

Oponentský posudek

k doktorské dizertační práci MUDr. Víta Řeháčka, primáře Transfuzního oddělení Fakultní nemocnice Hradec Králové a studenta kombinovaného doktorského studijního programu „Vnitřní nemoci“ na IV. Interní hematologické klinice Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové s názvem:

„Využití erythrocytaferézy k léčbě pacientů s hereditární hemochromatózou“

MUDr. Vít Řeháček se ve své dizertační práci zaměřil na problematiku terapie jednoho z nejčastějších geneticky podmíněných onemocnění v euroamerické populaci – na terapii nemocných s hereditární hemochromatózou, dále HH. Ve své práci se věnoval účinnosti a bezpečnosti moderního terapeutického postupu – erythrocytaferéze, zavedení nového protokolu do terapie nemocných, sledování a hledání laboratorních ukazatelů účinnosti postupu a toleranci nemocných v terapeutickém programu. Také se zabýval ověřením hladin zásobního železa u zdravých dárců krve a krevních složek před jejich zařazením do registru dárců na Transfuzním oddělení FN v Hradci Králové.

Předložená práce má rozsah 111 stran včetně obrázků, grafů a tabulek. Seznam literatury uvádí celkem 212 citací. Přiloženy jsou také práce, na nichž se autor podílel nebo byl jejich prvním autorem (celkem 22 v časopisech s IF).

Práce je přehledně členěná do úvodní části, cílů práce, metodických postupů, výsledků, diskuze a závěru práce. V úvodu autor předkládá literární přehled a na 54 stranách uvádí aktuální informace o podstatě onemocnění HH, o metabolismu železa, klinických aspektech onemocnění a terapeutických možnostech s důrazem na terapeutickou erythrocytaferézu.

Cíle práce jsou jasně formulované. Primární cíle spočívaly ve vytvoření souboru nemocných s nově diagnostikovanou hereditární hemochromatózou a v zavedení moderního léčebného postupu technikou erythrocytaferézy. Předpokladem byla standardizace terapeutického postupu se stanovením optimálních parametrů odběru erythrocytů. Cíl terapie spočíval především v snížení hladiny feritinu u každého nemocného na hodnoty nižší než 50 µg/l. Poté navazovala udržovací terapie nemocných se sledováním individuálního vzestupu hladiny feritinu, se stanovením optimálního intervalu mezi erythrocytaferézami u každého nemocného a s vyhodnocením účinnosti terapie u nemocných minimálně po dobu 5 let. Další sekundární cíle spočívaly v ověření bezpečnosti opakované terapie erythrocytaferézami, v hledání dalšího vhodného a méně nákladného laboratorního ukazatele účinnosti terapie a v návrhu obecně platného výpočtu pro odhad množství odebraných erythrocytů, frekvenci odběrů a dobu terapie nemocných.

Metody sledování účinnosti a bezpečnosti terapeutického postupu jsou vhodně zvolené tak, aby umožnily vyhodnotit výsledky léčebného postupu a poskytovaly odpověď na zvolené cíle práce. Autor zavedl kritéria pro indukční a udržovací terapii erythrocytaferézami, připravil protokol pro vyhodnocení účinnosti výkonů a pro nalezení optimálních ukazatelů úspěšnosti terapie. MUDr. V. Řeháček se dále zaměřil na stanovení vhodných intervalů mezi terapeutickými výkony a na hledání postupu pro dlouhodobou udržovací terapii a sledování nemocných. Dále se zabýval možnostmi využití některých dalších laboratorních ukazatelů, které by mohly nahradit nákladnější laboratorní vyšetření hladiny feritinu, železa a celkové vazebné kapacity železa, TIBC. Do studie bylo zařazeno 47 nemocných s HH, kteří byli léčeni za pomoci 1086 erythrocytaferéz. Uvedený soubor a sledované ukazatele lze považovat za unikátní nejen v České republice, ale i v zahraničí.

V léčebném protokolu nemocných bylo obsaženo posouzení stavu pacienta před separací, technické provedení separace erythrocytů, výpočet pro stanovení množství odebíraných erythrocytů v průběhu výkonu, intervaly mezi odběry, pravidelné sledování krevního obrazu a dalších ukazatelů metabolismu železa (stanovení hladin železa v séru, celkové vazebné kapacity železa – TIBC, saturace

transferinu a hladiny feritinu). Autor sledoval závislost hladiny feritinu v séru nemocných na množství odebraných erytrocytů, na frekvenci odběrů a délce terapie.

Z výsledků dizertační práce vyplynulo, že navržený terapeutický protokol pro provádění erytrocytaferéz u nemocných s HH představuje účinný postup, pomocí kterého bylo ve skupině 42 nemocných, kteří dokončili léčbu (z celkového počtu 47), dosaženo snížení hladin feritinu v séru k bezpečným hodnotám nižším než 50 µg/l. Autor ve své práci dále prokázal, že léčebný postup je i při dlouhodobém časovém průběhu bezpečný a nevedl k nežádoucím změnám v ostatních laboratorních ukazatelích nemocných. Nežádoucí reakce v průběhu erytrocytaferéz se vyskytly v 10,4 % výkonů u nemocných v indukční léčbě a v 6,8 % výkonů u nemocných v udržovací léčbě. Jednalo o reakce vzniklé v souvislosti s toxicitou citrátových roztoků a s nedostatečnou funkcí žilního přístupu. V průběhu několika výkonů byla také zaznamenaná vazovagální reakce s protrahovanou hypotenzí. Reakce nebyly závažné.

Autor ověřil účinnost a bezpečnost terapeutického postupu a zavedl jej do terapie nemocných s HH. Po ukončení indukční fáze terapie byli pacienti i nadále sledováni tak, aby při významném vzestupu hladin feritinu v séru, mohli být opět zařazeni do terapie erytrocytaferézami. Hodnoty středního objemu erytrocytů, MCV v průběhu terapie nevykazovaly souvislost s účinností léčby. Autor prokázal, že stanovení MCV proto nelze považovat za vhodný ukazatel stavu nemocných v průběhu terapie. Vzhledem k významným individuálním rozdílům v hladinách feritinu u nemocných v průběhu terapie nebylo možné navrhnout obecně platný algoritmus pro predikci objemu odebraných erytrocytů a doby terapie při optimální frekvenci erytrocytaferéz.

Z dalších výsledků je významné sledování hladin feritinu u dárců krve. Hladina feritinu v séru dárců představuje vhodný ukazatel stavu zásob železa a může upozornit na jejich snížené hladiny ještě před manifestací změn v červeném krevním obrazu. MUDr. Řeháček prokázal snížené hladiny zásobního železa u 16,3 % dárců krve a u 5,7 % dárců krve. Na základě uvedených výsledků zavedl na

Transfuzním oddělení ve FN Hradec Králové rutinní ověřování hladin feritinu - zásobního železa u všech „prvodárců“.

Výsledky dizertační práce mají klinický význam pro terapii nemocných s HH a pro předcházení závažných a život ohrožujících komplikací neléčeného nebo nedostatečně léčeného onemocnění. Výsledky splnily sledované cíle. Postupy jsou vhodně zvolené a výsledky práce pomohly k zavedení nového systematicky vedeného účinného terapeutického protokolu u nemocných s HH za pomoci opakovaných erythrocytaferéz.

Autor ve své práci prokázal, že erythrocytaferéza je u nemocných s HH účinnou metodou pro odstranění nahromaděného obsahu železa. Metoda je bezpečná a je provázená nízkou frekvencí nežádoucích reakcí, závažné reakce nebyly zaznamenány. Byly získány další původní a klinicky významné poznatky užitečné pro prevenci snížení zásob železa u prvodárců ještě před jejich zařazením do programu darování krve a krevních složek.

Připomínky a dotazy oponentky na dizertanta:

1. Z jakých kritérií autor vycházel pro volbu náhradního roztoku při provádění erythrocytaferéz? Jaké je Vaše vysvětlení pro doporučenou substituci odebraných erythrocytů za pomoci fyziologického roztoku u nemocných s HH, zatímco u nemocných s polycythemia vera se podává 4-5% roztok albuminu.
2. Bylo třeba zvažovat předem typ substituce u nemocných s projevy hypotenze nebo u nemocných s jinými typy kardiovaskulárních onemocnění?

Závěr

Předložená dizertační práce je přehledně a systematicky vedená s logicky navazujícími postupy a původními závěry. Prokazuje, že MUDr. Vít Řeháček je schopný samostatné vědecké práce a je také schopný výsledky své práce sdělit ostatním.

Dizertace MUDr. Víta Řeháčka splňuje nároky kladené na doktorské práce a doporučuji Komisi pro obhajoby doktorských prací Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové, aby práci přijala k obhajobě za účelem získání titulu

doktor – Ph.D.

V Praze dne 12. 2. 2022

Doc. MUDr. Zdenka Gašová, CSc.

Vedoucí Aferetického oddělení

Ústav hematologie a krevní transfuze

Ústav klinické a experimentální hematologie při 1 LF UK, Praha