

# **Nevyřešené problémy transplantace srdce**

I.Málek

Klinika kardiologie

IKEM

*XXVI. Konference ČASS – 19.10.2022*

*Olomouc*

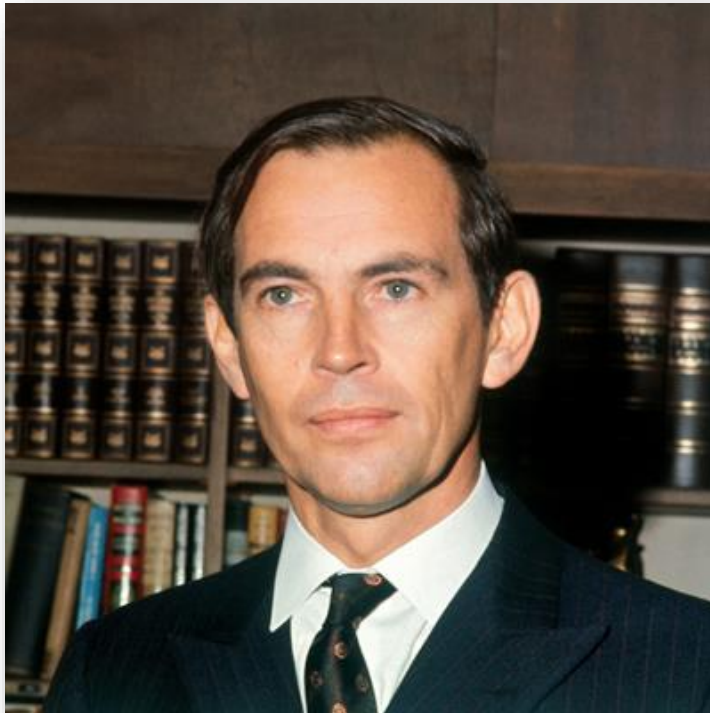


## Deklarace konfliktu zájmů

	Nemám konflikt zájmů	Mám konflikt zájmů	Specifikace konfliktu (vyjmenujte subjekty, firmy či instituce, se kterými Vaše spolupráce může vést ke konfliktu zájmů)
Zaměstnanecký poměr	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Vlastník / akcionář	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Konzultant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Přednášková činnost	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Člen poradních sborů (advisory boards)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Podpora výzkumu / granty	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Jiné honoráře (např. za klinické studie či registry)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

# Prvá úspěšná transplantace srdce u člověka

## 3. 12. 1967



**Christiaan Barnard**

*(1922 – 2001)*

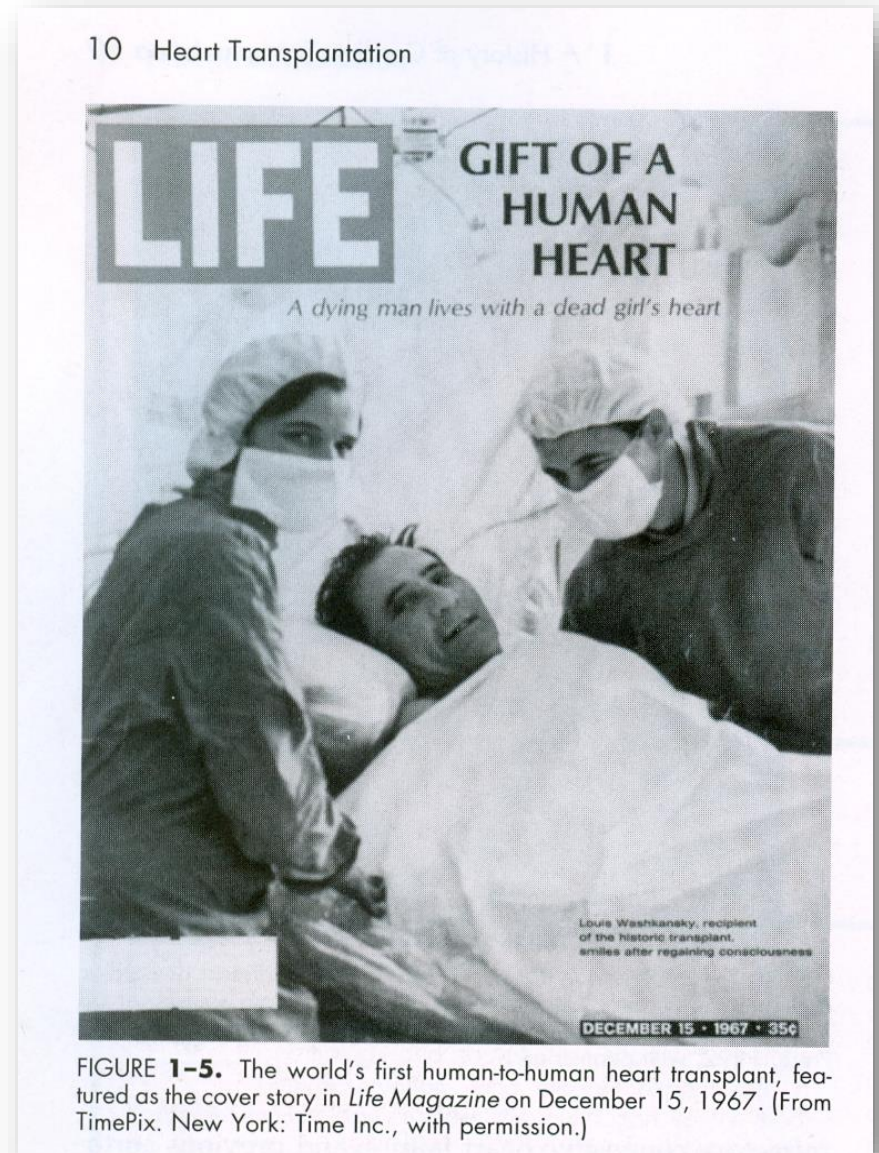
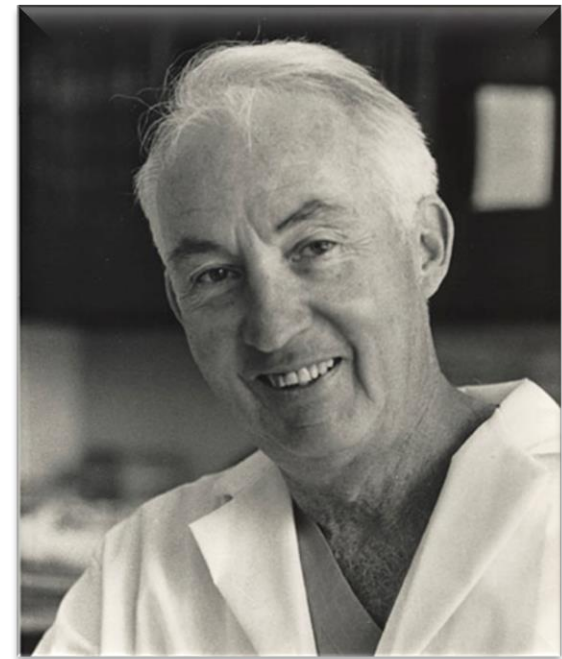


FIGURE 1-5. The world's first human-to-human heart transplant, featured as the cover story in *Life Magazine* on December 15, 1967. (From TimePix. New York: Time Inc., with permission.)

# ***Norman SHUMWAY***

*(1923-2006)*



## **Zakladatel klinické transplantologie**

vedoucí Odd. srdeční chirurgie na Stanfordově Univerzitě  
v Kalifornii, USA

Šedesátá léta:

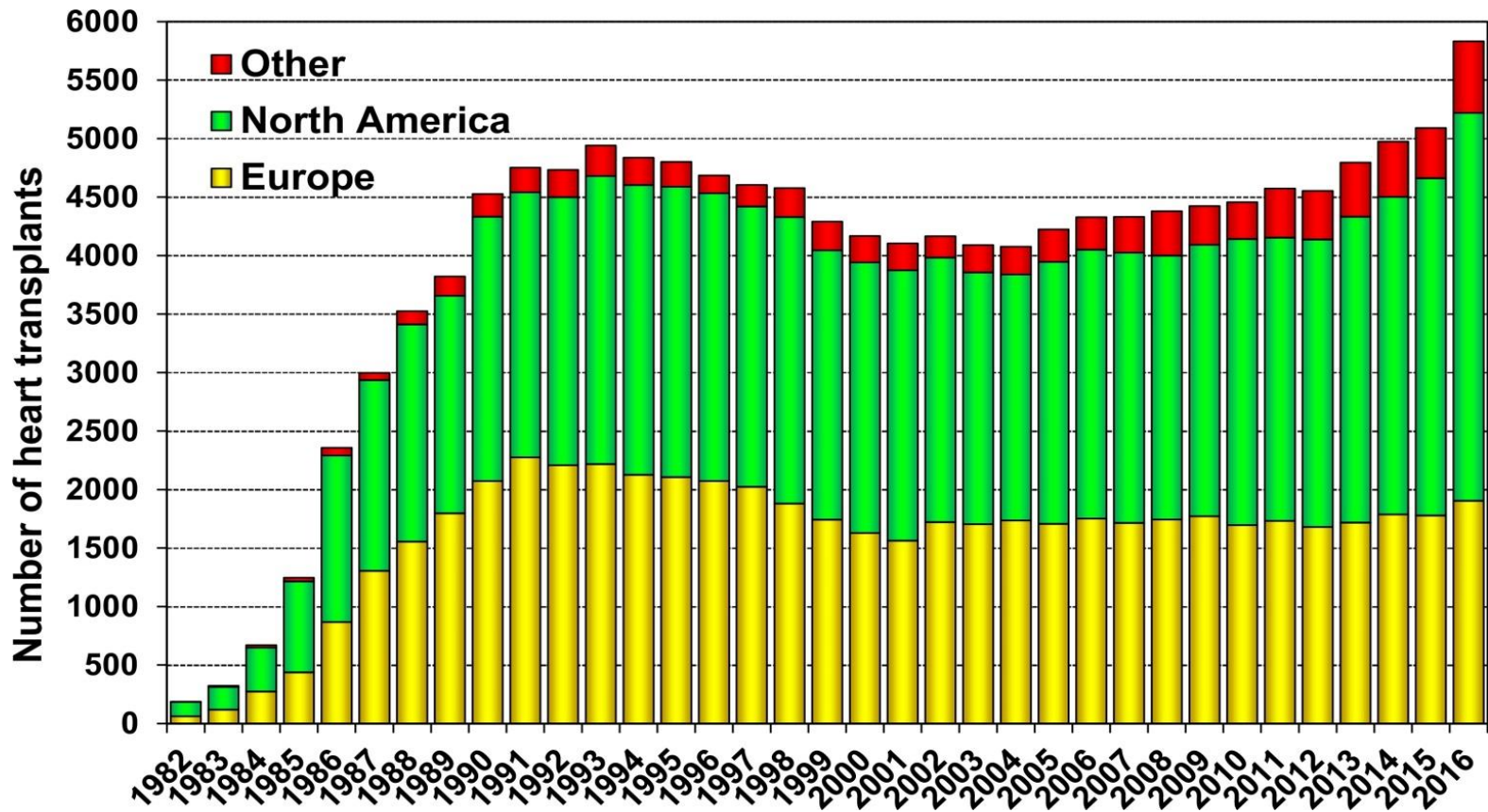
- ✓ zavedl selektivní hypotermii pro ochranu srdce
- ✓ vyvinul metodu ortotopické transplantace srdce (OTS)
- ✓ zavedl EKG metodu pro monitorování rejeckce
- ✓ dosáhl přežití po OTS u psa po 230 dní
- ✓ provedl 4. Tx srdce na světě (2.1.1968) - pacient žil 2 týdny



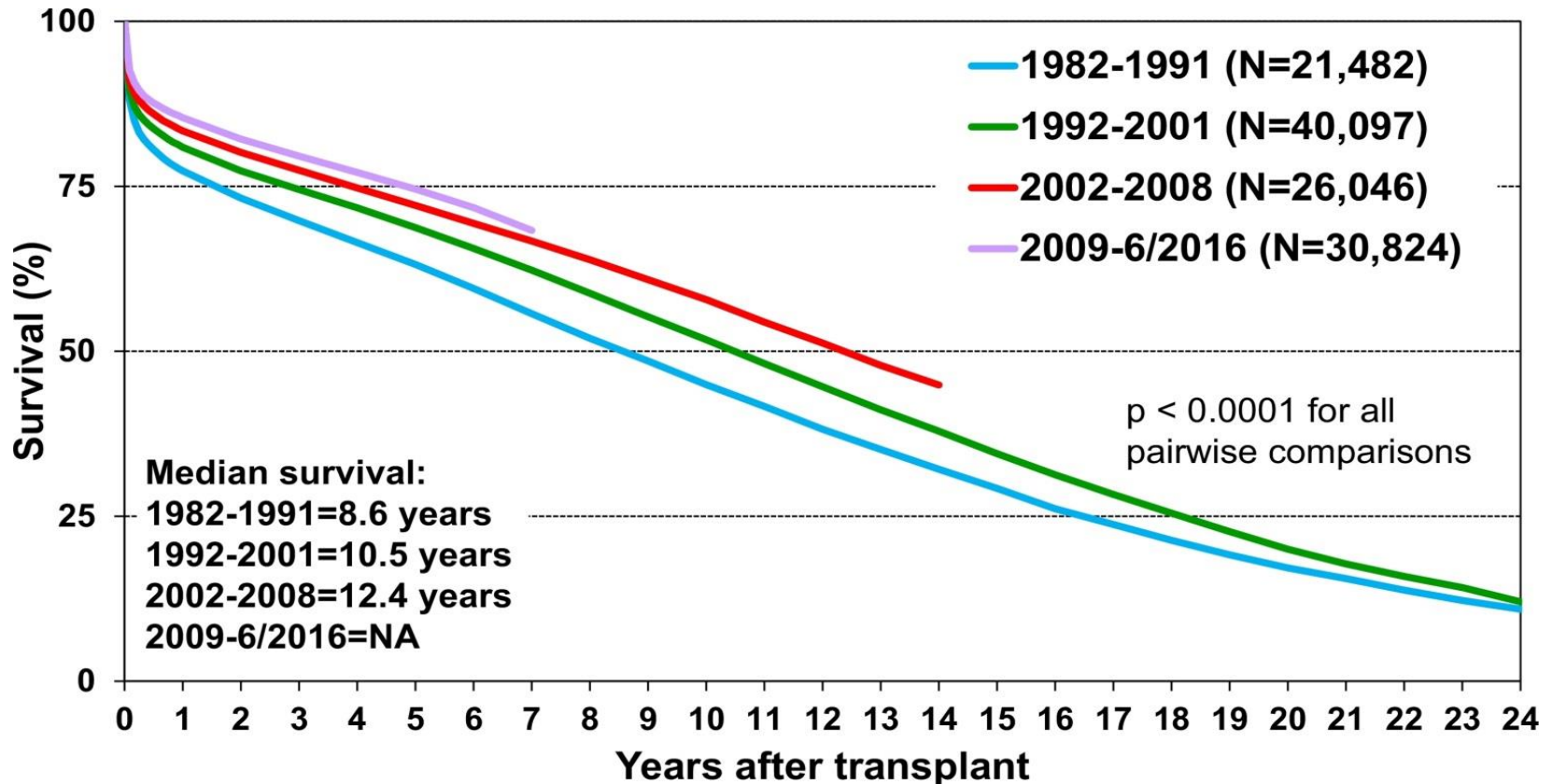


# Transplantace srdce

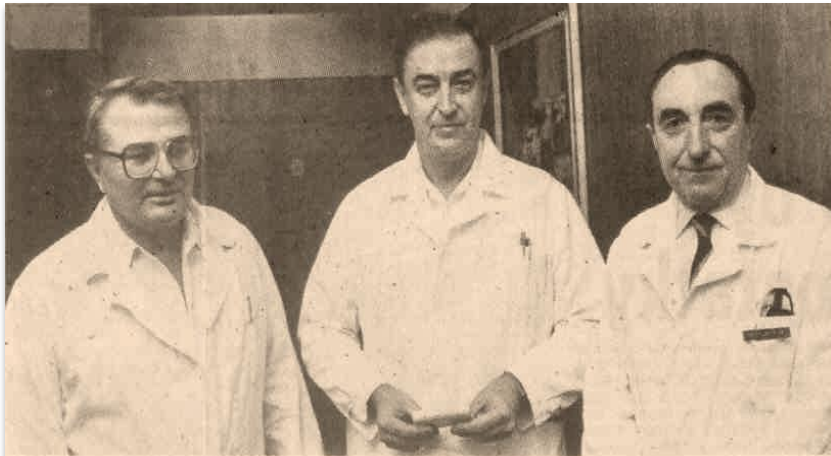
Dynamika počtu výkonů ve světě



# Přežívání nemocných po transplantaci srdce



# První úspěšná transplantace srdce v Československu 31.1.1984



Riaditeľ IKEM prof. MUDr. Vladimír Kočandrla, DrSc. (uprostřed), prof. MUDr. [Jura] Fabián, DrSc. (vľava) a prof. MUDr. Pavel Firtl, DrSc.

CS ISSN 0008-7335

## časopis lékařů českých



Vedoucí redaktor: Prof. MUDr. Jan Petrášek, DrSc. — Zástupce vedoucího redaktora: R. Potměšilová.  
Předseda redakční rady: Prof. MUDr. A. Štokr, DrSc. — Tajemník: Doc. MUDr. H. Todorovičová, CSc.  
Členové redakční rady: Prof. MUDr. J. Dobiáš, DrSc., prof. MUDr. J. Homolka, DrSc., prof. MUDr. J. Hrázík,  
CSc., prof. MUDr. V. Janoušek, CSc., prof. MUDr. E. Matějček, DrSc., doc. MUDr. J. Mořčan, CSc., prof.  
MUDr. F. Přecký, DrSc., prof. MUDr. V. Skauníc, DrSc., přef. MUDr. J. Skořepa, DrSc., prof. MUDr.  
J. Svátý, CSc., prof. MUDr. Z. Šerý, DrSc., prof. MUDr. J. Štefanovič, DrSc., prof. MUDr. V. Trnka, DrSc.

ROČNÍK 123 • ČÍSLO 43

26. ŘÍJNA 1984

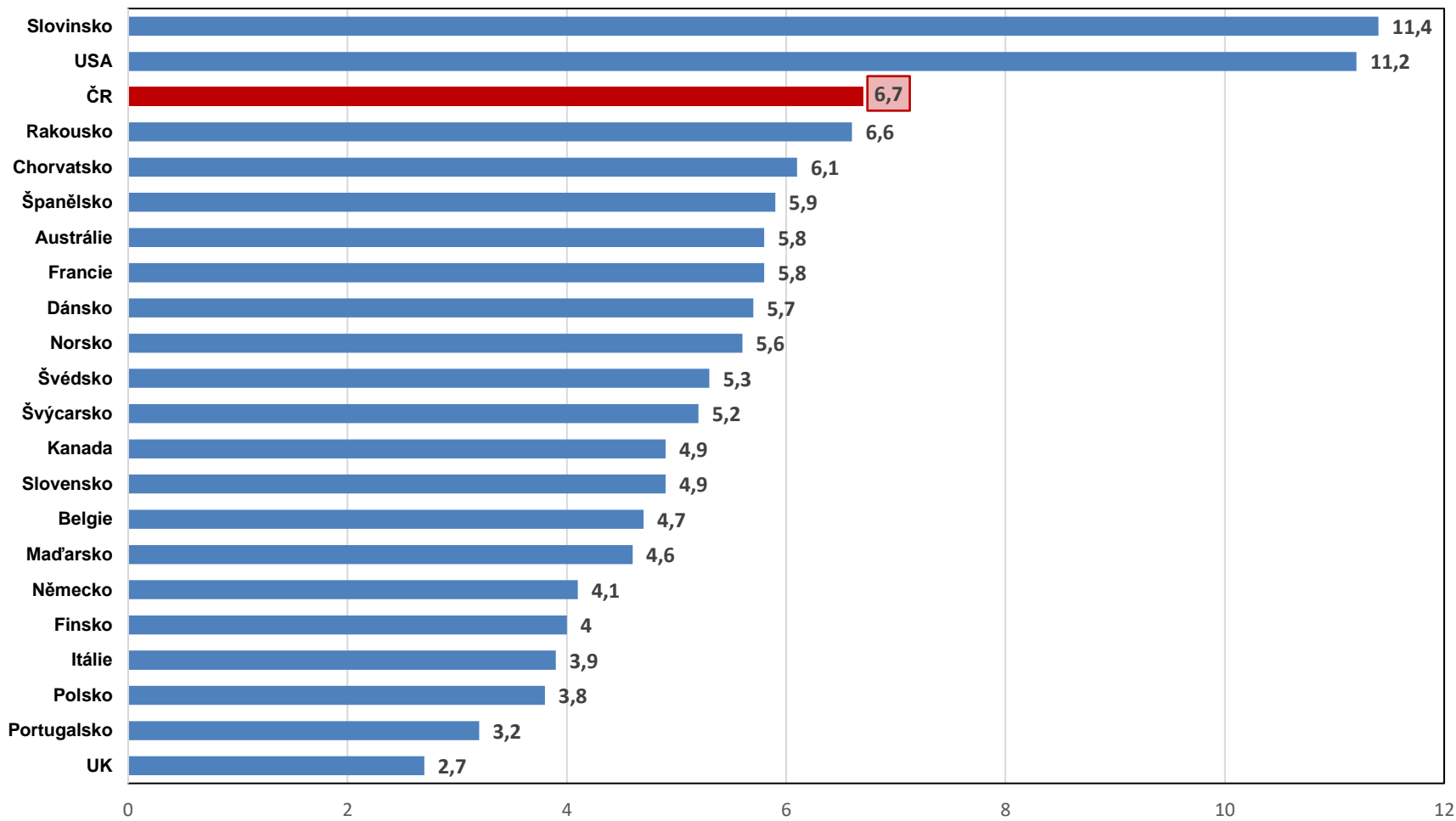
### TRANSPLANTACE SRDCE

V. KOČANDRLE, J. FABIÁN, P. FIRT

Institut klinické a experimentální medicíny, Praha 4 - Krč, ředitel prof. MUDr. V. Kočandrla, DrSc.  
Program výzkumu transplantací orgánů, Praha 4 - Krč, koordinátor prof. MUDr. V. Kočandrla, DrSc.  
Program výzkumu kardiovaskulárních nemocí, Praha 4 - Krč, koordinátor prof. MUDr. J. Fabián, DrSc.



# Počet transplantací srdce/ 1 mil.obyv. v roce 2020 ve světě



*Upraveno dle dat International Registry in Organ Donation  
and Transplantation 2021 (final numbers 2020)*

# Nevyřešené otázky transplantace srdce

- nedostatek dárců
- nutnost invazivní diagnostiky rejekce
- rozvoj koronární nemoci štěpu
- nežádoucí účinky imunosupresiv
- problém humorální rejekce
- mechanická podpora či náhrada srdce
- xenotransplantace

**Nedostatek dárců**

# Legislativa a organizace

## **Zákon č. 44/2013 o darování, odběrech a transplantacích tkání a orgánů (Transplantační zákon)**

- princip předpokládaného souhlasu s odběrem orgánů
- povinnost o předpokládaném odběru informovat osobu blízkou

## **KOORDINAČNÍ STŘEDISKO TRANSPLANTACÍ (KST)**

- Správa národního registru pacientů čekajících na transplantaci orgánů

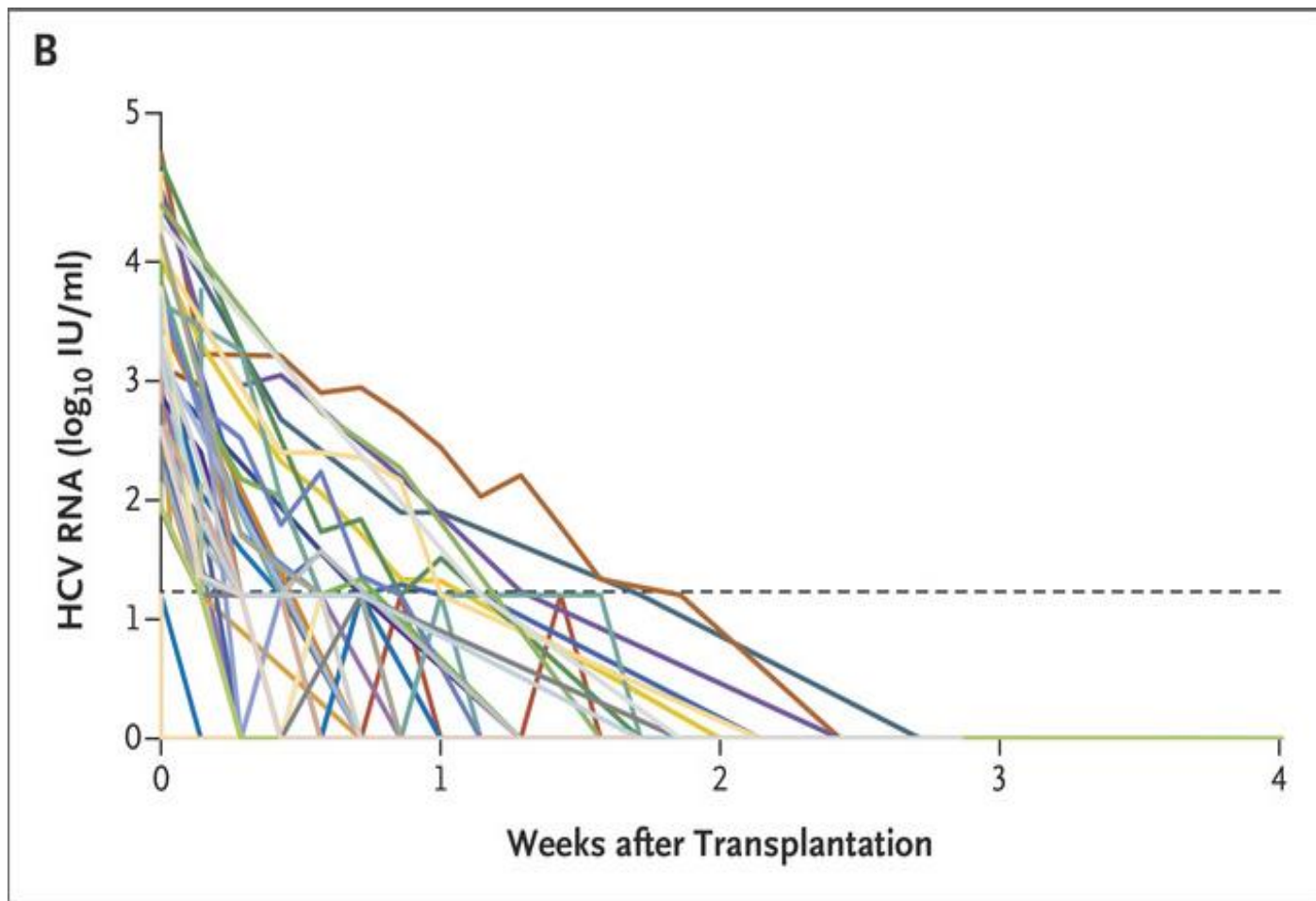
## **7 transplantačních center (TC)**

### **Transplantace srdce**

- TC IKEM Praha
- TC CKTCH Brno



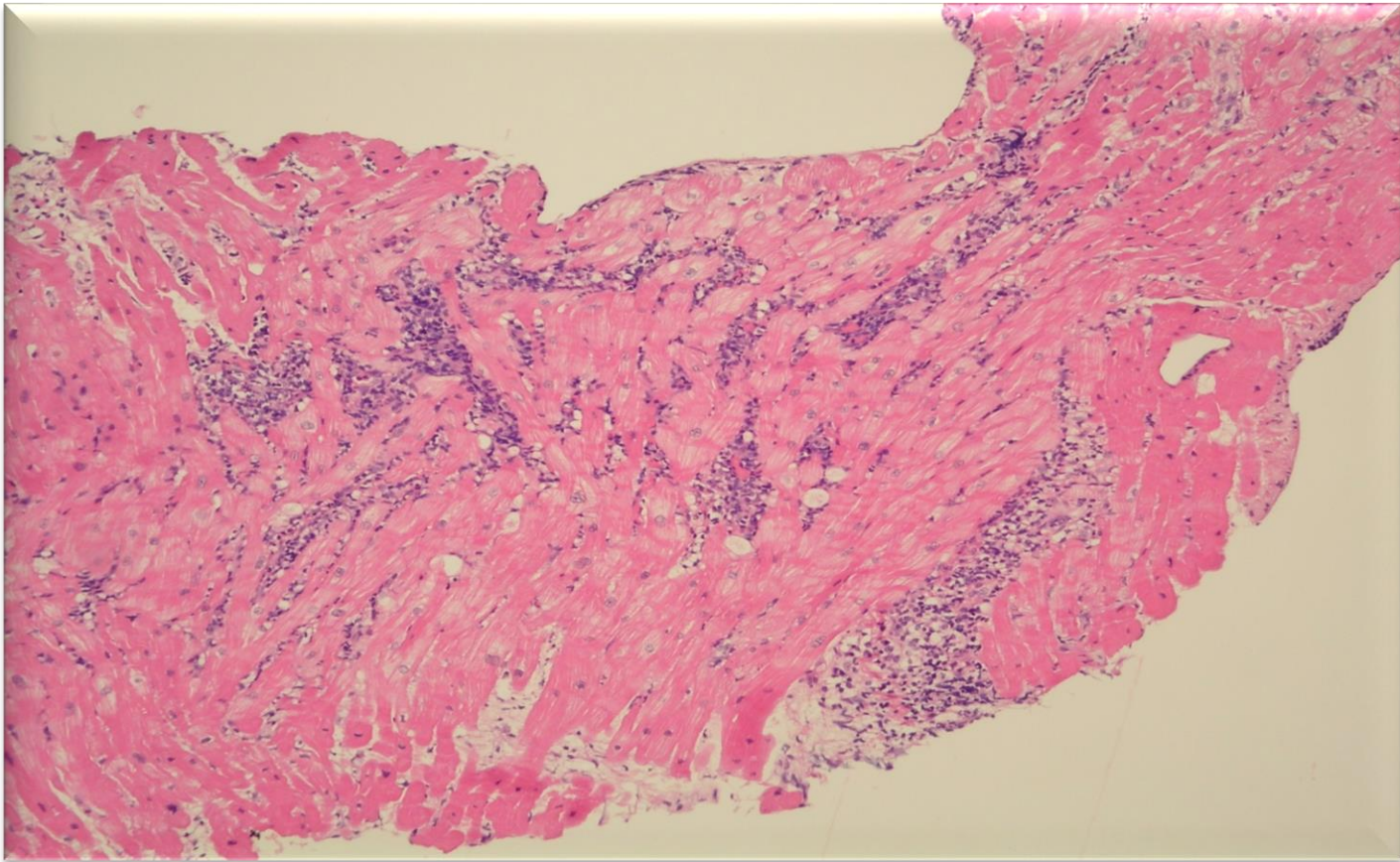
# Eradikace viru HCV u příjemců srdečního štěpu od HCV pozitivních dárců na terapii Sofosbuvir–velpatasvirem.





# Endomyokardiální biopsie

- 1962 S.Sakakibara , S.Konno (JPN) – Technika EMB
- 1972 P.K.Caves (Stanford) – bioptom, transvenózní přístup
- 1974 P.K.Caves - EMB po Tx srdce



*Bioptický nález buněčné rejekce u asymptomatického pacienta 6 měsíců po Tx srdce. Poskytlo odd. PAP IKEM*

## Snaha o neinvazivní diagnostiku rejekce

- ✓ intrakavitální potenciály x
- ✓ kardiomarkery (troponin, BNP) x
- ✓ allo-map-exprese vybraných genů ±
- ✓ detekce dárcovské DNA v krvi ?
- ✓ detekce vybraných miRNA v krvi ?



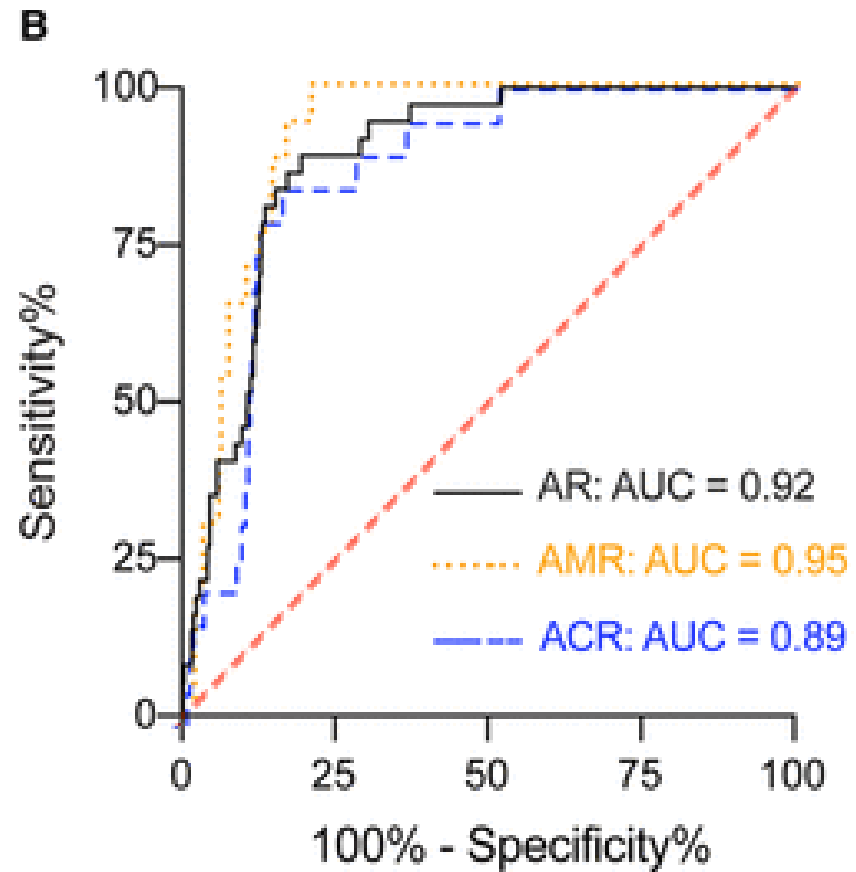
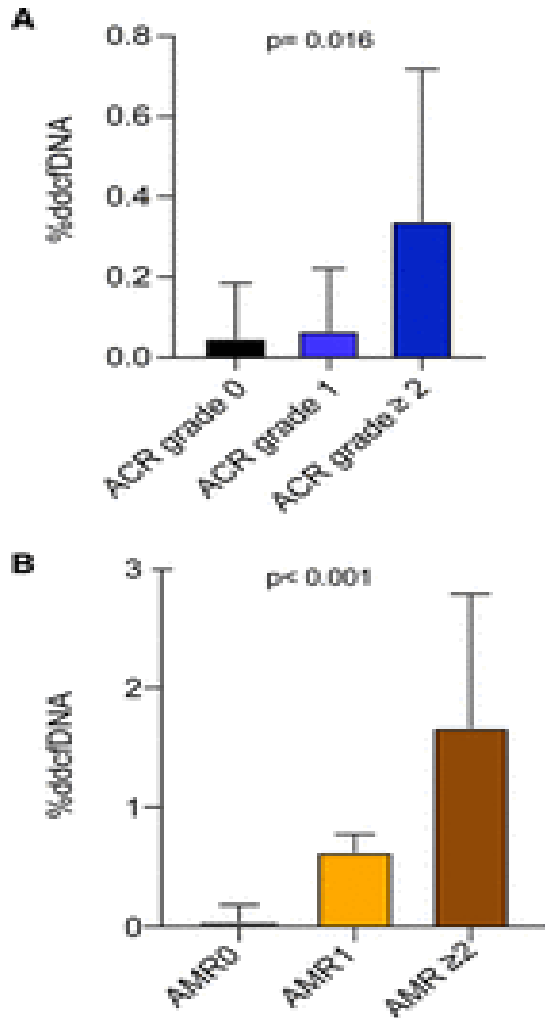
# Cirkulující volná DNA

- Pochází z nekrotických nebo apoptotických buněk
- Poločas v krvi < 90minut

## **Aplikace:**

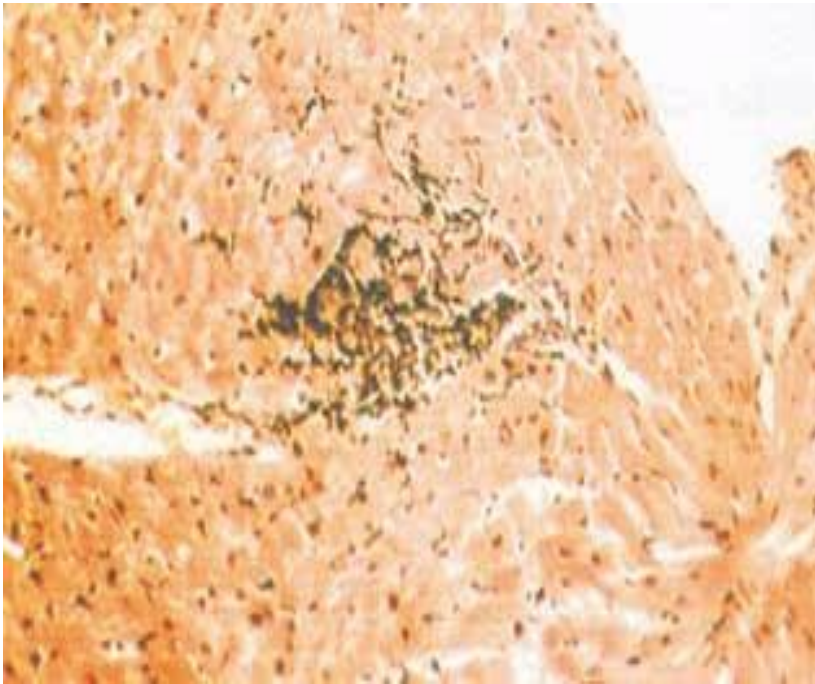
- Prenatální diagnostika
- Onkologie
- Transplantační medicína

# Cell-Free DNA to Detect Heart Allograft Acute Rejection

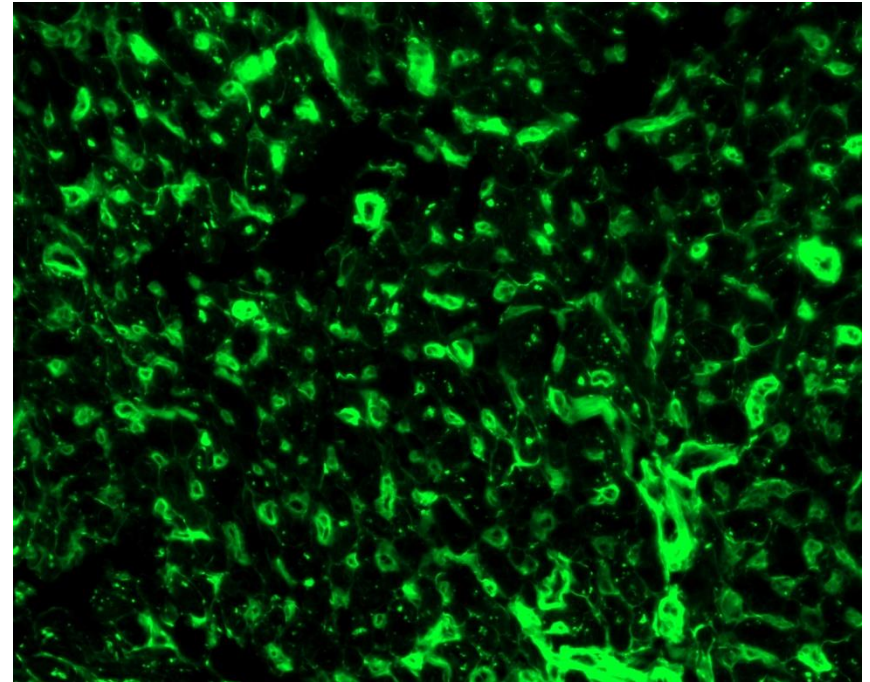


# Problém humorální rejekce

**A: Buněčná rejekce štěpu. Vzorek myokardu získaný při EMB vykazuje ložisko lymfocytární infiltrace s počínajícím poškozením svalových vláken.**

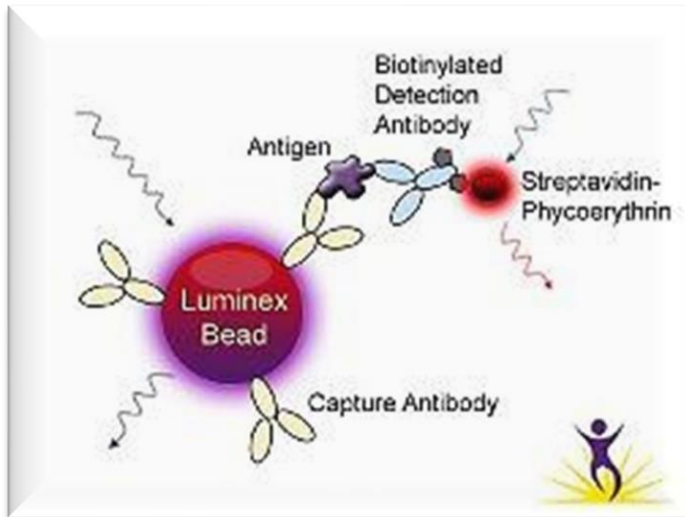
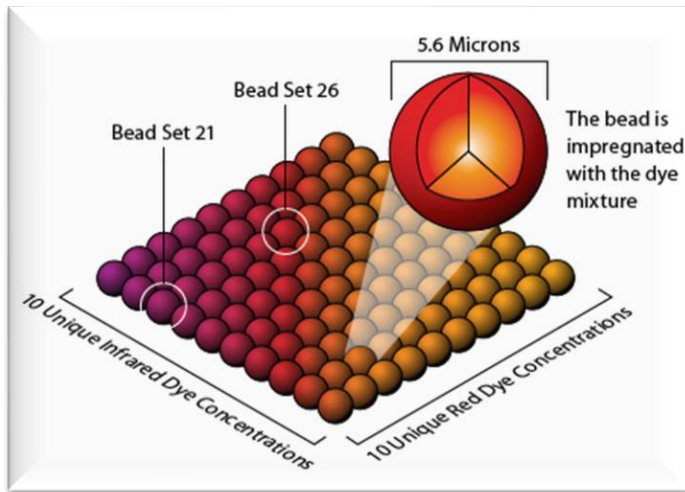


**B: Humorální rejekce. Průkaz fragmentů komplementu C<sub>4</sub>d v cévách při imunohistochemickém vyšetření.**



*Obrázky poskytl Pracoviště klinické a transplantační patologie IKEM*

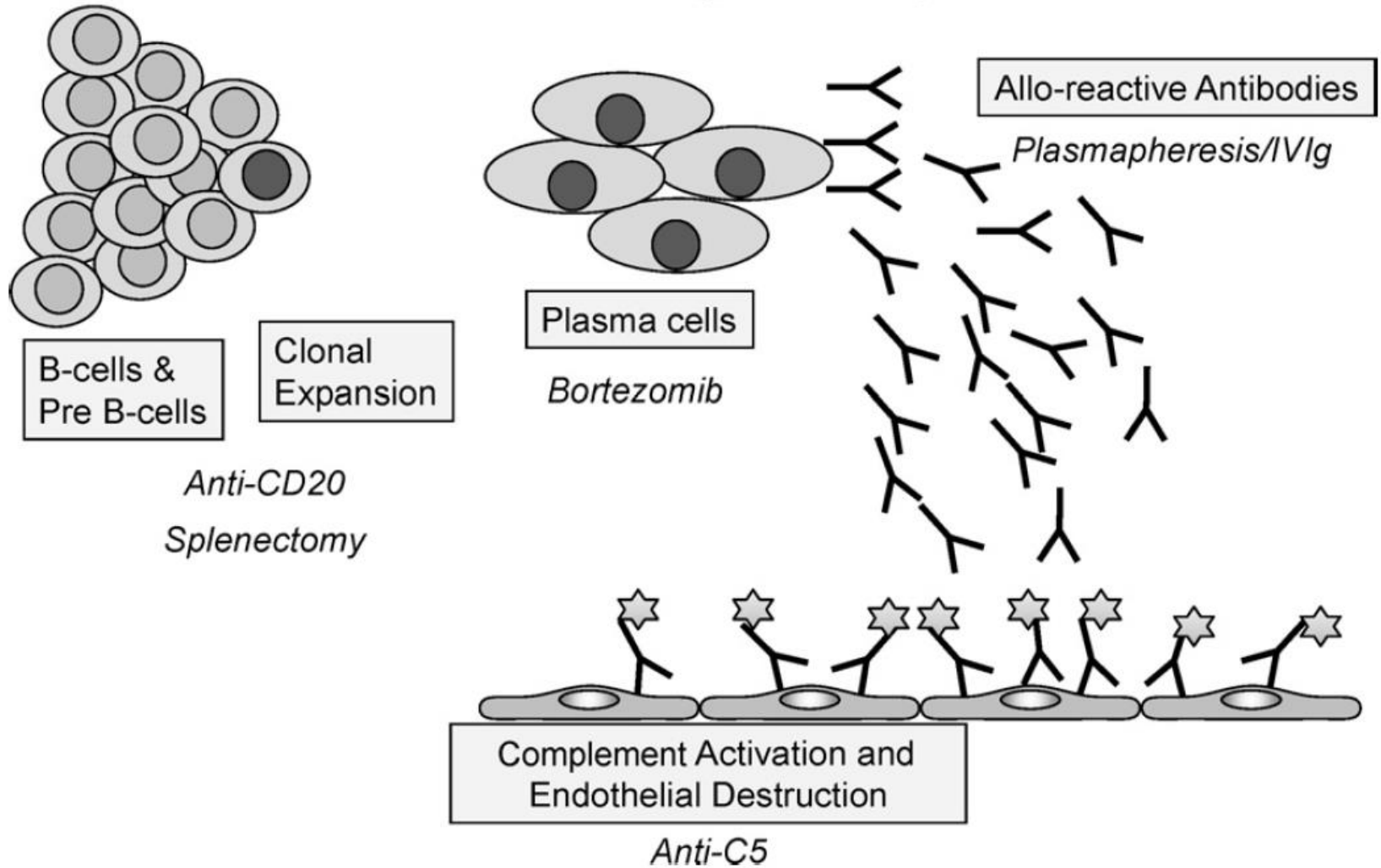
# Princip x MAP (Luminex) metodiky



- HLA antigeny jsou navázány na polystyrenových kuličkách
- Červený laser excituje barvivo v kuličce, identifikace konkrétní kuličky
- Zelený laser excituje phycoerythrin na detekční protilátce

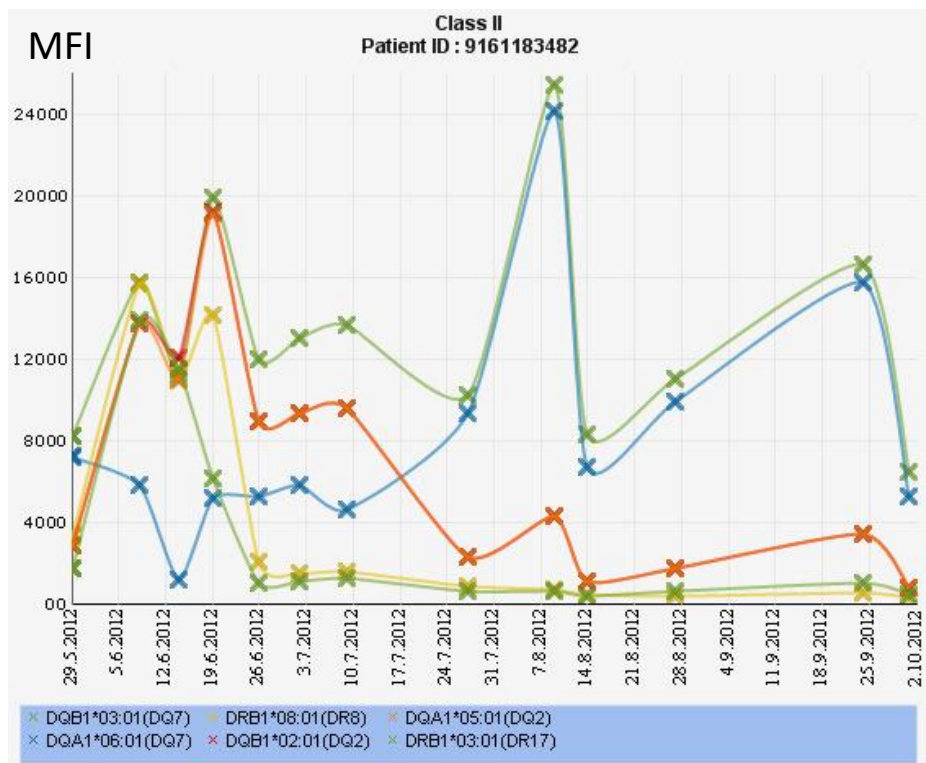
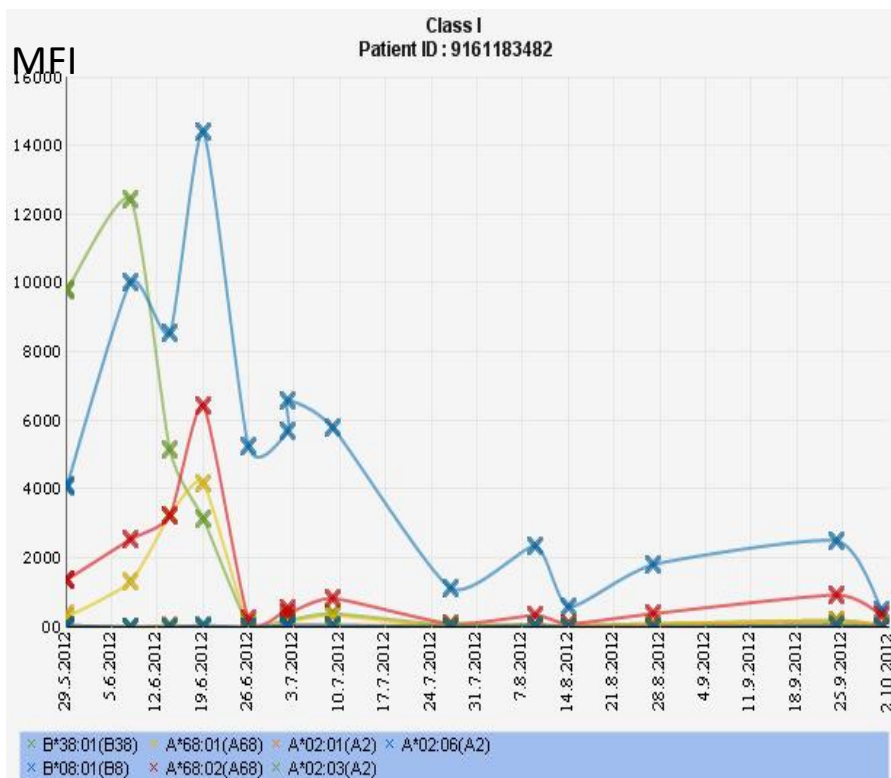


## Therapeutic Approaches For Crossing Antibody Barriers to Solid Organ Transplantation



# Změny donor specifických protilátek během léčby závažné humorální rejekce

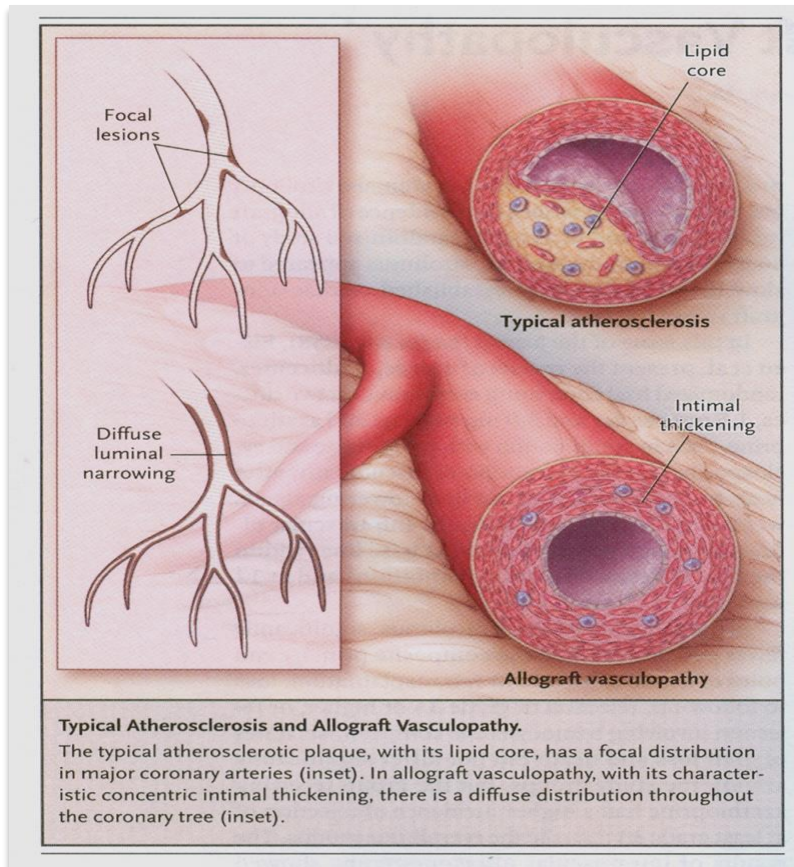
## Pacientka K.H., 21 let, VVS



Normální hodnota MFI (mean fluorescent intensity) pro DSA I. třídy je 1000, pro DSA II. třídy je 2000.

# Koronární nemoc štěpu (KNŠ)

Kombinace chronické rejekce a akcelerované aterosklerózy.



## Diagnostika:

- selektivní koronarografie
- intravaskulární UZ vyšetření (IVUS)

## Primární prevence

- statiny

## Sekundární prevence

- m-TOR inhibitory (everolimus)

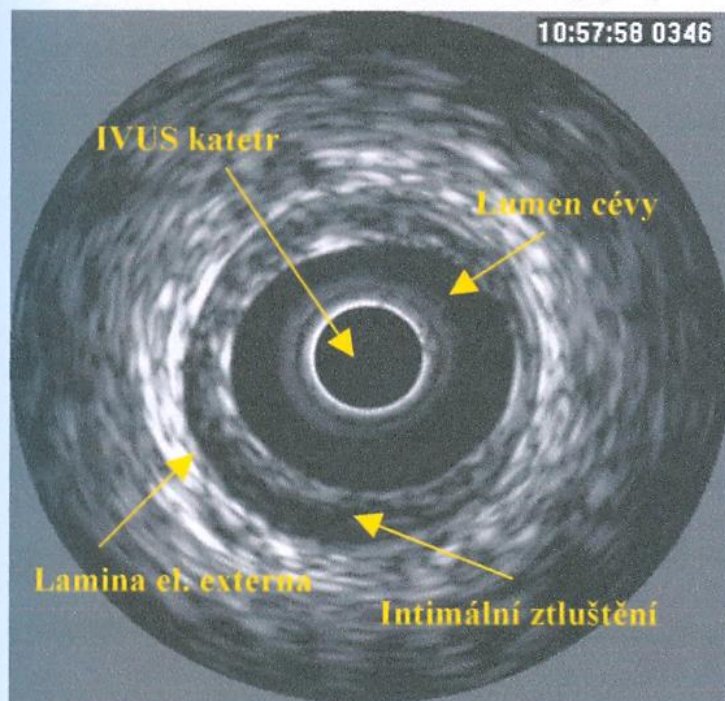
## Léčba

- PCI, CABG (vyjímečně)
- retransplantace



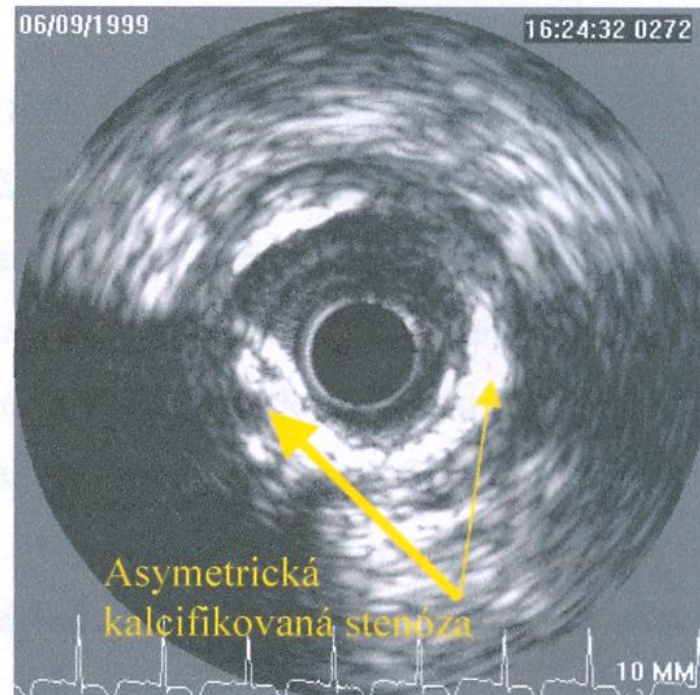
# Ultrazvukový obraz koronární nemoci štěpu

Obr. č. 5 – Typický obraz KNSŠ v IVUS obraze



Oddělení invazivní kardiologie Kliniky kardiologie IKEM

Obr. č. 6- Obraz asymetrické, kalcifikované léze věnčité tepny srdečního štěpu

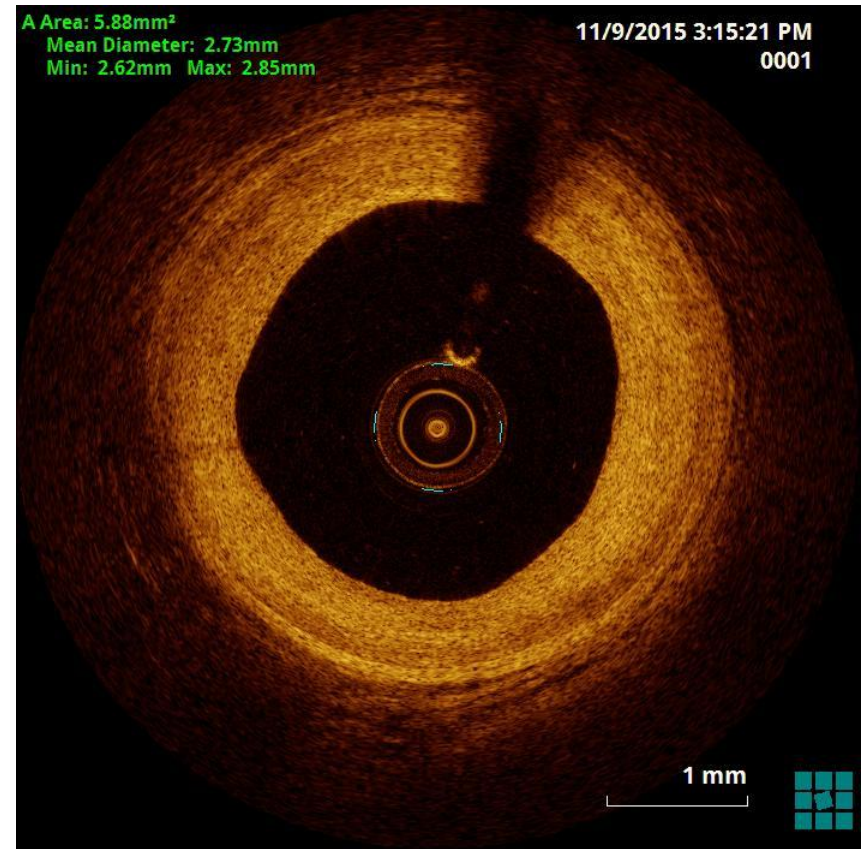
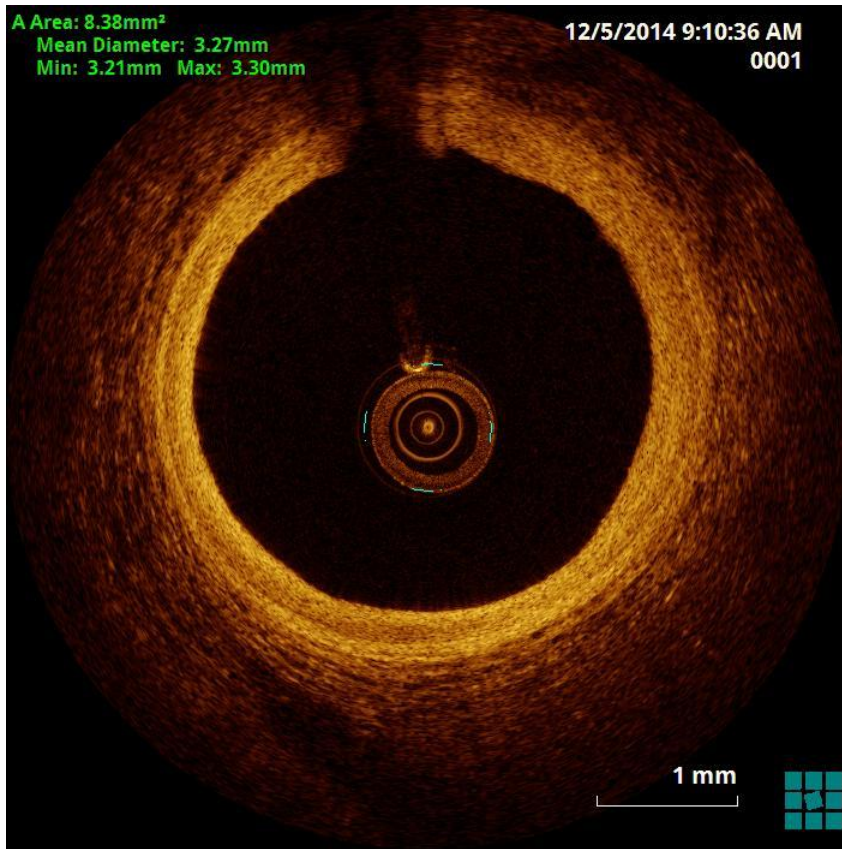


Oddělení invazivní kardiologie Kliniky kardiologie IKEM

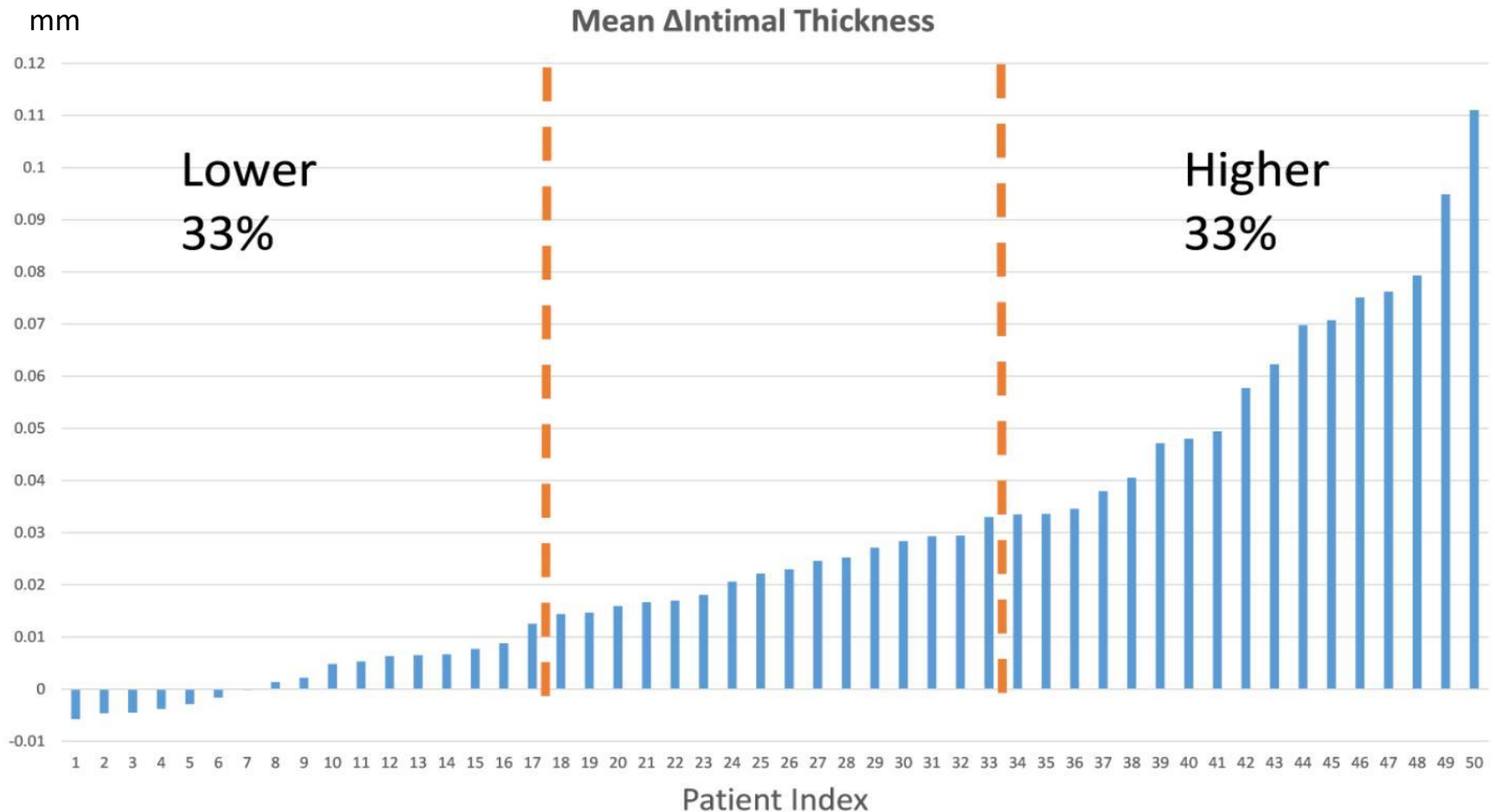


# Optická koherentní tomografie

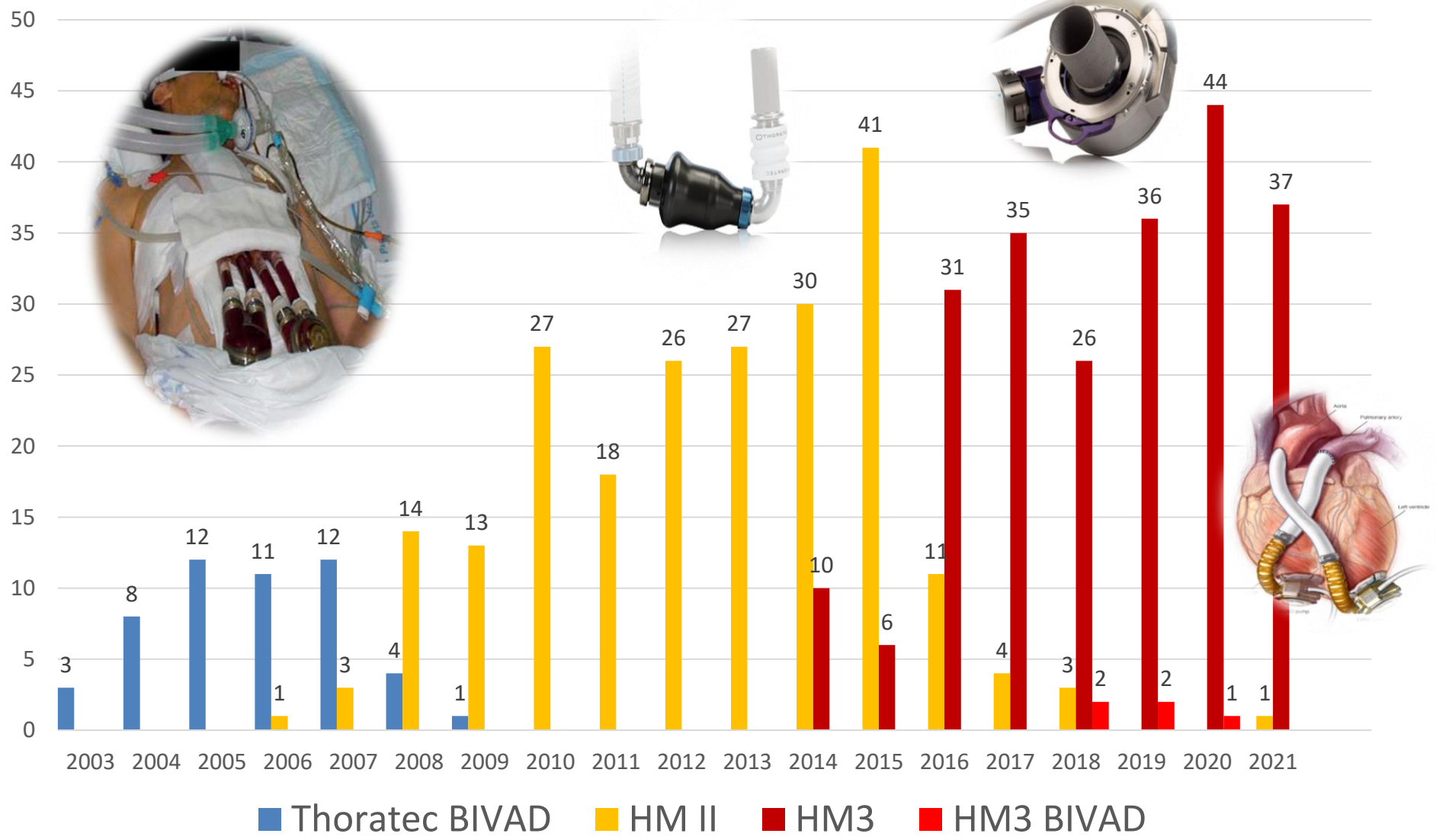
Rychlá progresse neointimální proliferace



# Progrese neointimální proliferace během prvního roku po transplantaci srdce.



# Dlouhodobé mechanické podpory srdce

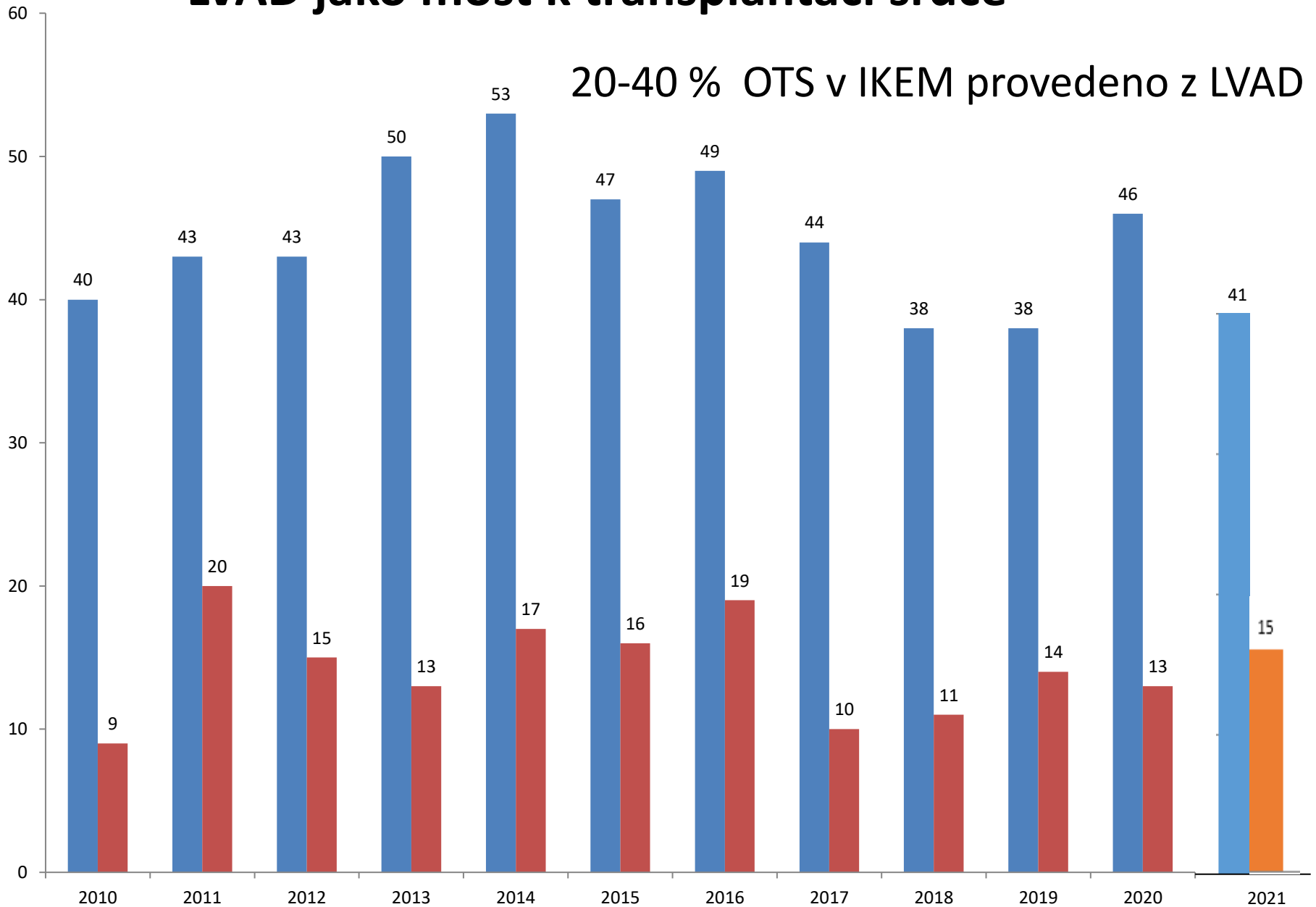


## **Přínos dlouhodobých mechanických podpor oběhu v programu transplantace srdce:**

- Snížení úmrtnosti na čekací listině
- Rozšíření indikací k transplantaci srdce

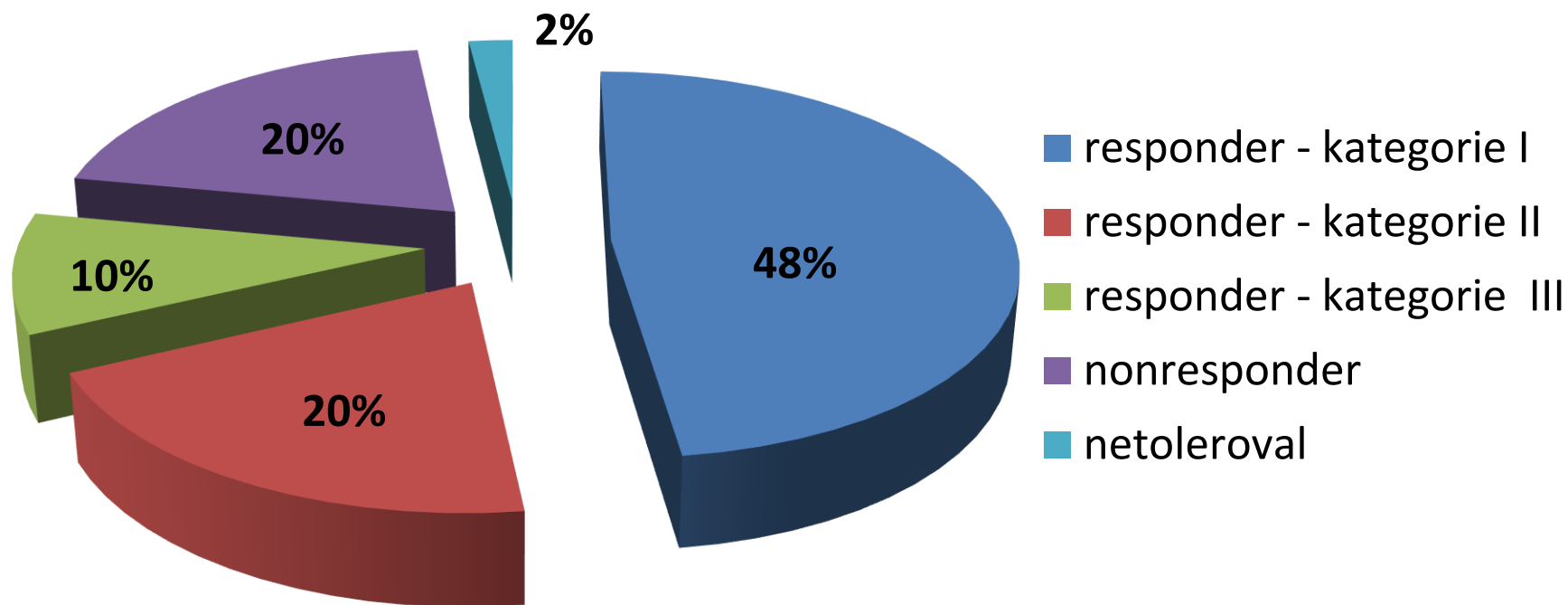
# LVAD jako most k transplantaci srdce

20-40 % OTS v IKEM provedeno z LVAD



# Efekt sildenafilu

85 pacientů s pokročilým srdečním selháním a plicní hypertenzí



Kategorie I: klinické zlepšení a normalizace tlaků v malém oběhu

Kategorie II: klinické zlepšení, přetrvávání reverzibilní plicní hypertenze

Kategorie III: dočasný efekt, nutnost zavedení MSP

## Kazuistika:

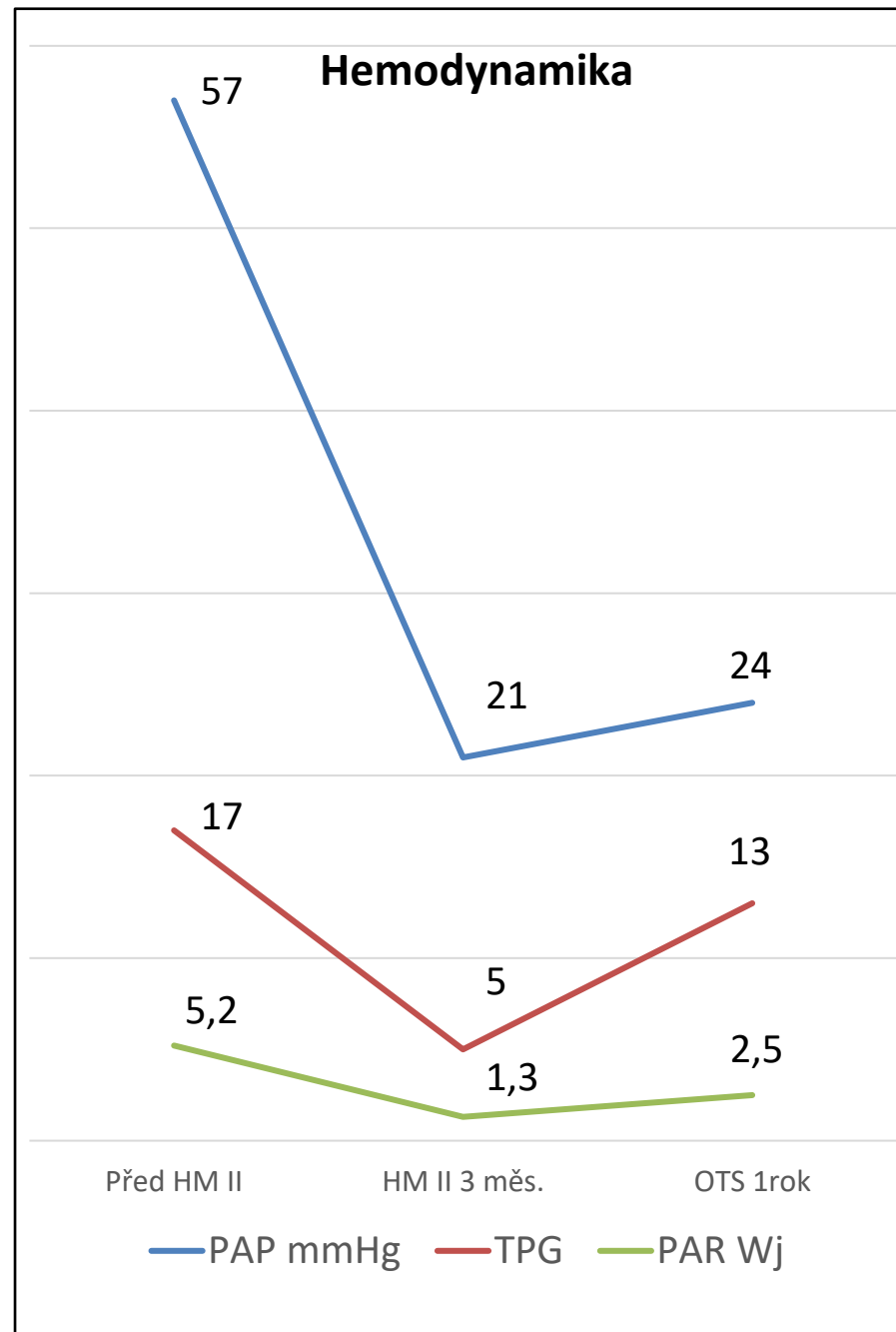
### Transplantace srdce u pacienta se závažnou refrakterní plicní hypertenzí

Pacient muž MK \*1952  
Dg. : ischemická KMP

**23.2.2011 implantace HM II**  
(kontraindikace OTS pro závažnou PH)

**27.6.2014 OTS**

*24.1.2021 úmrtí na respirační selhání při TU plic (od r. 2016)*





# Xenotransplantace

## Bariéry xenotransplantace

1/ imunitní odpověď na cizí antigeny => **rejekce štěpu**

2/ rozdíly v koagulačním systému

=> **trombotická mikroangiopatie**

=> **konsumpční koagulopatie**

3/ rozdílný komplement

=> **oddálená dysfunkce štěpu**

4/ infekční rizika => **zoonózy**

# Xenotransplantace

## Genetické modifikace

Odstranění:

3 povrchových karbohydrátových antigenů  
 genu receptoru pro růstový hormon  
 endogenních retrovirů (PERV)

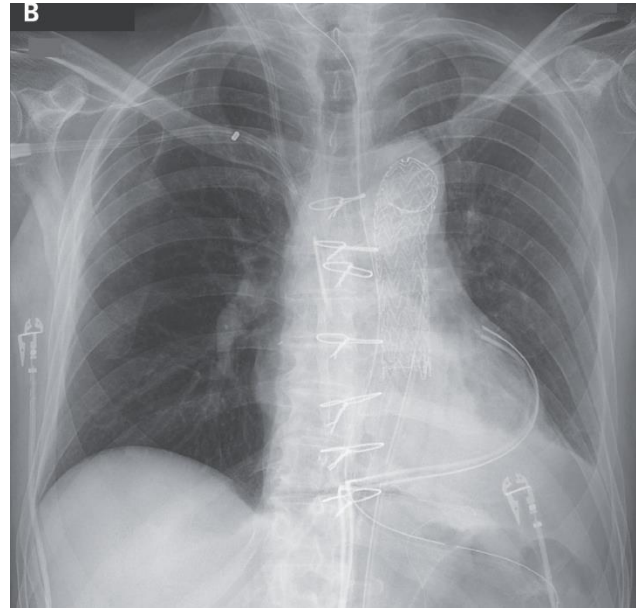
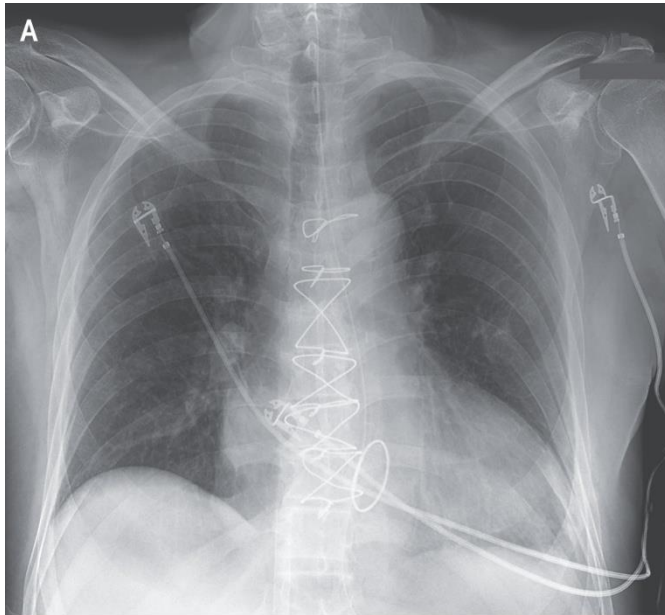
Vložení („humanizace“):

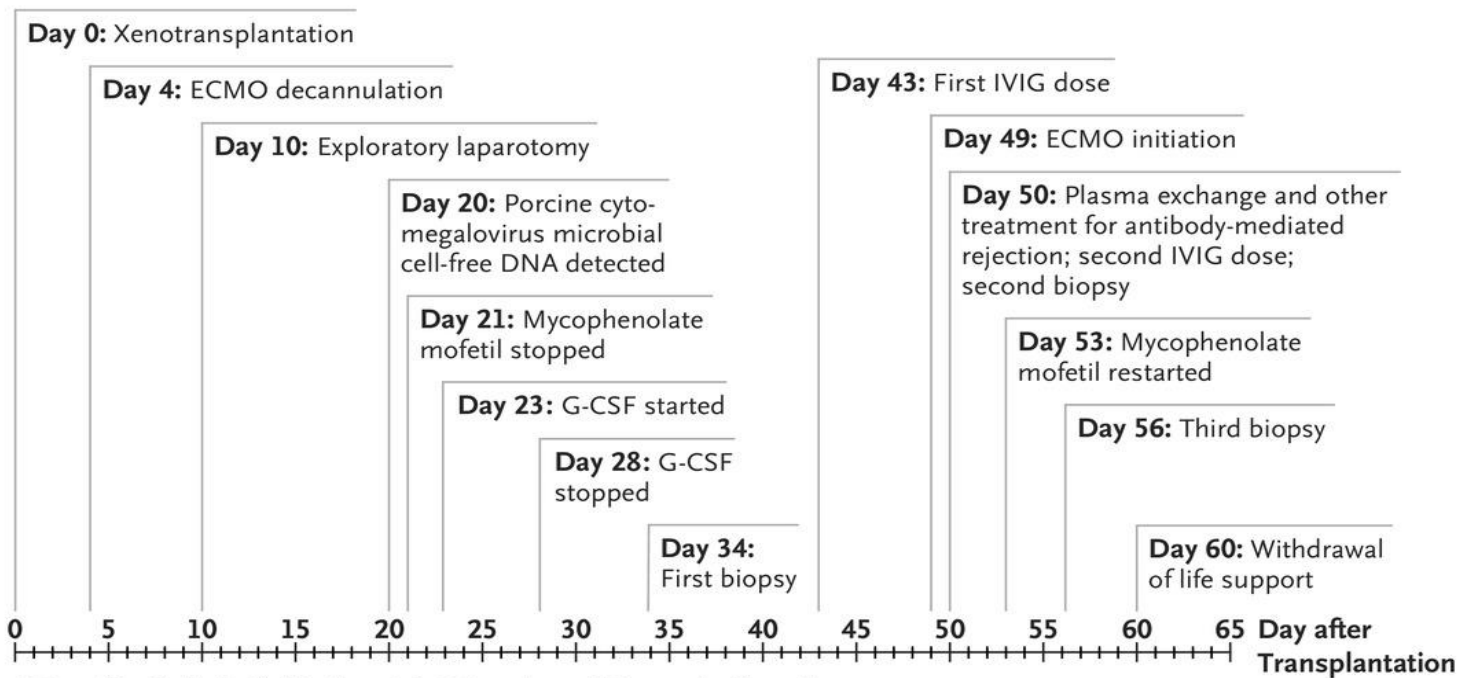
2 lidských genů regulace komplementu  
2 lidských genů koagulační kaskády  
2 genů imunomodulace

## Kazuistika:

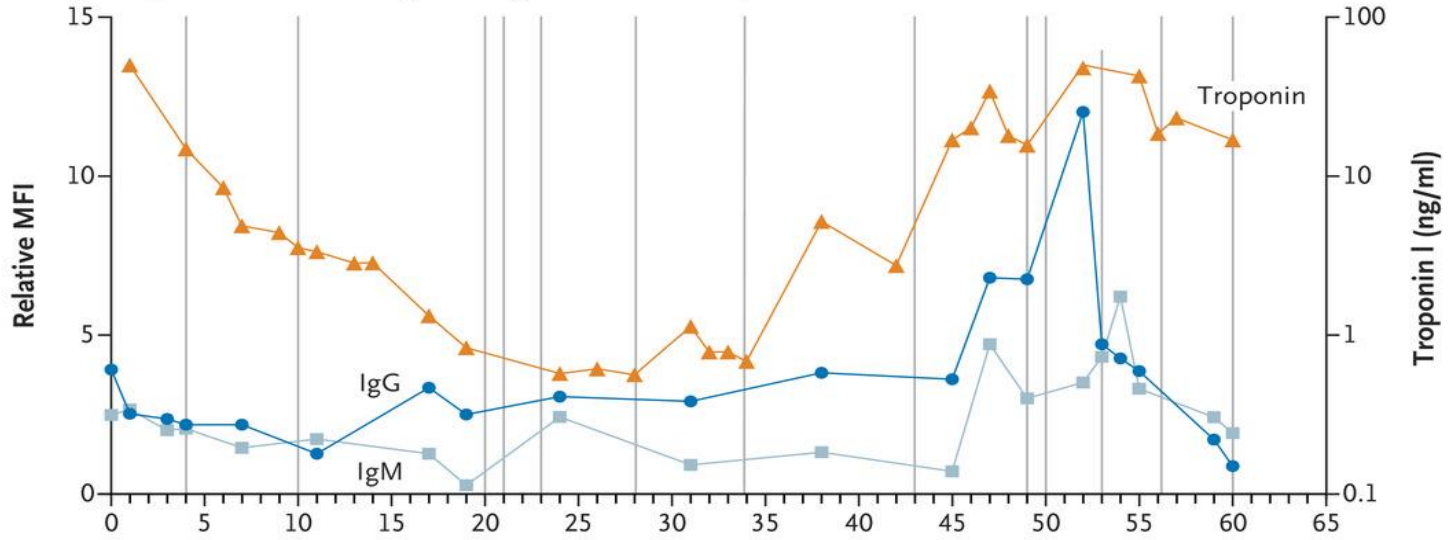
### **První (krátkodobě) úspěšná xenotransplantace srdce u člověka 7.1.2022**

Muž, 57let s terminálním neischemickým srdečním selháním (ECMO) odmítnut čtyřmi transplantačními centry centry k allotransplantaci srdce i k implantaci dlouhodobé LVAD pro noncompliance.



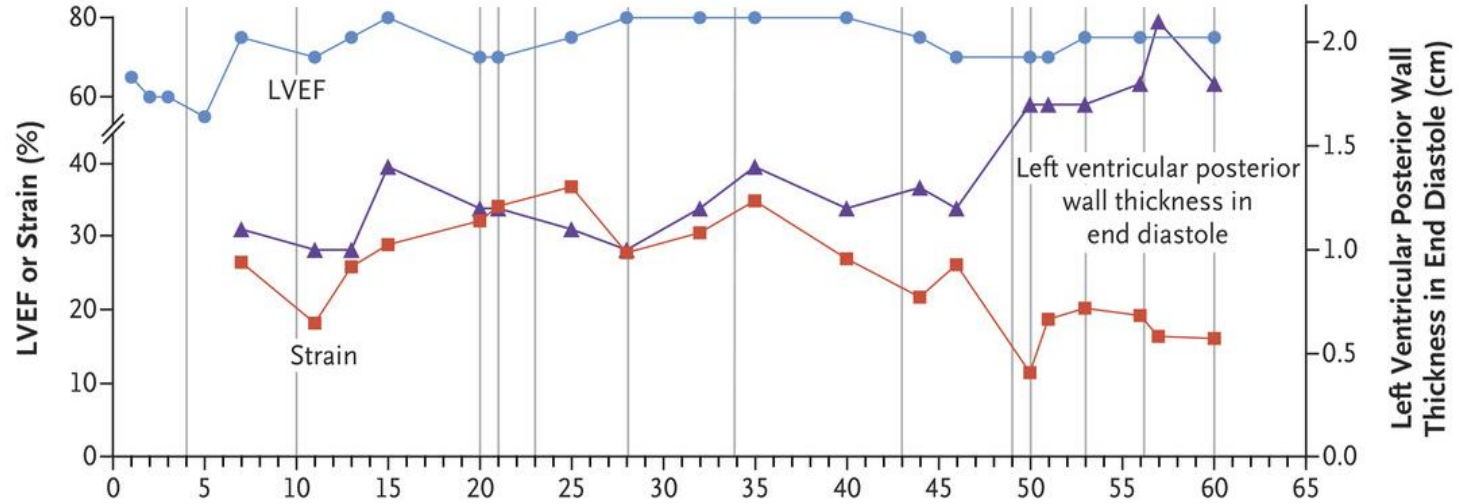


**A Xenograft-Specific Endothelial IgM and IgG Levels and Troponin I Levels**

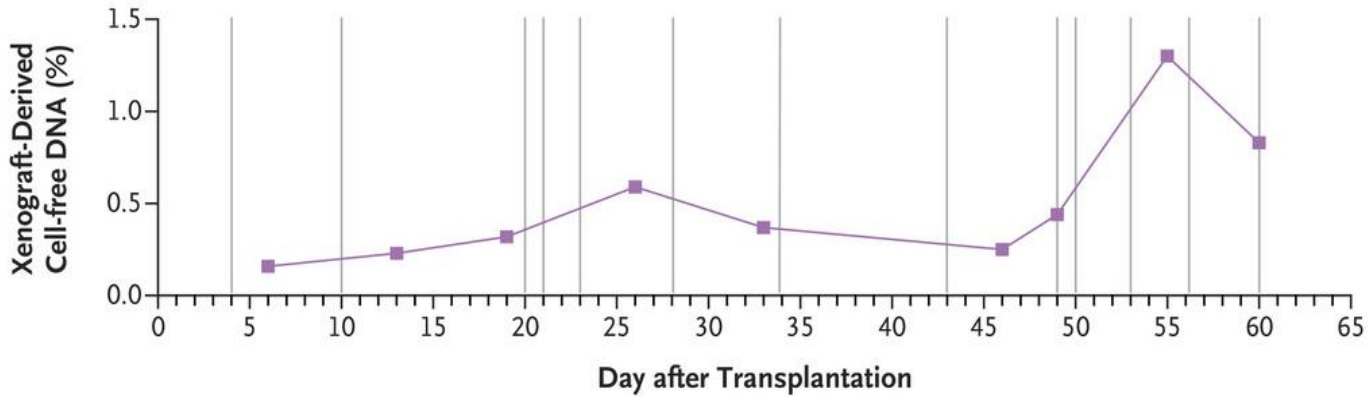


0 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 Day after Transplantation

**B Transthoracic Echocardiographic Measurements**



**C Xenograft-Derived Cell-free DNA**



**Děkuji za pozornost**