

## **Oponentský posudek dizertační práce MUDr. Miriam Lánské**

### **„Reoferéza“ - klinický význam reologických, technických a dalších hemaferetických ukazatelů účinnosti, nežádoucí účinky a ekonomika“**

MUDr. Miriam Lánská vypracovala dizertační práci na IV. Interní hematologické klinice na Lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Hradci Králové v kombinovaném studiu doktorského studijního programu Vnitřní nemoci.

Školitel MUDr. M. Lánské, profesor MUDr. Milan Bláha, CSc je významným odborníkem respektovaným v národních a v zahraničních odborných kruzích.

Profesor M. Bláha zavedl aferetické výkony do praxe v České republice a již po leta se úspěšně zabývá řešením řady výzkumných projektů souvisejících s širokým spektrem extrakorporálních terapeutických eliminačních výkonů.

Dizertační práce se realizovala na Aferetickém centru v Hradci Králové, které patří k předním pracovištím v České republice. Jsem velmi ráda, že mohu hned v úvodu konstatovat, že úroveň práce uchazečky odpovídá přednímu postavení školícího pracoviště.

MUDr. M. Lánská se ve své práci věnovala terapeutickému postupu extrakorporální hemoreoferéza (reoferéza), při které dochází k eliminaci definovaného spektra reologicky významných vysokomolekulárních proteinů z cirkulace nemocného.

V rešeršní části dizertace se autorka podrobně věnuje dosavadnímu stavu znalostí, vyšetřovacím postupům a použití extrakorporálních eliminačních technik. Uchazečka ukazuje, že má o problematice velmi dobrý přehled.

Cíle práce byly zaměřeny na vypracování nové a účinnější modifikace metodiky reoferézy a na ověření a pochopení jejího efektu v léčbě nemocných s věkem podmíněnou makulární degenerací (VPMD) a náhlou idiopatickou ztrátou sluchu (Sudden Idiopathic Sensorineural Hearing Loss - SISHL).

Autorka se dále ve své práci zaměřila na optimalizaci této techniky, na efektivitu postupu, vyhodnocení klinické úspěšnosti reoferézy, na hledání ukazatelů okamžité účinnosti a prognózy. Zabývala se sledováním bezpečnosti reoferézy a také ekonomickou efektivitou terapie. V souvislosti s prováděním reoferéz byl připraven postup pro sledování závažnosti a frekvence nežádoucích reakcí. Na pracovišti probíhá spolupráce s World Apheresis Registry, který monitoruje komplikace aferetických postupů v širokém mezinárodním měřítku.

Další cíle spočívaly v sledování a vyhodnocení hematologických a biochemických reologicky významných ukazatelů, včetně některých vybraných bioindikátorů, které mohou ovlivnit aktivitu endotelu, apoptózu nebo bezpečnost terapie (selektiny, endoglin, aApoFAS, MCP 1, Il-10, CD 40 L, hsCRP).

Část práce byla věnovaná hledání ukazatelů okamžité účinnosti postupu a možnosti predikce úspěšnosti léčby nemocných.

Práce vznikla za podpory dvou výzkumných projektů IGA.

Extrakorporální reoferéza se prováděla za pomoci nově zavedené účinné kombinace centrifugační separace plazmy a její následné filtrace. K separaci a filtraci plazmy se používaly centrifugační separátory (Cobe Spectra, Spectra Optia, Terumo) a zařízení pro sekundární filtraci plazmy (CF 100 Infomed, Ženeva a Rheo-filtr Evaflux 4 A Tokyo).

Autorka ve své práci vyhodnotila výsledky celkem 748 reoferéz v terapii nemocných se suchou formou VPMD a u nemocných se SISHL, kteří nereagovali na standardní terapii kortikosteroidy. V průběhu terapie reoferézou byly u nemocných

s VPMD sledovány změny zrakové ostrosti, morfologické změny a funkční stav sítnice. U nemocných se SISHL byly v průběhu postupu hodnoceny změny sluchu.

V sledovaném souboru byly zastoupeny dvě skupiny:

- 71 nemocných s onemocněním VPMD u nichž bylo provedeno celkem 626 výkonů. Léčebný cyklus u pacientů s VPMD spočíval v provedení 8 reoferéz v průběhu 10 týdnů (dva výkony v jednom týdnu s následnou 14 denní pauzou). Léčebný cyklus se podařilo dokončit u 67 nemocných, tj. u 94,3% všech nemocných. Léčba byla klinicky účinná u 52 nemocných (78,8%), u 14 (21,2%) nemocných nastalo zhoršení a jedna nemocná nebyla dále sledována. Autorka ve své práci prokázala u léčených nemocných pozitivní změny anatomických, funkčních a humorálních ukazatelů. Výsledky práce autorky v souladu s některými mezinárodními studiemi potvrzují metodu reoferézy jako jediné terapie, která může vést k stabilizaci nebo i k zlepšení zrakových funkcí.
- 41 nemocných se SISHL, u nichž není doposud dořešena standardní terapie. Neúspěšně léčení pacienti za pomoci kortikosteroidů byli následně indikováni k terapii reoferézou. Bylo provedeno a zhodnoceno 122 výkonů. U každého pacienta se provedly tři výkony v odstupu 2-3 dnů. Plánovanou terapii dokončilo 39 nemocných (95,1%). Ve skupině nemocných léčených reoferézou došlo u 26 (66,7%) k zlepšení sluchu. U těchto pacientů měla reoferéza příznivý efekt i po neúspěšné konvenční terapii a pozdějším zahájení léčby. U zbývajících 13 nemocných (33,3%) nebylo prokázáno zlepšení sluchu.
- V laboratorních sledováních byl v průběhu reoferézy prokázán statisticky významný pokles všech reologicky významných ukazatelů.
- Autorka sledovala frekvenci a závažnost nežádoucích reakcí v obou skupinách, kde nebyly zachyceny žádné závažné reakce. Frekvence nezávažných reakcí činila u pacientů s VPMD 3,8% a u pacientů se SISHL u 6,6% výkonů. WAA registr terapeutických výkonů uvádí frekvenci nežádoucích reakcí u terapeutických postupů v 5,8%.

Cíle dizertační práce jsou přehledně a jasně formulované. Práce je rozsáhlá a představuje ojedinělý soubor výsledků u nemocných s VPMD a SISHL léčených za pomoci reoferézy. Autorka se dále zabývala systematickým sledováním zcela původních ukazatelů vedoucích k pochopení účinnosti terapie. Prokázala, že reoferéza je účinným postupem, který může zabránit přechodu suché formy VPMD do devastující vlhké formy a vést k stabilizaci i zlepšení zrakových funkcí. Z výsledků vyplývá, že reoferéza představuje také úspěšný postup v záchranné terapii SISHL v případech, kdy standardní terapie kortikosteroidy nebyla účinná. Reoferéza v terapii nemocných s VPMD a SISHL je bezpečnou a účinnou metodou, u níž nebyly prokázány žádné závažné nežádoucí komplikace.

Nově se připravuje metoda diskriminační analýzy, která by mohla přispět k odhadu prognózy onemocnění a intenzity terapeutického programu. Byl vyvinut a prověřen program účinné a dlouhodobé péče o nemocné s VPMD pomocí programu přídatné léčby a také byl připraven nový program terapie akutní jednostranné vestibulopatie.

Lze uzavřít, že cíle výzkumu byly zcela splněny a mimo vlastní záměr byly získány některé další původní poznatky.

Dizertační práce je obsahově i formálně velmi dobře přehledná a prokazuje, že MUDr. Miriam Lánská je schopna samostatné vědecké a výzkumné práce a je schopna výsledky své práce také sdělit ostatním.

Mohu tedy konstatovat, že uchazečka vytčené cíle zcela splnila.

Ráda přiznávám, že jsem dizertační práci četla s velkým zájmem. Nedostatky, na které jsem narazila, jsou nepodstatné a pouze formální.

Z terminologického hlediska považuji za přesnější použití termínu filtrace (nebo ošetření plazmy za pomoci filtru) než promytí plazmy, pokud plazma nebyla upravovaná promývacími postupy.

Pro přípravu publikace by bylo vhodné věnovat větší pozornost grafické úpravě textu, v němž se opakují spojená slova bez mezer.

### **Závěr:**

Doporučuji dizertační práci MUDr. Miriam Lánské „Reoferéza“ - klinický význam reologických, technických a dalších hemaferetických ukazatelů účinnosti, nežádoucí účinky a ekonomika“ k obhajobě.

V Praze 22. 8. 2018

MUDr. Zdenka Gašová, CSc  
Vedoucí aferetického oddělení ÚHKT,  
U nemocnice 1, Praha 2, 128 20  
tel.: 2 21977 342,  
e-mail: zdenka.gasova@uhkt.cz