



VLIV VIROVÉ PŘÍTOMNOSTI V DÁRCOVSKÉM SRDCI NA VZNIK VASKULOPATIE ŠTĚPU



Ozábalová E.¹,

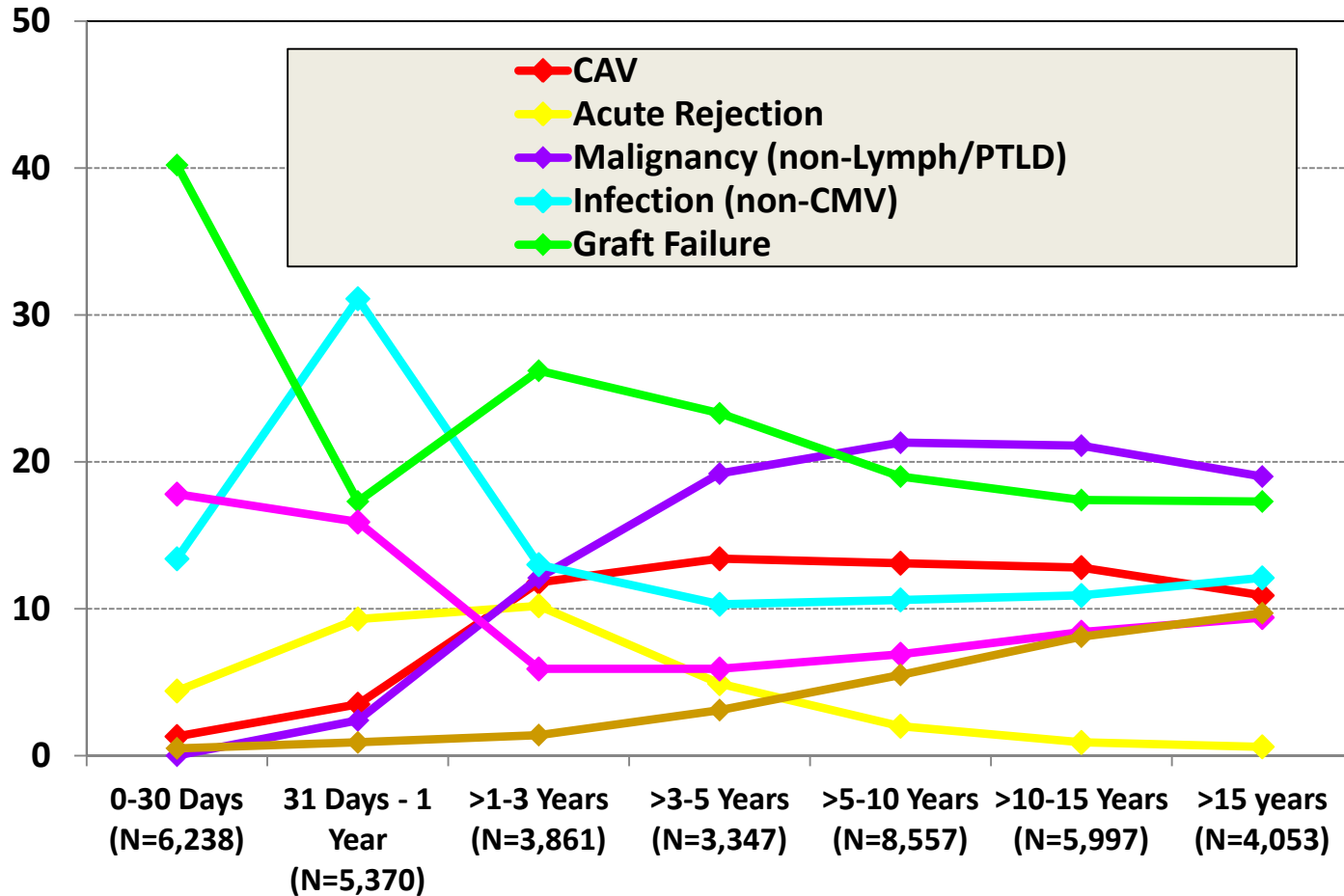
Krejčí J.¹, Hude P.¹, Poloczková H.¹,
Godava J.¹, Honek T.¹, Bedáňová H.²,
Tomášek A.², Němec P.², Špinarová L.¹

¹ I. IKAK, FN USA, Brno, ² CKTCH, Brno



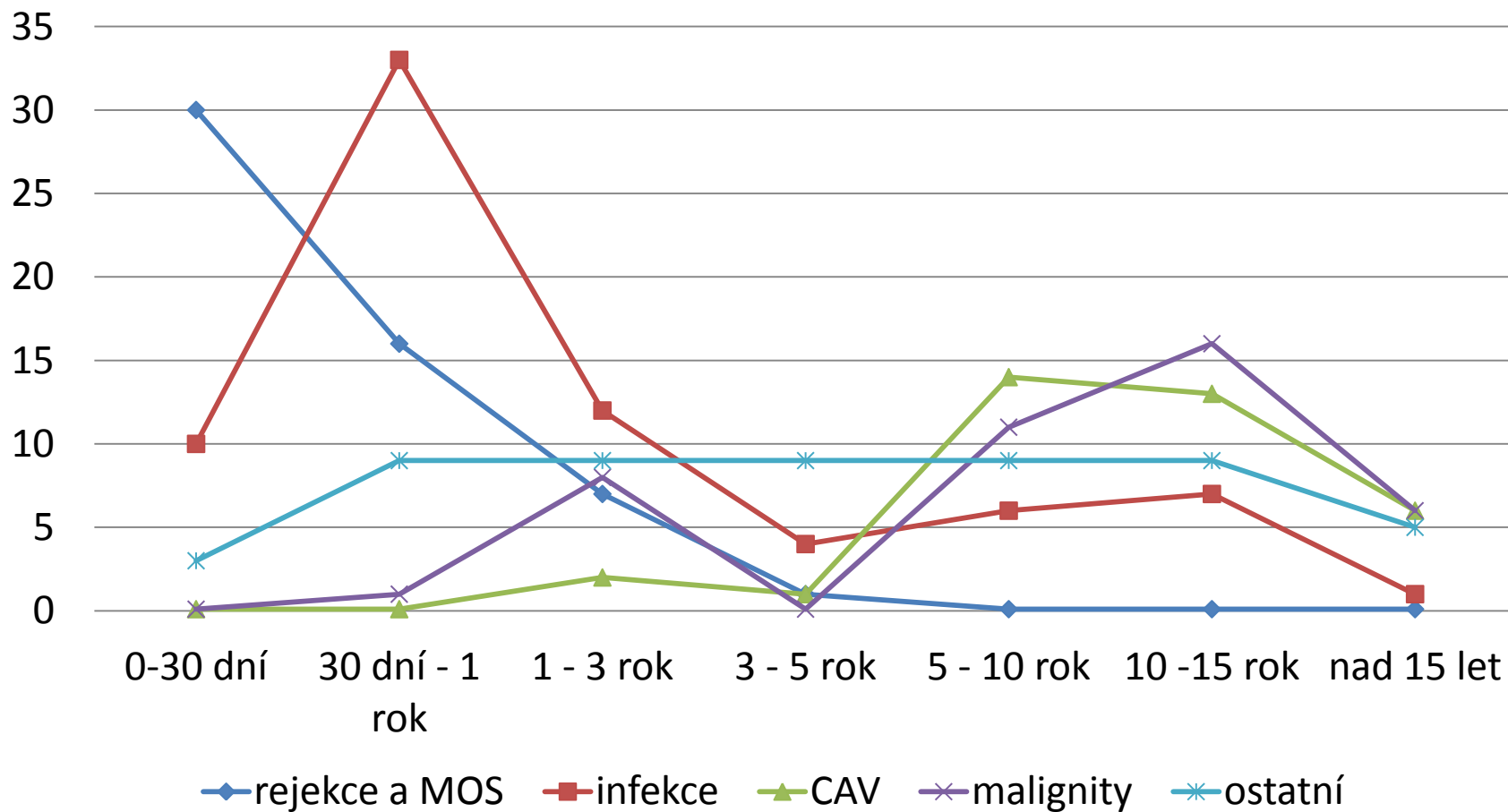
Příčiny úmrtí po Tx - ISHLT

(1/1994 – 6/2015)



Příčiny úmrtí po OTS v Brně

(1992 – 30.12.2016)



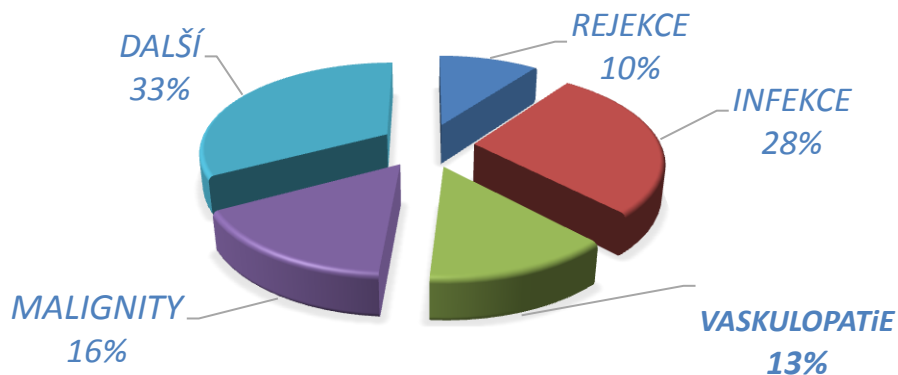
Příčiny úmrtí po Tx - ISHLT

(1/1994 – 6/2015)

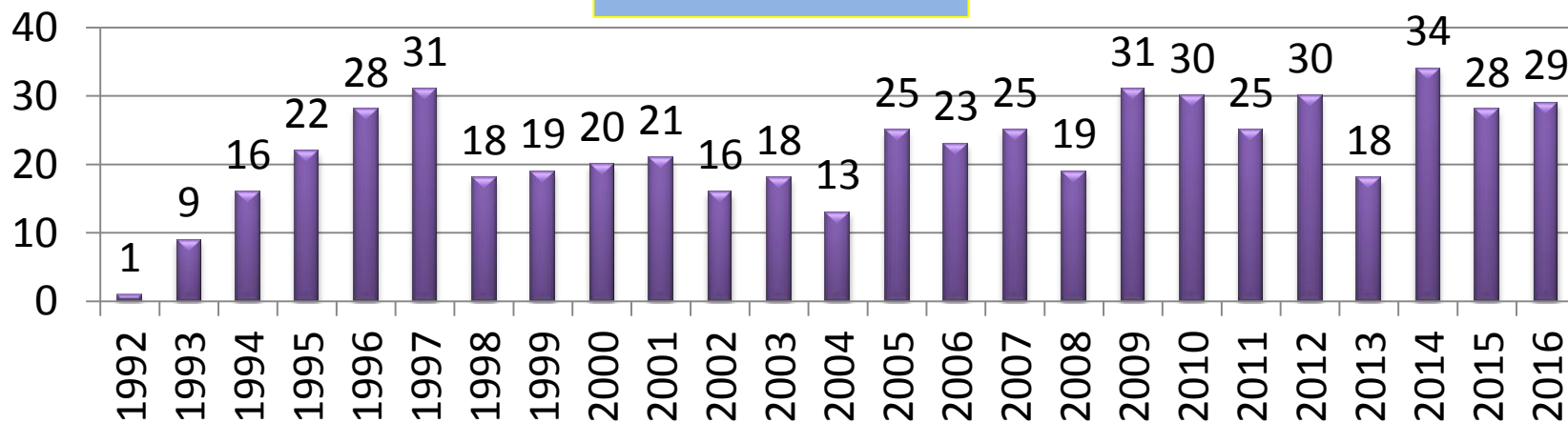
Cause of Death	0-30 Days (N=6,238)	31 Days - 1 Year (N=5,370)	>1-3 Years (N=3,861)	>3-5 Years (N=3,347)	>5-10 Years (N=8,557)	>10-15 Years (N=5,997)	>15 Years (N=4,053)
Cardiac Allograft Vasculopathy	84 (1.3%)	187 (3.5%)	456 (11.8%)	448 (13.4%)	1,125 (13.1%)	768 (12.8%)	442 (10.9%)
Acute Rejection	272 (4.4%)	500 (9.3%)	393 (10.2%)	164 (4.9%)	167 (2.0%)	56 (0.9%)	25 (0.6%)
Lymphoma	2 (0.0%)	59 (1.1%)	92 (2.4%)	110 (3.3%)	298 (3.5%)	169 (2.8%)	95 (2.3%)
Malignancy, Other	3 (0.0%)	127 (2.4%)	466 (12.1%)	644 (19.2%)	1,821 (21.3%)	1,264 (21.1%)	769 (19.0%)
CMV	3 (0.0%)	55 (1.0%)	19 (0.5%)	6 (0.2%)	7 (0.1%)	4 (0.1%)	0
Infection, Non-CMV	835 (13.4%)	1,671 (31.1%)	500 (13.0%)	344 (10.3%)	909 (10.6%)	651 (10.9%)	489 (12.1%)
Graft Failure	2,510 (40.2%)	927 (17.3%)	1012 (26.2%)	781 (23.3%)	1,622 (19.0%)	1,043 (17.4%)	703 (17.3%)
Technical	456 (7.3%)	84 (1.6%)	28 (0.7%)	27 (0.8%)	92 (1.1%)	73 (1.2%)	49 (1.2%)
Other	272 (4.4%)	365 (6.8%)	304 (7.9%)	256 (7.6%)	670 (7.8%)	393 (6.6%)	305 (7.5%)
Multiple Organ Failure	1,110 (17.8%)	856 (15.9%)	229 (5.9%)	197 (5.9%)	592 (6.9%)	502 (8.4%)	383 (9.4%)
Renal Failure	29 (0.5%)	50 (0.9%)	53 (1.4%)	105 (3.1%)	470 (5.5%)	486 (8.1%)	394 (9.7%)
Pulmonary	181 (2.9%)	206 (3.8%)	158 (4.1%)	150 (4.5%)	381 (4.5%)	266 (4.4%)	180 (4.4%)
Cerebrovascular	481 (7.7%)	283 (5.3%)	151 (3.9%)	115 (3.4%)	403 (4.7%)	322 (5.4%)	219 (5.4%)
Total Deaths (N)	7,189	6,194	4,754	4,227	11,349	8,708	6,068

Přežívání po OTS v Brně

(1992 – 30.12.2016)



549 OTS

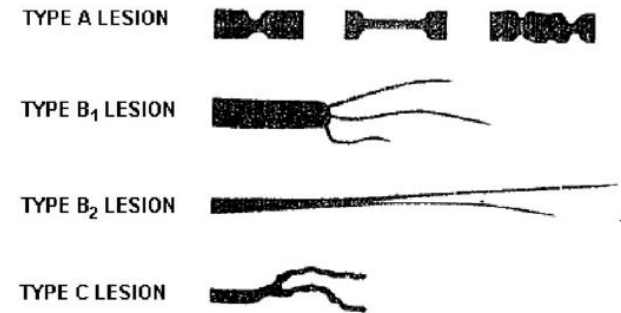


VASKULOPATIE ŠTĚPU

Vaskulopatie	ICHHS
Koncentrická difuzní proliferace intimy	Asymetrické plaky
Dlouhé úseky cév	Fokální léze
Vyvíjí se rychle	Vyvíjí se pomalu
Postihuje malé větve	Postihuje více proximální úseky
Kalcifikace zřídka	Kalcifikace často
Kolaterály zřídka	Kolaterály často
Etiol. – rejekce, imunokompatibilita DR systému, věk dárce, doba studené ischemie, HLP, DM příjemce, virové infekce (CMV, EBV, PVB...)	Etiol. – HLP, hypertenze, DM, pohlaví, kouření, obezita..

ISHLT klasifikace of CAV

Classification	Severity	Definition
CAV ₀	Nonsignificant	No detectable angiographic lesion
CAV ₁	Mild	Angiographic LM <50% or Primary vessel with maximum lesion <70% or Branch stenosis <70%
CAV ₂	Moderate	Angiographic LM <50%, Single primary vessel ≥70% or Isolated branch stenosis in 2 systems ≥70%
CAV ₃	Severe	Angiographic LM ≥50% or ≥2 primary vessel ≥70% or Isolated branch stenosis in all 3 systems ≥70% or CAV ₁ or CAV ₂ with allograft dysfunction (LVEF ≤45%) or evidence of significant restrictive physiology

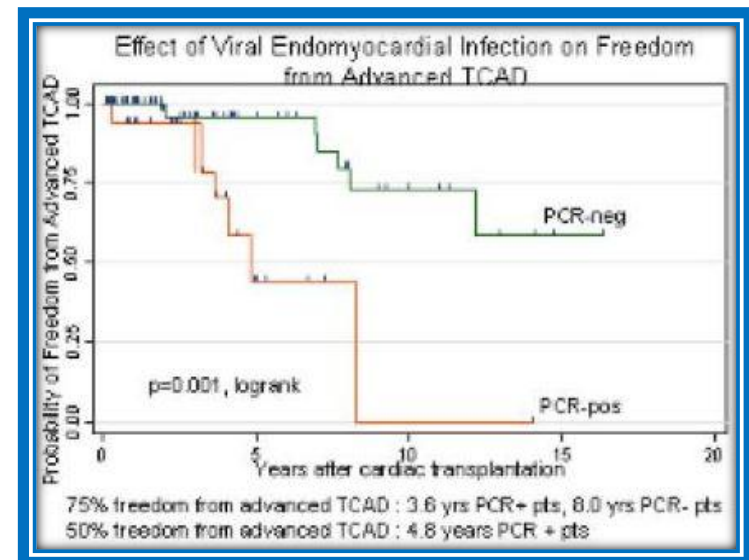
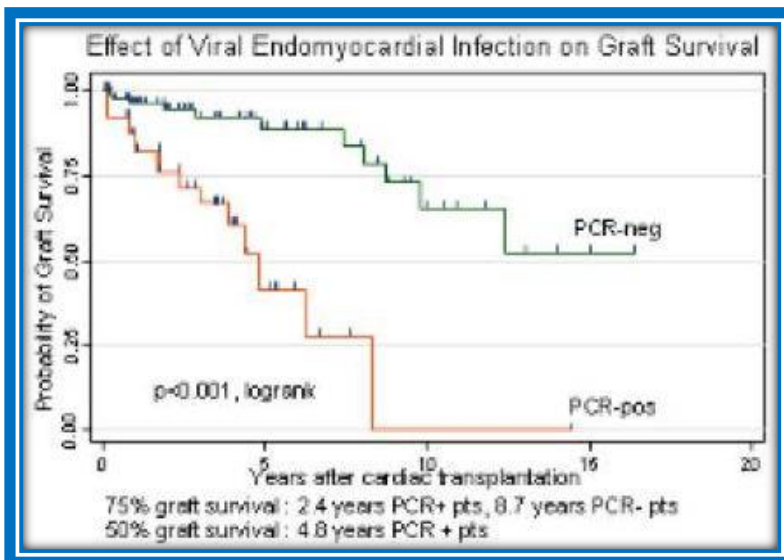


A "primary vessel" denotes the proximal and middle third of the left anterior descending artery, left circumflex, the ramus, and the dominant or codominant right coronary artery. A "secondary branch vessel" includes the distal third of the primary vessels or any segment within a large septal perforator, diagonals, and obtuse marginal branch or nondominant right coronary artery. Restrictive cardiac allograft physiology is defined as symptomatic heart failure with echocardiographic E/A velocity ratio >2, isovolumetric relaxation time <60 ms, deceleration time <150 ms, or restrictive hemodynamics (right atrial pressure >12 mm Hg, pulmonary capillary wedge pressure >25 mm Hg, cardiac index <2 l/min/m²). Reprinted with permission from Mehra et al. (2).

CAV = cardiac allograft vasculopathy; ISHLT = International Society for Heart & Lung Transplantation; LM = left main coronary artery; LVEF = left ventricular ejection fraction.

Viral Endomyocardial Infection is an Independent Predictor and Potentially Treatable Risk Factor for Graft Loss and Coronary Vasculopathy in Pediatric Cardiac Transplant Recipients

Mousumi Moulik, M.D.¹, John P. Breinholt, M.D.², William J. Dreyer, M.D.³, Debra L. Kearney, M.D.⁴, Jack F. Price, M.D.³, Sarah K. Clunie, R.N.³, Brady S. Moffett, Pharm. D.⁵, Jeffrey J. Kim, M.D.³, Joseph W. Rossano, M.D.³, John Lynn Jefferies, M.D.,M.P.H.³, Karla R. Bowles, Ph.D.⁷, E. O'Brian Smith, Ph.D.⁶, Neil E. Bowles, Ph.D.⁸, Susan W. Denfield, M.D.³, and Jeffrey A. Towbin, M.D.⁹





VLIV VIROVÉ PŘÍTOMNOSTI V DÁRCOVSKÉM SRDCI NA VZNIK VASKULOPATIE ŠTĚPU

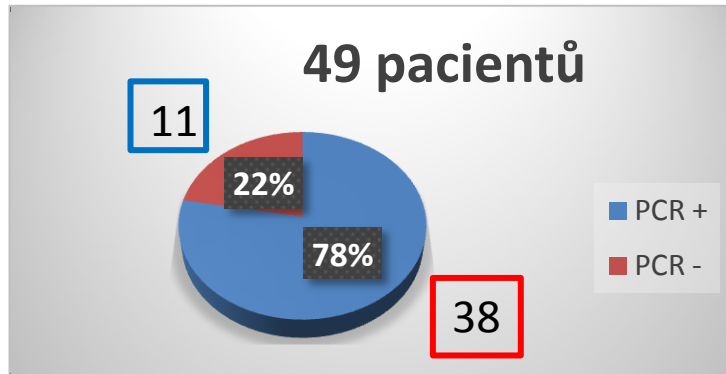
Cíl práce:

- Zhodnotit vliv přítomnosti virů v dárcovských srdcích na vznik / progresi vaskulopatie štěpu.

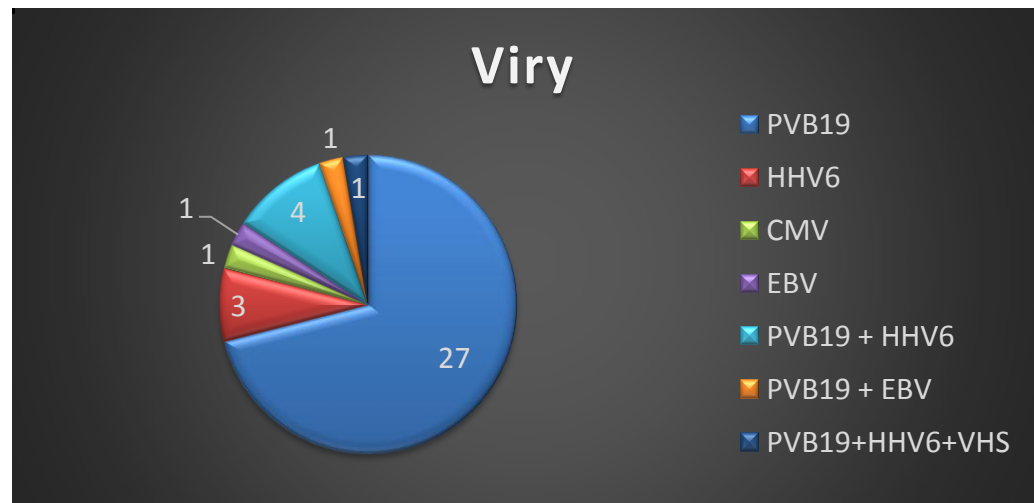
Od 1.1.2012 - 30.6.2015

- 70 OTS – zhodnoceno 49 pacientů
- Odběr vzorků z dárcovského srdce v průběhu OTS
- Koronarografické vyšetření s intravaskulárním ultrazvukem (IVUS)
 - 1 m a 1 rok od OTS
- Hodnocena virová přítomnost a vývoj nálezu na koronárních tepnách.

VLIV VIROVÉ PŘÍTOMNOSTI V DÁRCOVSKÉM SRDCI NA VZNIK VASKULOPATIE ŠTĚPU



PVB19 – parvovirus B19
HHV6 – lidský herpesvirus
CMV – cytomegalovirus
EBV – virus Epstein – Barr
VHS - virus herpes simplex





VLIV VIROVÉ PŘÍTOMNOSTI V DÁRCOVSKÉM SRDCI NA VZNIK VASKULOPATIE ŠTĚPU

VÝSLEDKY

PCR +

(38 pacientů)

SKG + IVUS



negat.

(28 pac. 74%)

pozit.

(10 pac. 26%)

PCR -

(11 pacientů)

SKG + IVUS



negat.

(9 pac. 82%)

pozit.

(2 pac. 18%)



**12 PACIENTŮ SKG + IVUS
POZITIVNÍ NÁLEZ**



VLIV VIROVÉ PŘÍTOMNOSTI V DÁRCOVSKÉM SRDCI NA VZNIK VASKULOPATIE ŠTĚPU

**VÝSLEDKY - PCR +
PVB19 - 27 pac. (71%)**

-SKG pozit. 5 pac. (19%)
(167 ± 249 GE/ug nukleové kys.)

- SKG negat. 22 pac. (81%)
(213 ± 297 GE/ug nukleové kys.)

	PVB (kopie)	SKG + IVUS 1m	SKG + IVUS 12m
1	44	Přenesená AS	Progrese
2	603	Přenesená AS	Bez vývoje
3	42	Nevýzn. AS	Progrese
4	1	Nevýzn. AS	Pokročilá vaskulopatie
5	146	Bez AS	progrese
6-22	1 - 1000	Bez AS	Bez progrese

VÝSLEDKY - PCR + Nejen PVB19 – 11 pacientů

SKG pozit. 5 pac. (46%)

Viry (kopie)	SKG + IVUS 1m	SKG + IVUS 12m
HHV6 - 235	Nevýzn. AS	Vaskulopatie
HHV6 – 1	Bez AS	Progrese
PVB19 – 75 + EBV 30	Bez AS	Progrese
EBV 60	Bez AS	progrese
PVB19 – 511 + HHV6 - 89	AS štěpu	Bez progrese

SKG negat. 6 pac. (54%)

Viry (kopie)	SKG + IVUS 1m	SKG + IVUS 12m
PVB19 – 1 + HHV6 - 12	Nevýzn. AS	Beze změny
PVB19 – 104 + HHV6 – 45 + VHS - 323	Nevýzn. AS	Beze změny
PVB19 - 22 + HHV6 - 45	Nevýzn. AS	Beze změny
HHV6 - 88	Nevýzn. AS	Beze změny
PVB19 – 106 + HHV6- 1	Nevýzn. AS	Beze změny
CMV - 1	Bez AS	Bez AS



SKG + IVUS

POSIT.
(12 pac.)

NEGAT.
(37 pac.)

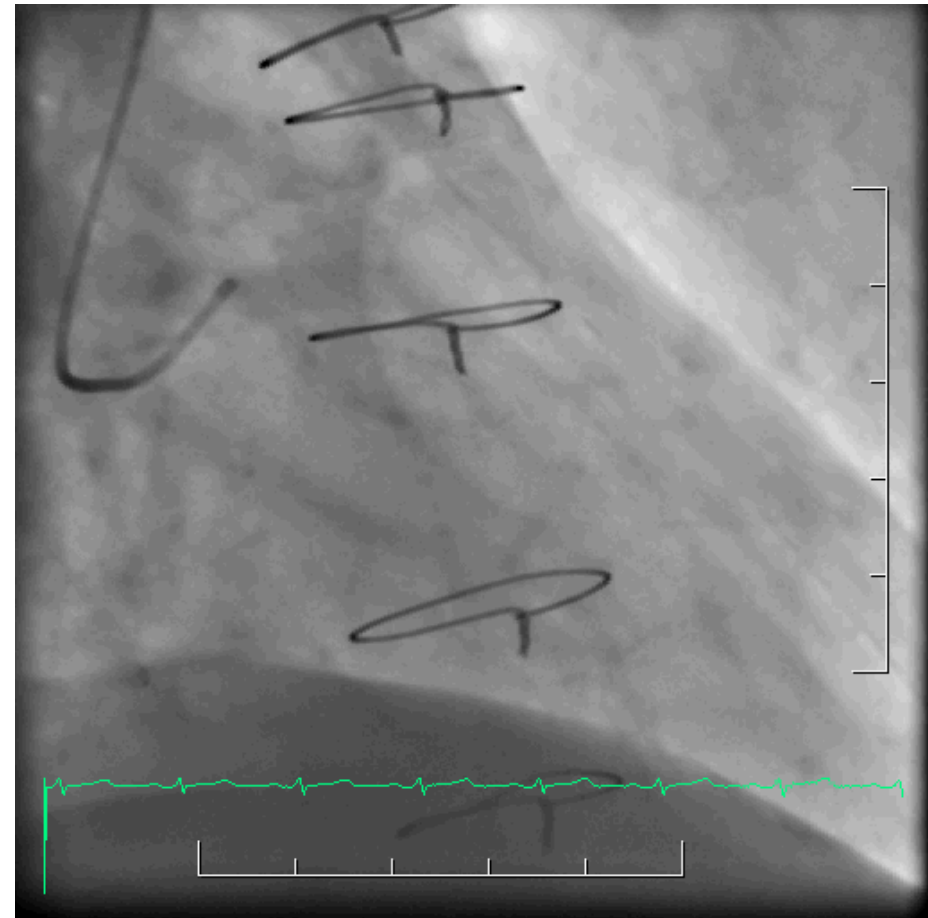
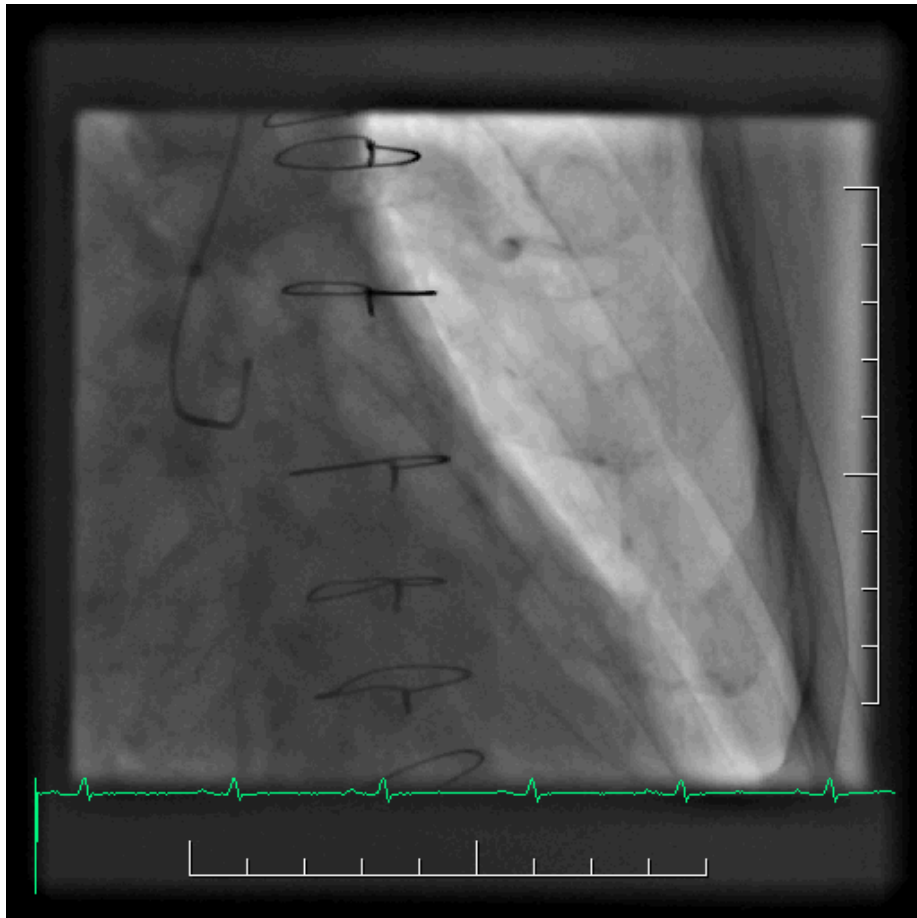
PVB19	HHV6	EBV
44	0	0
603	0	0
42	0	0
1	0	0
146	0	0
0	235	0
511	89	0
0	1	0
7,5	0	29
0	0	60
0	0	0
0	0	0
112 ± 212	46 ± 89	44 ± 22

PVB19	HHV6	VHS	CMV
1	12	0	0
104	45	323	0
22	45	0	0
0	88	0	0
106	1	0	0
0	0	0	1

PVB19			
1 - 1000	0	0	0
133 ± 249	5 ± 14	9 ± 53	

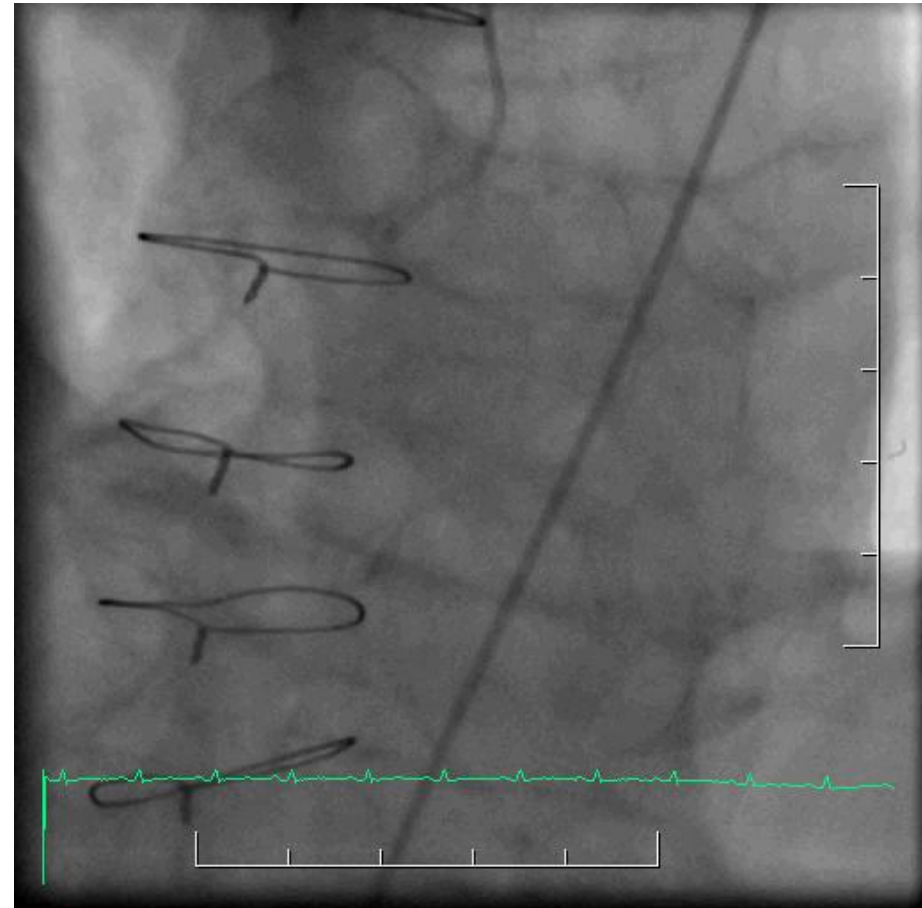
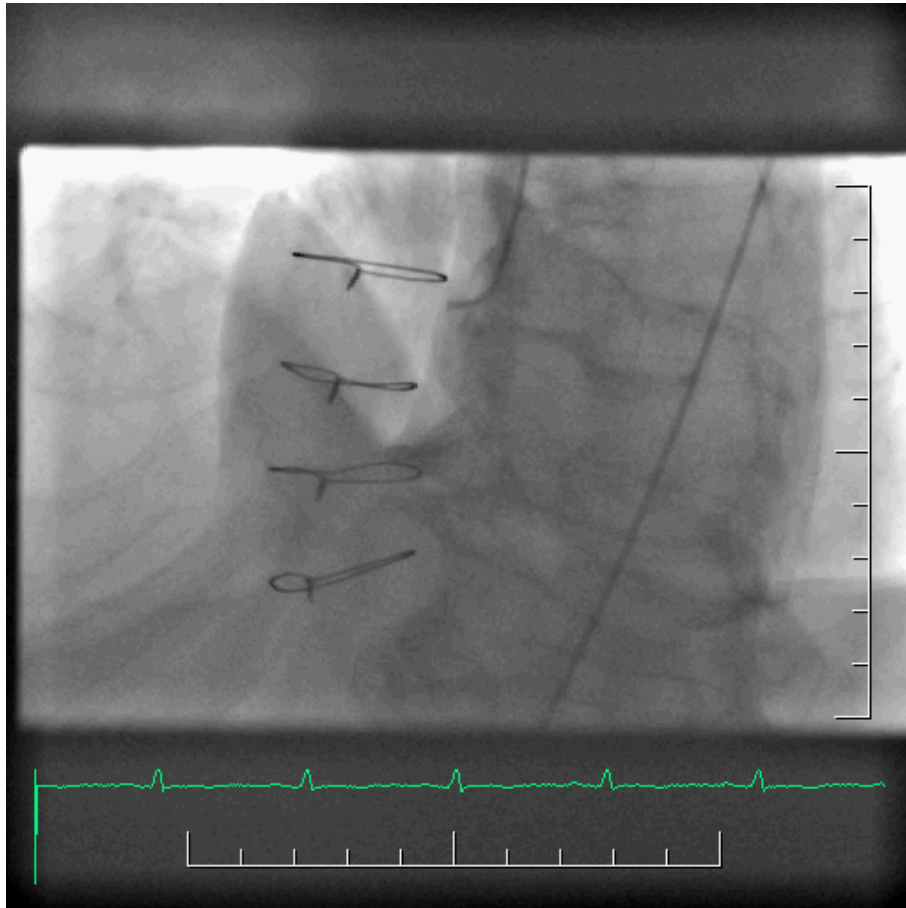
VLIV VIROVÉ PŘÍTOMNOSTI V DÁRCOVSKÉM SRDCI NA VZNIK VASKULOPATIE ŠTĚPU

Koronarografické vyšetření



VLIV VIROVÉ PŘÍTOMNOSTI V DÁRCOVSKÉM SRDCI NA VZNIK VASKULOPATIE ŠTĚPU

Koronarografické vyšetření



LÉČBA VASKULOPATIE

1. Preventivní opatření:

- Režimová opatření
- Statiny
- ACEI/sartany, blokátory CA^{2+} kanálů
- SWITCH na mTOR (CNI free režim/ CNI reduk. + mTOR)

2. Vlastní léčba:

- PTCA – vyšší riziko restenózy, dlouhé úseky, malé větve
- CABG
- Retransplantace – horší přežívání

S. Arora, T. Ueland, B. Wennerblom, et al., Effect of everolimus introduction on cardiac allograft vasculopathy—results of a randomized, multicenter trial, *Transplantation* 92 (2) (2011) 235–243.

VLIV VIROVÉ PŘÍTOMNOSTI V DÁRCOVSKÉM SRDCI NA VZNIK VASKULOPATIE ŠTĚPU

ZÁVĚR I:

- Vaskulopatie štěpu – komplexní proces s mnoha ??
- neprokázali jsme vliv přítomnosti virů na jejím vzniku/ progresi
- k dg. vhodné koronarografické vyšetření + IVUS/OCT
- IS terapie založená na mTOR

ZÁVĚR II:



DĚKUJI ZA POZORNOST