVÁ, Z. - TŮMOVÁ, M. – **ŘEHÁČEK, Vít** – ŽDÁROVÁ, Jana. Rating of butyrylcholinesterase activity in the Czech population. *Folia pharmaceutica Universitatis Carolinae*. 2016, **45**(45), 114-115. ISSN 1210-9495.

MAŠATOVÁ, M. - **ŘEHÁČEK, Vít**. Typizace krevně skupinových systémů automatizovanou metodou. *Transfuze a hematologie dnes*. 2020, **26**(Suppl. 1), 28-29. ISSN 1213-5763.

MATYSKOVÁ KUBIŠOVÁ, M. - NAVRÁTIL, Pavel - ANDRÝS, Ctirad - **ŘEHÁČEK, Vít** - PACOVSKÝ, Jaroslav - DUSILOVÁ SULKOVÁ, Sylvie. Stanovení anti-HLA protilátek vázajících komplement (C1Q) metodou luminex před transplantací ledviny. *Aktuality v nefrologii*. 2016, **22**(Suppl. 1), 49-50. ISSN 1210-955X.

RENCOVÁ, Eva - BLÁHA, Milan - BLÁHA, Vladimír - BLAŽEK, Martin - SOLICHOVÁ, Dagmar - MALÝ, Jaroslav - **ŘEHÁČEK, Vít** - ZIMOVÁ, Renata - STUDNÍČKA, Jan. Significance of lipoproteins in haemorrhopheresis treatment of age related macular degeneration: the eleventh Scientific Conference of the Charles University, Faculty of Medicine and University Hospital, Hradec Králové, 23.1.2007. *Acta medica (Hradec Králové)*. 2007, **50**(1), 82. ISSN 1211-4286.

ŘEHÁČEK, Vít - ČERNOHORSKÁ, J. - JIROUŠOVÁ, H. - PODZIMKOVÁ, J. Příprava směsných trombocytových přípravků z buffy-coatu na automatickém přístroji. *Transfuze a hematologie dnes*. 2011, **17**(Suppl. 3), 9-10. ISSN 1213-5763.

ŘEHÁČEK, Vít – JÍLKOVÁ, B. Vyšetřování RNA viru hepatitidy C u dárců krve a krevních složek. *Transfuze a hematologie dnes*. 2008, **14**(Suppl. 2), 67. ISSN 1213-5763

ŘEHÁČEK, Vít - JIROUŠOVÁ, Hana - ČERNOHORSKÁ, Jitka - KOČOVÁ TUŽILOVÁ, P. Trombocyty z buffy-coatu nebo trombocyty z aferézy? *Transfuze a hematologie dnes*. 2016, **22**(Suppl. 2), 35. ISSN 1213-5763.

ŘEHÁČEK, Vít - KLOUČKOVÁ, K. - DREŠEROVÁ, Z. Záchyt antierytrocytových protilátek při předtransfuzním vyšetření. *Transfuze a hematologie dnes*. 2016, **22**(Suppl. 2), 28. ISSN 1213-5763.

ŘEHÁČEK, Vít - KOČÍ, Jaromír – TRUHLÁŘ, Anatolij – KLEINOVÁ, R. Projekt RABBIT II - léčba akutního krvácení de leukotizovanou plnou krví ve Fakultní nemocnici Hradec Králové. *Transfuze a hematologie dnes*. 2020, **26**(Suppl. 1), 32. ISSN 1213-5763.

ŘEHÁČEK, Vít - PODZIMKOVÁ, Jana - JIROUŠOVÁ, Hana. Hemovigilance data in haematooncology patients in the Hradec Králové University Hospital. *Transfuze a hematologie dnes*. 2008, **14**(Suppl. 2), 118-119. ISSN 1213-5763.

ŘEHÁČEK, Vít- ČERNOHORSKÁ, J. - JIROUŠOVÁ, H. - PODZIMKOVÁ, J. – HORÁČKOVÁ, E. Dárcovská erythrocytaferéza - odběr 2 TU erythrocytů na separátoru Haemonetics Cymbal. *Transfuze a hematologie dnes*. 2008, **14**(Suppl. 2), 71. ISSN 1213-5763.

ŘEHÁČEK, Vít. Donor red cell apheresis with Cymbal automated blood collection system. *Transfuze a hematologie dnes*. 2009, **15**(Suppl. 3), 51-52. ISSN 1213-5763.

ŘEHÁČEK, Vít. Prevence TRALI - výběr dárců pro přípravu plazmy pro klinické použití - stav v ČR v roce 2019. *Transfuze a hematologie dnes*. 2020, **26**(Suppl. 1), 11. ISSN 1213-5763.

ŘEHÁČEK, Vít. Red cell apheresis with Alyx component collection system. *Transfuze a hematologie dnes*. 2009, **15**(Suppl. 3), 51. ISSN 1213-5763.

ŘEHÁČEK, Vít. Výběrová kritéria dárců pro přípravu plazmy pro klinické použití - stav v ČR. *Transfuze a hematologie dnes*. 2011, **17**(Suppl. 3), 55. ISSN 1213-5763.

ŘEHÁČEK, Vít. Využití erythrocytaferézy k léčbě nemocných s hemochromatózou. *Transfuze a hematologie dnes*. 2011, **17**(Suppl. 3), 53. ISSN 1213-5763.

ŘEHULKOVÁ, H. - FUČÍKOVÁ, Alena - ŘEHULKA, P. - **ŘEHÁČEK, Vít** - PUDIL, Radek - STULÍK, Jiří. Využití proteomických nástrojů pro identifikaci markerů kardiovaskulárních chorob. *Klinická biochemie a metabolismus*. 2015, **23**(3), 134-135. ISSN 1210-7921.

ŠMAHELOVÁ, Alena - HYŠPLER, Radomír - STÁRKOVÁ, J. - **ŘEHÁČEK, Vít.** Vstřebávání cholesterolu u obezity a diabetu 2. typu. *Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa*. 2007, **10**(Suppl. 1), 27-28. ISSN 1211-9326.

TRUHLÁŘ, Anatolij - BERKOVÁ, Jana - **ŘEHÁČEK, Vít** - SENETA, Libor - KOČÍ, Jaromír. Schopnost časného rozpoznání potřeby přednemocniční transfuze - první zkušenosti letecké záchranné služby. *Urgentní medicína*. 2018, **21**(3), 36. ISSN 1212-1924.

TUREK, Petr - BARTOŠOVÁ, Lenka - BĚLOCHOVÁ, Jitka - FENCLOVÁ, Z.- GALUSZKOVÁ, Dana - GEIEROVÁ, H. - JANEK, Daniel - KUNČAR, J.- LINHARTOVÁ, Eva - MASOPSUT, Jiří - NECHVÍLOVÁ, Dagmar - PROCHÁZKOVÁ, Renata - **ŘEHÁČEK, Vít** - VESELÁ, Dana. Produkce a spotřeba transfuzních přípravků ve vybraných ZTS během koronakrizy. *Transfuze a hematologie dnes*. 2020, **26**(Suppl. 1), 9. ISSN 1213-5763.

TUREK, Petr - BARTOŠOVÁ, Lenka - MASOPUST, Jiří - PROCHÁZKOVÁ, Renata - **ŘEHÁČEK, Vít.** Rizikové chování dárců krve. *Transfuze a hematologie dnes*. 2011, **17**(Suppl. 3), 62. ISSN 1213-5763.

TUREK, Petr - GALUSZKOVÁ, Dana - HORSKÁ, J. - KRACÍKOVÁ, Jitka - LYSÁK, Daniel - MASOPUST, Jiří - OBERNAUEROVÁ, Jarmila - PROCHÁZKOVÁ, Renat - **ŘEHÁČEK, Vít** - TESAŘOVÁ, E. Kontrola aseptického postupu při výrobě transfuzních přípravků se zaměřením na "sterilitu" trombocytů. *Transfuze a hematologie dnes*. 2011, **17**(Suppl. 3), 10. ISSN 1213-5763.

TUREK, Petr - LERLOVÁ, Alexandra - BĚLOCHOVÁ, Jitka - PINTOVÁ, Eva - DUŠKOVÁ, Daniela - BOHONĚK, Miloš - **ŘEHÁČEK, Vít** - ČERNOHORSKÁ, Jitka - ŠLECHTOVÁ, Petra - JEDLIČKA, Jan - ČERMÁKOVÁ, Zuzana - MASOPUST, Jiří - PELKOVÁ, Jana - BARTOŠOVÁ, Lenka - ZÍTKOVÁ, Jana - KESSLER, Petr - HARUDOVÁ, Michaela. Registr dárců plné krve - srovnání dat 12 ZTS v letech 2008 a 2016. *Transfuze a hematologie dnes*. 2018, **24**(Suppl. 2), 10. ISSN 1213-5763.

VOKURKOVÁ, Doris - KRÁLÍČKOVÁ, Pavlína - KONDĚLKOVÁ, Kateřina - MELICHAR, Bohuslav - ROZSÍVAL, Pavel - **ŘEHÁČEK, Vít.** T-regulační lymfocyty a vybrané cytokinové spektrum u pacientů s běžnou variabilní imunodeficiencí (CVID). *Alergie*. 2010, **12**(Suppl. 1), 85-86. ISSN 1212-3536.

VOKURKOVÁ, Doris - KUDLOVÁ, Manuela - SMOLEJ, Lukáš - BORSKÁ, Lenka - PUDIL, Radek - BLÁHA, Milan - FILIP, Stanislav - HAMÁKOVÁ, Květoslava - **ŘEHÁČEK, Vít** - FIALA, Zdeněk - VOJÁČEK, Jan. Sledování cirkulujících endotelových mikroparticulí v periferní krvi jako marker aktivního onemocnění. *Alergie*. 2006, **8**(Suppl. 2), 103-104. ISSN: 1212-3536

ŽIVNÁ, Helena - ŽIVNÝ, Pavel - PAVLÍKOVÁ, Lenka - **ŘEHÁČEK, Vít**. Bone mineral density in rats with iron enriched diet and repeated blood losos. *Calcified Tissue International*. 2007, **80**(Suppl. 1), S155. ISSN 0171-967X

11.5.4. ABSTRAKTA VE SBORNÍKU

ADAMOVIÁ, Jana - SAMKOVÁ, H. - **ŘEHÁČEK, Vít**. Plazmaferetické centrum - desetileté zkušenosti s přístrojovými odběry plazmy. In: *E.S.F.H. 14th congress of the Interdisciplinary European Society for Haemapheresis and Haemotherapy*. Hradec Králové: HK CREDIT, 2003, s. 34. ISBN 80-903238-8-X.

BLÁHA, Milan - MAŠÍN, Vladimír - BLÁHA, Vladimír - CERMANOVÁ, Melanie - MALÝ, Jaroslav - BLAŽEK, Martin - FILIP, Stanislav - ZAJÍC, Jiří - **ŘEHÁČEK, Vít**. Predikce optimální léčebné procedury při extrakorporální eliminaci LDL-cholesterolu vhodná pro klinickou praxi. In: *Klinická výživa a metabolická péče v gastroenterologii a gerontologii*. Hradec Králové: Nucleus, 2006, s. 145-146. ISBN 80-86225-91-7.

BLÁHA, Milan - MĚŘIČKA, Pavel - MALÝ, Jaroslav - JEBAVÝ, Ladislav - ŽÁK, Pavel - CERMANOVÁ, Melanie - FILIP, Stanislav - BLAŽEK, Martin - MALÝ, Radovan - **ŘEHÁČEK, Vít**. To the danger of infection transmission during graft in stem cell transplantation - our results. In: *Laboratorní hematologie*. Hradec Králové: HK Credit, 2006, s. 104. ISBN 80-86780-29-5.

BLÁHA, Milan - RENCOVÁ, Eva - BLÁHA, Vladimír - BLAŽEK, Martin - SOLICHOVÁ, Dagmar - MALÝ, Jaroslav - **ŘEHÁČEK, Vít**. Laboratory and clinical results of haemorheopheretic procedures in ophtalmology. In: *Laboratorní hematologie*. Hradec Králové: HK Credit, 2006, s. 103. ISBN 80-86780-29-5.

BLAŽKOVÁ, Dagmar - ROUŠALOVÁ, Martina - **ŘEHÁČEK, Vít**. Autotransfuze - přehled využití ve FN HK v letech 2003-2005. In: *XII. Královehradecké ošetrovatelské dny*. Hradec Králové: Nucleus, 2006, s. 92-93. ISBN 80-87009-08-8

BOHDANECKÁ, Veronika - BOJANOVSKÁ, Erika - PIVKOVÁ, Helena - **ŘEHÁČEK, Vít**. Imunohematologická prenatalní diagnostika. In: *Pracovní dny SZP*. Hradec Králové: HK Credit, 2006, s. 35-36. ISBN 80-85977-61-3.

BOHDANECKÁ, Veronika - PIVKOVÁ, Helena - **ŘEHÁČEK, Vít**. Detekce a management izoimunizace plodu. In: *Pracovní dny SZP*. Hradec Králové: HK Credit, 2005, s. 48. ISBN 80-86780-19-8.

ČERNOHORSKÁ, Jitka - **ŘEHÁČEK, Vít**. Autotransfuze - předoperační autologní odběry krve ve Fakultní nemocnici Hradec Králové v letech 1994-2004. In: *XIV. Slovensko-český hematologický a transfuziologický zjazd s medzinárodnou účasťou*. Bratislava: TGT, 2005, s. 28. ISBN 80-968685-9-4.

DULÍČEK, Petr - CHROBÁK, Ladislav - **ŘEHÁČEK, Vít** - ŠAFÁŘOVÁ, Martina. Severe Haemophilia A Patient with Factor V Leiden Homozygosity Associated with Portal Vein Thrombosis and Myocardial Infarction. In: *28. Hämophilie-Symposion Hamburg 1997*. Berlin: Springer-Verlag, 1997, s. 135. ISBN 3-540-64581-0

DULÍČEK, Petr - CHROBÁK, Ladislav - **ŘEHÁČEK, Vít** - ŠAFÁŘOVÁ, Martina. Prevalence of APC-Resistance in the East Bohemian Region. In: *27. Hämophilie-Symposion Hamburg 1996*. Berlin: Springer-Verlag, 1997. s. 352-353. ISBN 3-540-62915-7.

HUDETZOVÁ, Hana - MATYÁSKOVÁ, Hana - JIROUŠOVÁ, Hana - **ŘEHÁČEK, Vít**. Nejčastější chyby v postupech předcházejících laboratorní vyšetření. In: *Pracovní dny SZP*. Hradec Králové: HK Credit, 2005, s. 21. ISBN 80-86780-19-8.

JÍLKOVÁ, Bohuslava - HÁJKOVÁ, Lenka - FEISTELOVÁ, Romana - SUCHARDOVÁ, Sylva - RADOVÁ, Monika - **ŘEHÁČEK, Vít**. Vyšetřování potencionálních příjemců ledvin v HLA laboratoři Transfuzního oddělení FN Hradec Králové v letech 1999 - 2005. In: *Pracovní dny SZP*. Hradec Králové : HK Credit, 2005. ISBN 80-86780-19-8. ,

JÍLKOVÁ, Bohuslava - **ŘEHÁČEK, Vít**. Vyšetřování kadaverózních dárců ledvin v HLA laboratoři transfuzního oddělení FN Hradec Králové v letech 1999-2004. In: *6. kongres České transplantáční společnosti a 1st joint meeting of Czech and American Transplant Societies*. 2004, s. 48. ISBN 80-239-3771-5.

JÍLKOVÁ, Bohuslava - STLOUKALOVÁ, Markéta - **ŘEHÁČEK, Vít**. Vyšetřování kadaverózních dárců ledvin v HLA laboratoři Transfuzního oddělení FN Hradec Králové v letech 1999-2004. In: *Pracovní dny SZP*. Hradec Králové: HK Credit, 2005, s. 50. ISBN 80-86780-19-8.

MATYÁSKOVÁ, Hana - HUDETZOVÁ, Hana - HEJLOVÁ, Lenka - ŠTANDEROVÁ, Ivana - HOVĚZÁKOVÁ, Jana - **ŘEHÁČEK, Vít**. Ozařování transfuzních přípravků na Transfuzním oddělení FN HK v letech 2002 - 2005. In: *Pracovní dny SZ*. Hradec Králové: HK Credit, 2006. s. 42. ISBN 80-85977-61-3.

PLÍHALOVÁ, Petra - ADAMOVÁ, Jana - **ŘEHÁČEK, Vít**. Motivace dárců krve k odběru.

ROUŠALOVÁ, Martina - BLAŽKOVÁ, Dagmar - **ŘEHÁČEK, Vít**. Autologní odběry krve ve FN HK v letech 2003 - 2005. In: *Pracovní dny SZP*. Hradec Králové: HK Credit, 2004, s. 9. ISBN 80-86780-07-4.

ŘEHÁČEK, Vít - ČERMÁK, Pavel. Bakteriální kontaminace transfuzních přípravků: snížení rizika změnou systému odběru krve dárců předřazením odběru kontrolních vzorků před odběrem krve do transfuzního vaku. In: *Laboratorní hematologie 2004*. Hradec Králové: HK Credit, 2004, s. 37. ISBN 80-86780-13-9

ŘEHÁČEK, Vít - DEJMKOVÁ, Jana - PODZIMKOVÁ, Jana. Hemovigilance ve Fakultní nemocnici Hradec Králové. In: *XI. pracovní dny společnosti pro transfuzní lékařství*. Brno: TA-service, 2006. ISBN 80-239-7765-2.

ŘEHÁČEK, Vít - JIROUŠOVÁ, Hana - RONDIAK, Jiří. Příprava destičkových koncentrátů na separátorech Fresenius AS 104. In: *International Symposium Supportive Care in Oncolog*. Praha: Galén, 1998. ISBN 80-86257-00-2.

ŘEHÁČEK, Vít - RONDIAK, Jiří. Odběr dvou jednotek erytrocytů pomocí aferézy - první zkušenosti. In: *50 let národní transfúzní služby. Sborník*. Praha: Galén, 1998, s. 51. ISBN 80-902501-3-0.

ŘEHÁČEK, Vít - RONDIAK, Jiří. Red cell apheresis in therapy of hereditary hemochromatosis. In: *VII European Congress of ISBT*. 2001, s. 21. ISSN 1246-7820.

ŘEHÁČEK, Vít - SAMKOVÁ, H. Comparison of the LDP C5 and LDP C2 Protocols for Platelet Concentrates Preparation on Haemonetics MCS+ Separator. In: *E.S.F.H. 14th congress of the Interdisciplinary European Society for Haemapheresis and Haemotherapy*. 2003, s. 38. ISBN 80-903238-8-X.

ŘEHÁČEK, Vít - TICHÝ, Miloš - DOMINIKOVÁ, Karla - MAISNAR, Vladimír - PALIČKA, Vladimír. Elektroforéza bílkovin u dárců plazmy. In: *10. pracovní dny*

Společnosti pro transfuzní lékařství ČLS JEP. Hradec Králové: HK Credit, 2004, s 15. ISBN 80-86780-10-4.

ŘEHÁČEK, Vít. Aferézy - přístrojové odběry krevních složek. In: *E.S.F.H. 14th congress of the Interdisciplinary European Society for Haemapheresis and Haemotherapy*. 2003, s. 33. ISBN 80-903238-8-X.

ŘEHÁČEK, Vít. Decrease of ferritin in hereditary hemochromatosis patients treated with erythrocytapheresis. In: *XIV. Slovensko-český hematologický a transfuziologický zjazd s mezinárodní účastí*. Bratislava: TGT, 2005, s. 76. ISBN 80-968685-9-4.

ŘEHÁČEK, Vít. Deleukotizace transfuzních přípravků ve FN Hradec Králové. In: *Deleukotizace, multikomponentní dárcovství, novinky v aferézách*. Hradec Králové: HK Credit, 2003, s. 6-8. ISBN 80-86780-03-1.

ŘEHÁČEK, Vít. Dotazník pro dárce krve - návrh univerzálního formuláře. In: *E.S.F.H. 14th congress of the Interdisciplinary European Society for Haemapheresis and Haemotherapy*. 2003, s. 57. ISBN 80-903238-8-X.

ŘEHÁČEK, Vít. Pokles zásobního železa u nemocných s hereditární hemochromatózou léčených erythrocytaferézou. In: *XI. pracovní dny společnosti pro transfuzní lékařství*. Brno: TA-service, 2006. ISBN 80-239-7765-2.

ŘEHÁČEK, Vít. Příprava trombocytů na sparátoru Haemonetics MCS+: Nový software=lepší přípravek? In: *International Symposium Supportive Care in Oncology*. Praha: Galén, 1998. ISBN 80-86257-00-2.

ŘEHÁČEK, Vít. Změna systému odběru kontrolních vzorků u dárců krve. In: *10. pracovní dny Společnosti pro transfuzní lékařství ČLS JEP*. Hradec Králové: HK Credit, 2004, s. 18. ISBN 80-86780-10-4.

TICHÝ, Miloš - **ŘEHÁČEK, Vít** - MAISNAR, Vladimír - DOMINIKOVÁ, Karla - PALIČKA, Vladimír. Monoklonální gamapatie v souboru 1683 dárců plazmy. In: *FONS 2004: symposium klinické biochemie*. Pardubice: STAPRO s.r.o., 2004, s. 88. ISBN 80-903167-3-5.

TUREK, Petr - BIEDERMANN, Petr - BUREŠOVÁ, Ivana - HRDINOVÁ, M. – KOFRÁNKOVÁ, Radana - KRACÍKOVÁ, Jitka - KUŤKOVÁ, Dagmar - MASOPUST, Jiří - PETROVÁ, Zuzana - PROCHÁZKOVÁ, Renata - ROČKOVÁ, R. - **ŘEHÁČEK, Vít** - STAŇKOVÁ, H. - STAVAŘOVÁ, Yvetta. Vyšetřování infekčních markerů u dárců krve - první výsledky koordinované retrospektivní studie. In: *XI. pracovní dny společnosti pro transfuzní lékařství*. Brno: TA-service, 2006. ISBN 80-239-7765-2.

VAŇKOVÁ, Iva - BAŤKOVÁ, Zita - PODZIMKOVÁ, Jana - **ŘEHÁČEK, Vít.** Kontrola kvality měření krevních obrazů na Transfuzním oddělení Fakultní nemocnice Hradec Králové. In: *Pracovní dny SZP*. Hradec Králové: HK Credit, 2006, s. 24-25. ISBN 80-85977-61-3.

ZÁŘECKÁ, Iva - BAŤKOVÁ, Zita - **ŘEHÁČEK, Vít.** Intrauterinní transfuze - výroba transfuzního přípravku, kontrola kvality. In: *Pracovní dny SZP*. Hradec Králové: HK Credit, 2005, s. 47. ISBN 80-86780-19-8.

ŽIVNÁ, Helena - ŽIVNÝ, Pavel - PAVLÍKOVÁ, Lenka - **ŘEHÁČEK, Vít.** Změny koncentrací hepcidinu v séru potkanů po částečné hepatektomii. In: *FONS 2006: symposium klinické biochemie*. Pardubice: STAPRO s.r.o., 2006, s. 119119. ISBN 80-903167-7-8.

ŽIVNÁ, Helena - ŽIVNÝ, Pavel - PAVLÍKOVÁ, Lenka - **ŘEHÁČEK, Vít**. Změny jaterní regenerace u potkanů ovlivněné opakovanými krevními odběry. In: *FONS 2006: symposium klinické biochemie*. Pardubice: STAPRO s.r.o., 2006, s. 120-120. ISBN 80-903167-7-8.

11.6. MONOGRAFIE

ADAM, Zdeněk - BLÁHA, Milan - BULIKOVÁ, Alena - ČERMÁK, Jaroslav - DIVOKÝ, Vladimír - DOUBEK, Michal - DULÍČEK, Petr - FABER, Edgar - HÁJEK, Roman - HLUŠÍ, Antonín - INDRÁK, Karel - INDRÁKOVÁ, Jarmila - KOŘÍSTEK, Zdeněk - KRČ, Ivo - KRČOVÁ, Věra - KVASNIČKA, Jan - MASOPUST, Jiří - MIKULÁŠOVÁ, Petra - MÓCIKOVÁ, Heidi - MOJZÍKOVÁ, Renata - PAPAJÍK, Tomáš - PENKA, Miroslav - POLÍVKA, Jindřich - POSPÍŠILOVÁ, Dagmar - PROCHÁZKA, Vít - PROCHÁZKOVÁ, Jana - PYTLÍK, Robert - RAIDA, Luděk - **ŘEHÁČEK, Vít** - SMEJKAL, Petr - SMOLEJ, Lukáš - STARÝ, Jan - SZOTKOWSKI, Tomáš - ŠČUDLA, Vlastimil - TRNĚNÝ, Marek - TUREK, Petr - VÍTEK, Antonín - VONDRÁKOVÁ, Jana - VYDRA, Jan. *Hematologie a transfuzní lékařství*. Praha: Triton, 2014. 610 s. ISBN 978-80-7387-722-4.

ŘEHÁČEK, Vít - MASOPUST, Jiří - BOHONĚK, Miloš - ČERMÁKOVÁ, Zuzana - GALUSZKOVÁ, Dana - GAŠOVÁ, Zdenka - KOVÁŘOVÁ, Petra - KRACÍKOVÁ, Jitka - PÍSAČKA, Martin - PROCHÁZKOVÁ, Renata - TESAŘOVÁ, Eva - TUREK, Petr. *Transfuzní lékařství*. Praha: Grada Publishing, 2013. 237 s. ISBN 978-80-247-4534-3.

11.7. UČEBNICE

FERKO, Alexander - ŠUBRT, Zdeněk - DĚDEK, Tomáš - ČÁP, Robert - ČEČKA, Filip - DOSTÁL, Pavel - DVOŘÁK, Petr - GUŇKA, Igor - HAVEL, Eduard - CHOBOLA, Milan - JANDÍK, Pavel - JON, Bohumil - KLEIN, Leo - KOČÍ, Jaromír - KULDA, Karel - LEŠKO, Michal - LOCHMAN, Petr - MAISNAR, Vladimír - MAŇÁK, Jan - MOTYČKA, Petr - NÁLEVKA, Vít - ÖRHALMI, Julius - PÁRAL, Jiří - **ŘEHÁČEK, Vít** - SLANINKA, Igor - SOTONA, Otakar - ŠMEJKAL, Karel - TACHECÍ, Ilja - ŽVÁK, Ivo. *Chirurgie v kostce*. 2. vyd. Praha: Grada, 2015. 511 s. ISBN 978-80-247-1005-1.

PÁRAL, Jiří - DUŠEK, Tomáš - LOCHMAN, Petr - DOSTÁLOVÁ, Vlasta - HAVEL, Eduard - KOČÍ, Jaromír - MACHÁČKOVÁ, Petra - MALÝ, Ondřej - ODLOŽILOVÁ, Šárka - PLODR, Michal - **ŘEHÁČEK, Vít** - SLANINKA, Igor - ŠAFRÁNEK, Petr - ŠMEJKAL, Karel - TRLICA, Jan - VINKLEROVÁ, Kateřina. *Chirurgická propedeutika: základy chirurgie pro studenty lékařských fakult*. Praha: Grada, 2020. 191 s. ISBN 978-80-271-1235-7.

11.8. PŘÍRUČKA

MAISNAR, Vladimír - **ŘEHÁČEK, Vít**. *Léčba transfúzními přípravky*. Hradec Králové: HK Credit, 2001. 44 s. ISBN 80-902753-3-8.

TUREK, P. - MASOPUST, J. - **ŘEHÁČEK, Vít**. *Máte krev v žilách? Darujte ji!* 3. vyd. Hradec Králové: HK Credit, 2010. 15 s. ISBN 978-80-86780-43-6.

ŽIVNÝ, Pavel - PALIČKA, Vladimír - ADAMCOVÁ, Michaela - ANDRÝS, Ctirad - BALÍČEK, Petr - BERÁNEK, Martin - BOHDANECKÁ, Veronika - CERMÁN, Jaroslav - ČERMÁK, Pavel - ČERMÁKOVÁ, Zuzana - ČERVINKA, Miroslav - ČERVINKOVÁ, Zuzana - ČÍŽKOVÁ, Dana - DEJMKOVÁ, Jana - DLABALOVÁ, Blanka - DRAHOŠOVÁ, Marcela - ETTLER, Karel - FÁTOROVÁ, Ilona - FEJGLOVÁ, Zdeňka - FÖRSTL, Miroslav - FRIEDECKÝ, Bedřich - HOLEČEK, Milan - HOLEČKOVÁ, Magdalena - HOLLEROVÁ, Hana - HOTTMAR, Petr - HUDETZOVÁ, Hana - JANDOVÁ, Eva - JÜTTNEROVÁ, Věra - KAKRDOVÁ, Dana - KARBANOVÁ, Jana - KOMÁRKOVÁ, Zora - KOPECKÝ, Otakar - KREJSEK, Jan - KREMLÁČEK, Jan - KUBA, Miroslav - KUBOVÁ, Zuzana - LANGROVÁ-CHLUBNOVÁ, Jana - MALÍŘOVÁ, Eva - MAZUROVÁ, Yvona - MĚŘIČKA, Pavel - MLYNÁŘ, Josef - MOKRÝ, Jaroslav - MORÁVKOVÁ, Monika - MRÁZ, Josef - NĚMEČEK, Stanislav - OBRŠÁL, Jindřich - PAVLÍKOVÁ, Zdeňka - PECKA, Miroslav - PIVKOVÁ, Helena - PLÍŠKOVÁ, Lenka - POZLEROVÁ, Eugenie - RÜCKEROVÁ, Helena - **ŘEHÁČEK, Vít** - SCHRÖTEROVÁ, Ladislava - SLEZÁKOVÁ, Eliška - SOUKUP, Tomáš - ŠPIRKOVÁ, Jana - ŠPLIŇO, Miroslav - ŠTEINER, Ivo - ŠTĚPÁNOVÁ, Vlasta - ŠUBA, Petr - ŠUBRTOVÁ, Danuše - VAKRČKA, Martin - VÁVROVÁ, Jaroslava - VIŽĎA, Jaroslav - VOKURKOVÁ, Doris - VOŘÍŠEK, Viktor - VRBACKÝ, Filip. *Seznam laboratorních vyšetření*. 2. vyd. Hradec Králové: Garamon, 2005. 386 s. ISBN 80-86472-24-8.

11.9. KAPITOLA

HOLMANNOVÁ, Drahomíra - BORSKÝ, Pavel - BORSKÁ, Lenka - ANDRÝS, Ctirad - HAMÁKOVÁ, Květoslava - **ŘEHÁČEK, Vít** - ŠVADLÁKOVÁ, Tereza - MÁLKOVÁ, Andrea - BERÁNEK, Martin - PALIČKA, Vladimír - KREJSEK, Jan - FIALA, Zdeněk. Metabolic Syndrome, Clusterin and Elafin in Patients with Psoriasis Vulgaris. *Prime Archives in Molecular Sciences*. Hyderabad: Vide Leaf, 2020. nestr. ISBN 978-93-90014-20-0.

MAISNAR, Vladimír - **ŘEHÁČEK, Vít** - FERKO, Alexander. Transfúze. *Chirurgie v kostce*. Praha: Grada Publishing, 2002. s. 153-162. ISBN 80-247-0230-4.

11.10. STAŤ VE SBORNÍKU

DULÍČEK, Petr - CHROBÁK, Ladislav - **ŘEHÁČEK, Vít** - ŠAFÁŘOVÁ, Martina. Prevalence of APC-Resistance in the East Bohemian Region. In: *27. Hämphilie-Symposion Hamburg 1996*. Berlín: Springer-Verlag, 1997. s. 352-353. ISBN 3-540-62915-7.

ŘEHÁČEK, Vít. Transfuzní přípravky: výroba, vlastnosti, indikace, podání. In: *Seminář z vnitřního lékařství LV, LVI, LVII, LVIII*. Hradec Králové: HK Credit, 2009. s. 13-17. ISBN 978-80-86780-40-5.