

25 years of heart transplantation in children in Slovakia – retrospective analysis of group

25 rokov transplantácie srdca u detí na Slovensku – retrospektívna analýza súboru

Lajmon M^{1,2}, Záhorec M¹

¹*Detské kardiocentrum, NÚSCH, a. s., Bratislava, Slovenská republika*

Lajmon M, Záhorec M. 25 years of heart transplantation in children in Slovakia – retrospective analysis of group. Cardiology Lett. 2023;32(3):175–184

Abstract. *Aim:* To evaluate the results of pediatric orthotopic heart transplantations (HTx), performed in the Pediatric Cardiac Center, National Institute of Cardiovascular Diseases (PCC NICD). *Methods:* Retrospective analysis of patients who underwent HTx at PCC NICD from 1998 to 2022; the nature of the study was descriptive. Recipient peri-transplantation characteristics, long-term and early morbidity and mortality were analyzed.

Results: In almost 25 years, 19 HTx were performed at PCC NICD, with a patient's median age of 4.25 years (0.2–19.5) at the time of HTx. The preoperative diagnoses were cardiomyopathy (CMP) (n = 13) and congenital heart disease (CHD) (n = 6). Six patients were on mechanical circulatory support as a bridge to HTx: a fully implantable left ventricular assist device was used in one patient. Blood group AB0 compatible transplantations were performed in all patients; neither retransplantation nor HTx in a patient with univentricular circulation was performed. Overall survival at 5 years was 74%, median follow-up was 1226 days (19–8248). A trend towards higher survival in patients with CMP compared to patients with CHD was observed. Early in-hospital mortality was recorded in 2 patients, late mortality was recorded in 5 patients. Causes of late mortality were acute graft rejection (n = 2), sudden cardiac death (n = 1), chronic renal failure (n = 1), and post-transplant lymphoproliferative disease (n = 1).

Conclusions: HTx is an integral part of the complex care of a pediatric patient in the terminal stage of heart failure. Patients after HTx require advanced medical care. For CMP patients transplanted at PCC NICD, survival is comparable to previously published studies. With the development of modern treatment approaches, long-term outcomes for these patients are improving. Fig. 3, Tab. 1, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Key words: heart transplantation – pediatrics – congenital heart defects – cardiomyopathy

Lajmon M, Záhorec M. 25 rokov transplantácie srdca u detí na Slovensku – retrospektívna analýza súboru. Cardiology Lett. 2023;32(3):175–184

Z ¹Detského kardiocentra, NÚSCH, a. s., Bratislava a ²Kliniky detskej kardiológie LF UK a DKC, Bratislava, Slovenská republika
Do redakcie došlo dňa 18. apríla 2023; prijaté dňa 5. júna 2023

Adresa pre korešpondenciu: MUDr. Miloš Lajmon, Kardiologické oddelenie, Detské kardiocentrum, NÚSCH, a. s., Pod Kráskou hôrkou 1, 833 48 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: milos.lajmon@nusch.sk

Abstrakt. Ciele: Zhodnotenie výsledkov detských pacientov po ortotopickej transplantácii srdca (OTS), ktoré boli realizované v Detskom kardiocentre Národného ústavu srdcových a cievnych chorôb, a. s. (DKC NÚSCH, a. s.).

Metódy: Retrospektívna analýza súboru pacientov, ktorí podstúpili OTS v DKC NÚSCH v období rokov 1998 – 2022, charakter štúdie bol deskriptívny. Boli analyzované peritransplantačné charakteristiky príjemcu, dlhodobá a včasná morbidita a mortalita.

Výsledky: V priebehu takmer 25 rokov sa v DKC NÚSCH uskutočnila OTS u 19 pacientov s mediánom veku 4,25 roka (0,2 – 19,5) v čase OTS. Základnými diagnózami boli kardiomyopatia (KMP) (n = 13) a vrodené chyby srdca (VCHS) (n = 6). Mechanická podpora srdca, ako premostenie k OTS, sa uskutočnila u šiestich pacientov, u jednej pacientky sa použila plne implantovateľná mechanická podpora ľavej komory. Všetky OTS boli kompatibilné v AB0 systéme, nebola realizovaná retransplantácia ani OTS u pacienta s jednokomorovou cirkuláciou. Súhrnné päťročné prežívanie bez ohľadu na diagnózu bolo 74 %, medián doby sledovania bol 1 226 dní (19 – 8 248). Bol pozorovaný trend k vyššiemu preživaniu u pacientov s KMP oproti pacientom s VCHS. Včasná hospitalizačná mortalita bola zaznamenaná u dvoch pacientov, neskorá mortalita u piatich pacientov. Príčinami neskej mortality boli akútna rejekcia štepu (n = 2), náhla srdcová smrť (n = 1), chronické renálne zlyhanie (n = 1) a potransplantačné lymfoproliferatívne ochorenie (n = 1).

Záver: OTS je neoddeliteľnou súčasťou komplexnej starostlivosti o detského pacienta v terminálnom štádiu srdcového zlyhávania. Pacienti po OTS vyžadujú vysoko špecializovanú starostlivosť. U pacientov s KMP po OTS v DKC NÚSCH je prežívanie porovnateľné s publikovanými štúdiami. S rozvojom moderných liečebných prístupov sa u týchto pacientov zlepšujú dlhodobé výsledky. Obr. 3, Tab. 1, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: transplantácia srdca – pediatria – vrodené chyby srdca – kardiomyopatia

Ortotopická transplantácia srdca (OTS) je vo vyspelých krajinách nezastupiteľnou súčasťou liečby u detských pacientov s terminálnym štádiom zlyhávania srdca spôsobeným vrodeným alebo získaným ochorením srdca, kde súčasne nie je dostupná iná účinnejšia liečba (1). Prvá OTS u detského pacienta sa uskutočnila v roku 1968 v New Yorku u 17-dňového pacienta s Ebsteinovou anomáliou už tri dni po prvej ľudskej OTS v Kapskom meste (2). Na Slovensku sa prvá úspešná OTS realizovala v marci 1998 u dospelého pacienta s koronárnou chorobou (3). Od prvej úspešnej OTS u dieťaťa, ktorá sa uskutočnila 9. 9. 1998 u 16-ročnej pacientky s dilatálnou kardiomyopatiou (DKMP), ubehlo takmer štvrtstoročie. Odvtedy došlo k zásadnému pokroku v chirurgických technikách, imunosupresívnej liečbe, v skorej pooperačnej a dlhodobej starostlivosti, čo viedlo k zlepšeniu prežívania pacientov (1, 4).

Indikácie a kontraindikácie

Najčastejšou indikáciou pre OTS u detí do jedného roka sú komplexné vrodené chyby srdca (VCHS), u star-

ších detí sú to kardiomyopatie (KMP), najmä DKMP. Zriedkavo môže byť indikáciou arytmia nereagujúca na liečbu alebo neoperovateľný tumor (1). Absolútnymi kontraindikáciami sú ireverzibilné zlyhanie iného orgánu, ireverzibilne zvýšená pľúcna vaskulárna rezistencia, hypoplázia pľúcnych ciev, aktívna systémová infekcia, nekontrolované onkologické ochorenie, závažná prematurita alebo hypotrofia novorodenca, abúzy, či nedostatočné sociálne zázemie. Známe sú tiež viaceré relatívne kontraindikácie, ktoré vyžadujú individuálny prístup (1, 5).

Špecifické skupiny pacientov

Aj v súčasnosti patria k rizikovým kandidátom pacienti s jednokomorovou (tzv. fontanovskou) cirkuláciou, u ktorých býva perioperačný manažment komplikovanejší a včasná mortalita vyššia (6). Rizikovou skupinou sú tiež senzibilizovaní pacienti, t. j. pacienti so zvýšeným množstvom cirkulujúcich anti-HLA protilátok v krvi. V tomto smere sú ohrození najmä kandidáti s VCHS po opakovaných chirurgických zákrokoch, implantova-

ných homo- a xenograftoch a transfúziách. Špecifikom detského veku (najmä do jedného roku života) je možnosť OTS inkompatibilnej v ABO systéme, čo je možné vďaka nezrelosti imunitného systému. Táto skutočnosť napomáha skrátiť dobu na čakacej listine u niektorých detských pacientov (5).

Morbidita a mortalita

Súhrnná pravdepodobnosť päťročného prežívania pacientov po OTS je podľa Medzinárodnej spoločnosti pre transplantáciu srdca a pľúc (International Society for Heart and Lung Transplantation, ISHLT) približne 75 %, pravdepodobnosť 10-ročného prežívania približne 62 %, pričom lepšie dlhodobé výsledky majú pacienti, ktorí mali v čase OTS menej ako jeden rok a pacienti s KMP v porovnaní s pacientmi s VCHS (4, 7).

Napriek pokrokom v imunosupresívnej liečbe a diagnostike je stále jednou z obávaných komplikácií po OTS **akútna rejekcia štep**. Najrizikovejšie je obdobie prvého roku po OTS, pričom rejekcia štepu vyžadujúca zmenu liečby v tomto období dokázateľne zhoršuje dlhodobé prežívanie. Cieľom je zachytiť rejekciu v skorom štádiu, preto je dôležitý pravidelný monitoring (zmena klinického stavu, EKG a echokardiografické zmeny, vzostup kardiálnych enzýmov alebo donor-spezifických protilátok). Zlatým štandardom v diagnostike je endomyokardiálna biopsia (EMB), ktorá sa vykonáva v pravidelných intervaloch, pričom frekvencia sa významne odlišuje medzi jednotlivými centrami. Liečba rejekcie sa zakladá na intenzifikácii imunosupresívnej liečby (1, 5, 7).

Najčastejšou príčinou úmrtia viac ako tri roky po OTS je **vaskulopatia štepu** (cardiac allograft vasculopathy, CAV) (4). CAV je charakterizovaná progresívnou proliferáciou intimy, čo spôsobuje difúzne zúženia koronárnych artérií. Vzhľadom na denervované darcovské srdce nie sú typické príznaky ischémie myokardu zvyčajne prítomné. CAV ohrozuje pacienta náhlou srdcovou smrťou alebo zlyhaním štepu, preto je snaha o predklinický záchyt. Zlatým štandardom v diagnostike je koronarografia. Možnosť intervencie na stenotických miestach je osobitne v detskom veku veľmi limitovaná a aj vzhľadom na difúzny charakter postihnutia ciev je často jedinou terapeutickou možnosťou retransplantácia srdca (7, 8).

Vzhľadom na potrebu celoživotnej imunosupresie sú pacienti po OTS náchylnejší na **infekcie** bežnými, ale aj oportúnnymi patogénmi. Obávanou je infekcia cytomegalovírusom (CMV), pričom pacienti sú ohrození nielen samotnou akútnou infekciou, ale sú tiež vo zvýšenom riziku rozvoja CAV a akútnej rejekcie (5, 7). Pacienti s vysokou vírusovou náložou Epstein-Barrovej vírusu sú ohrození rozvojom potransplantačného lymfoproliferatívneho ochorenia (posttransplant lymphoproliferative disorder, PTLD). PTLD sa prejavuje lymfadenopatiou, zmenami v krvnom obraze, úbytkom na hmotnosti a hnačkami. V liečbe sa využívajú monoklonálne protilátky a redukcia imunosupresívnej liečby, čo zvyšuje riziko akútnej rejekcie (5, 9).

Častou dlhodobou komplikáciou po OTS je novovzniknutá **artériová hypertenzia (AH)**. Etiológia je multifaktoriálna, významnú úlohu má imunosupresívna liečba, najmä kalcineurínové inhibítory (calcineurin inhibitors, CNI) a kortikosteroidy, ale tiež zmeny v tekutinovej homeostáze organizmu. Jednorazové meranie krvného tlaku počas ambulantného sledovania môže byť nedostatočné pre záchyt AH, preto by diagnóza mala byť stanovená na základe 24-hodinového ambulantného monitorovania krvného tlaku. Liečba sa zakladá na úprave životosprávy a chronickej medikamentóznej terapii. Neliečená AH zvyšuje riziko renálneho zlyhania a CAV (10, 11).

Ciele práce

Retrospektívne zhodnotenie krátkodobých a dlhodobých výsledkov všetkých pacientov, ktorí podstúpili OTS v Detskom kardiocentre Národného ústavu srdcových a cievnych chorôb, a. s. (DKC NÚSCH) a analýza mortality, včasných a dlhodobých komplikácií.

Metodika

Charakter štúdie bol deskriptívny. Bola realizovaná retrospektívna analýza súboru pacientov, ktorí podstúpili OTS v DKC NÚSCH od roku 1998 do roku 2022 (n = 19) (**tabuľka 1**). Zber údajov sa získaval retrospektívnym rozborom lekárskeho správ pacientov.

V analyzovanom súbore sa hodnotil výskyt dlhodobých komplikácií, celkové prežívanie, prežívanie

v závislosti od typu základnej diagnózy. Kontinuálne premenné boli vyjadrené ako medián a rozsah, kategorické premenné ako percentá. Čísla boli zaokrúhlené na 0 desatinných miest. Na štatistickú analýzu sa použil Microsoft Office Excel (Microsoft Excel, Baton Rouge, LA, USA) a štatistický program JMP 17 (SAS Institute, Inc., Cary, SC, USA). Na vyjadrenie celkového prežívania pacientov sa použila Kaplanova-Meierova krivka. Štúdia je v súlade s Helsinskou deklaráciou.

Výsledky

Skupinu pacientov po OTS tvorilo 11 chlapcov (58 %) a osem dievčat (42 %). Medián veku v čase OTS bol 4,25 roka (0,2 – 19,5), menej ako jeden rok malo v čase OTS päť pacientov (26 %). Medián doby na čakacej listine bol 38 dní (1 – 604). Údaje o dĺžke doby na čakacej listine u pacientov, ktorí boli z rôznych dôvodov vyradení z čakacej listiny, nie sú k dispozícii. Mechanickú podporu v čase OTS si vyžadovalo šesť pacientov (32 %) – päť pacientov (26 %) malo dlhodobý mechanický podporný systém (ventricular assist device, VAD), z toho jedna pacientka mala plne implantovateľný VAD – Heartmate 3 (St. Jude Medical Inc., St. Paul, MN, USA). Jeden pacient si (5 %) vyžadoval v čase OTS mimotelovú membránovú oxygenáciu (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO). Priemerný počet OTS v DKC NÚSCH je menej ako jedna OTS za rok, v posledných štyroch rokoch je prítomný mierny nárast (**obrázok 1**).

Najčastejšou základnou diagnózou bola KMP (n = 13, 68 %), VCHS bola indikáciou k OTS u šiestich pacientov (32 %). Medián doby sledovania po OTS je 1 226 dní (19 – 8 248). Súhrnné päťročné prežívanie bolo 74 % (**obrázok 2**). U pacientov s KMP sa prejavil trend k vyššiemu prežívaniu, ale vzhľadom na malú vzorku pacientov nie je možné hodnotiť mortalitu v tejto podskupine ako významne nižšiu (**obrázok 3**). Z 19 pacientov exitovalo spolu sedem pacientov (37 %), včasná hospitalizačná mortalita bola zaznamenaná u dvoch pacientov. V jednom prípade bolo príčinou úmrtia multiorgánové zlyhanie v spojení so sepsou a masívnym chylotoraxom, v druhom prípade masívne krvácanie do horných dýchacích ciest pri multiorgánovom zlyhaní. Príčiny neskorkej mortality (n = 5) boli akútna rejekcia štep (n = 2), PTLD (n =

1), náhla srdcová smrť (n = 1) a chronické renálne zlyhanie (n = 1).

Morbidita

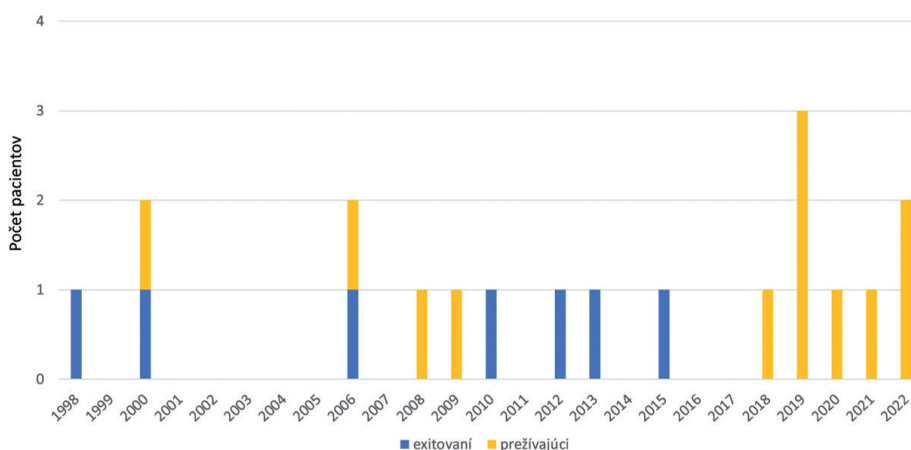
Starší dlhodobý imunosupresívny režim v Protokole transplantácie srdca u detí DKC NÚSCH, a. s. (ďalej len OTS protokol DKC NÚSCH) zahŕňal kortikosteroidy

Tabuľka 1 Charakteristika súboru a výsledky

Celkový počet pacientov	19 (100)
Pohlavie (mužské)	11 (58)
Základná diagnóza	
KMP ¹	13 (68)
VCHS ²	6 (32)
Potreba mechanickej podpory	6 (32)
ECMO ³	1 (5)
VAD ⁴	5 (26)
Mortalita	7 (37)
Včasná hospitalizačná	2 (11)
Neskorá	5 (26)
Akútna rejekcia štep	2 (11)
PTLD ⁵	1 (5)
Náhla srdcová smrť	1 (5)
Chronické renálne zlyhanie	1 (5)
Morbidita	
Starší imunosupresívny režim	9 (47)
Akútna rejekcia v prvom roku po OTS ⁶	7 (78*)
Modernejší imunosupresívny režim	10 (53)
Akútna rejekcia v prvom roku po OTS	1 (10*)
Vaskulopatia štep	0
Infekcia vyžadujúca hospitalizáciu	9 (47)
Akútna CMV ⁷ infekcia	0
CMV virémia/zmena CMV IgG statusu	8 (42)
PTLD	1 (5)
Artérová hypertenzia	14 (74)
Kombinovaná terapia	10 (71*)
Chronická renálna dysfunkcia	7 (37)
Renálne zlyhanie	2 (11)
Porucha lipidového profilu	9 (47)
Liečba hypolipidemikami	5 (56*)
Dysfunkcia štep	0
Poruchy rytmu	0

¹KMP – kardiomyopatia, ²VCHS – vrodená chyba srdca, ³ECMO (extracorporeal membrane oxygenation) – mimotelová membránová oxygenácia, ⁴VAD (ventricular assist device) – dlhodobý mechanický podporný systém, ⁵PTLD (post-transplant lymphoproliferative disorder) – potransplantačné lymfoproliferatívne ochorenie, ⁶OTS – ortotopická transplantácia srdca, ⁷CMV – cytomegalovírus
* percentuálne zastúpenie v danej podskupine.

Hodnoty sú vyjadrené ako absolútny počet (%). Súčet percent z dôvodu zaokrúhľovania nemusí byť 100.



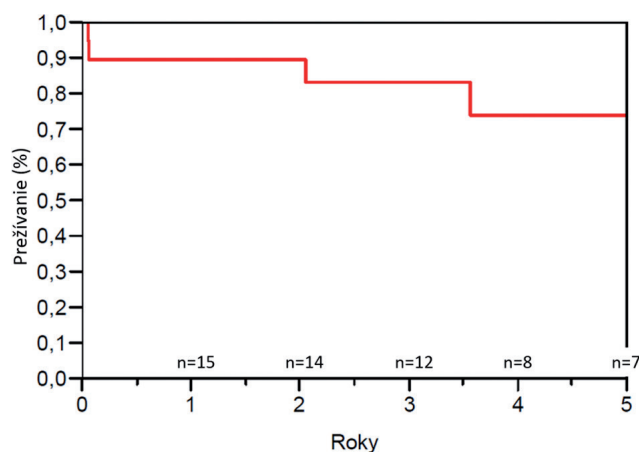
Obrázok 1 Celkový počet OTS v DKC NÚSCH v rokoch 1998 – 2022

v kombinácii s CNI (cyklosporín) a antimetabolitom (mykofenolát mofetil (MMF) alebo azatioprín). Tento režim sa použil u deviatich pacientov (47 %). Od roku 2013 dlhodobý imunosupresívny režim v OTS protokole DKC NÚSCH zahŕňa CNI (takrolimus) alebo mTOR inhibítor (sirolimus) v kombinácii s antimetabolitom (MMF alebo kyselina mykofenolová), bez použitia kortikosteroidov. Tento režim sa použil u 10 pacientov (53 %). Súčasťou OTS protokolu DKC NÚSCH je od roku 2013 aj intenzívna peritransplantačná imunosupresívna liečba, tzv. indukčná imunosupresívna liečba, ktorej súčasťou je antitymocytárny globulín (ATG) spolu s kortikosteroidom (metylprednizolón). Pri staršom imunosupresívnom režime sa **akútna rejekcia**

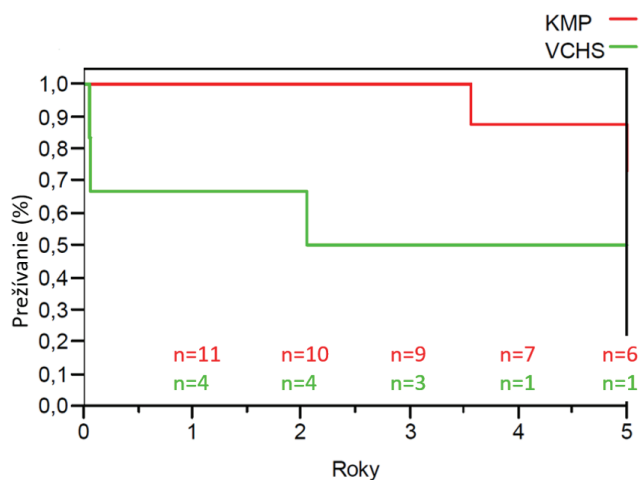
štetu, vyžadujúca zmenu liečby v prvom roku po OTS, vyskytla u 7 z 9 pacientov (78 % z danej podskupiny), pri modernejších preparátoch u jedného z 10 pacientov (10 % z danej podskupiny).

Vaskulopatia štetu (CAV) nebola v súbore DKC NÚSCH diagnostikovaná ani jednému pacientovi. **Porucha lipidového profilu** bola prítomná u 9 pacientov (47 %), päť pacientov (56 % z danej podskupiny) bolo liečených hypolipidemikami (statíny).

Zmena protilátkového **CMV** statusu (IgG pozitívita u predtým séronegatívneho pacienta) alebo významná CMV virémia (detekovateľný limit 100 kópií/ml v laboratóriách MEDIREX GROUP, Medirex a.s.) bola zaznamenaná u 8 pacientov (42 %), u dvoch pacientov



Obrázok 2 Kaplanova-Meierova krivka päťročného súhrnného prežívania



Obrázok 3 Kaplanova-Meierova krivka päťročného prežívania v závislosti od pôvodnej diagnózy

opakovane. Pacienti boli bez klinických známk akútnej CMV infekcie. Podľa OTS protokolu DKC NÚSCH sa šiestim pacientom pri záchyťte významnej CMV virémie podala profylaktická antivirotická liečba (valganciklovir/ganciklovir). EBV virémia viac ako 10 000 kópií/ml bola zachytená u šiestich pacientov (32 %), u jedného (17 % z danej podskupiny) sa rozvinulo PTLT. Zvyšní piati pacienti boli asymptomatickí. Inú infekciu, ktorá vyžadovala hospitalizáciu, prekonal 9 pacientov (47 %). Viacerí pacienti prekonal závažnú infekciu opakovane, spolu bolo zaznamenaných 15 infekcií na 19 OTS. V piatich prípadoch bola infekcia bakteriálneho pôvodu, v 10 vírusového pôvodu alebo sa pôvodca neidentifikoval.

Artérová hypertenzia (AH) vyžadujúca liečbu bola prítomná u 14 pacientov (74 %), z toho u jedného iba počas liečby PTLT. Najčastejšie používanou skupinou liekov v liečbe boli blokátory kalciového kanála (calcium channel blockers, CCB) (100 % z danej podskupiny), najmä amlodipín (93 % z danej podskupiny). Kombináciu antihypertenzných liečiv vyžadovalo 10 pacientov (71 % z danej podskupiny).

Chronická renálna dysfunkcia (definovaná ako hodnota kreatinínu nad normu pre danú vekovú kategóriu) bola zachytená u siedmich pacientov (37 %). Renálne zlyhanie vyžadujúce dlhodobú dialýzu sa vyskytlo u dvoch pacientov – u jedného bolo renálne zlyhanie príčinou úmrtia, druhý je aktuálne na dlhodobej eliminačnej liečbe v procese indikácie na transplantáciu obličky.

V dlhodobom sledovaní bola zachovaná systolická **funkcia štetu** u všetkých pacientov, nebola zaznamenaná významná ani stredne významná nedomykavosť chlopni. Dvaja pacienti (11 %) prekonal **tamponádu srdca** po EMB. U jednej pacientky (5 %) bola zaznamenaná významná **dilatácia koronárnych artérií**. Pacientka vyžadovala urgentnú OTS, preto sa akceptoval darca s vyššou hmotnosťou (+ 240 %). Dilatácia však progredovala ďalej neúmerne hmotnostnému rozdielu medzi darcom a príjemcom, preto sa u pacientky začalo s profylaktickou antikoagulačnou liečbou (warfarín). **Poruchy rytmu** v zmysle predsieňových alebo komorových arytmií sa nezistili u žiadneho pacienta. U jedného pacienta bola významná pretrvávajúca sínusová tachykardia úspešne liečená selektívnym inhibítorom srdcového pacemakerového I_f prúdu (ivabradín).

Diskusia

OTS u detí predstavujú približne 10 % z celkového počtu OTS vo svete, čo vo vyspelých krajinách znamená približne 2 – 3 detské OTS ročne na milión detí (4, 12). Od roku 1998, kedy sa uskutočnila prvá OTS, v DKC NÚSCH bolo vykonaných 18 OTS u pacientov mladších ako 19 rokov, výnimkou bola jedna pacientka, ktorá mala v čase OTS 19,5 roka a predtým bola dlhodobo sledovaná v DKC NÚSCH. DKC NÚSCH vykonáva OTS u detí ako jediné pracovisko na Slovensku, takže tieto čísla predstavujú v priemere menej ako jednu OTS na milión detí ročne (na Slovensku žije približne 1 milión obyvateľov do 19 rokov) (13). Vyššie počty z posledných štyroch rokov sú porovnateľné so svetovými centrami.

Najčastejšou primárnou diagnózou v súbore DKC NÚSCH bola DKMP, čo je zhodné s väčšinou krajín Európy. Situácia je odlišná v USA, kde bola pôvodná diagnóza VCHS vo viac ako 40 % prípadoch, čo je asociované s tým, že v USA až 30 % pacientov malo v čase OTS menej ako jeden rok (4, 7). Súhrnné päťročné prežívanie v súbore DKC NÚSCH je porovnateľné s publikovanými svetovými dátami. Dáta z ISHLT ukazujú, že pravdepodobnosť päťročného prežívania pacientov s dilatačnou KMP po OTS je významne lepšia v porovnaní s pacientmi s VCHS, no v 10-ročnom sledovaní bol rozdiel minimálny (8). Päťročné prežívanie pacientov s KMP po OTS v súbore DKC NÚSCH bolo porovnateľné s týmito údajmi, významný rozdiel sa pozoruje v skupine pacientov s VCHS, kde v súbore DKC NÚSCH bolo najdlhšie prežívanie sedem rokov a sedem mesiacov.

Pacienti s jednokomorovou anatómiou boli v minulosti častými kandidátmi na OTS už v novorodeneckom alebo dojčenskom veku. Vďaka pokroku v paliatívnom manažmente pacientov s fontanovskou cirkuláciou je OTS spravidla vyhradená pre pacientov so zlyhanou systémovou komorou alebo so závažnými dlhodobými komplikáciami fontanovskej cirkulácie, kde môže OTS viesť k úplnému vymiznutiu príznakov (5). V DKC NÚSCH nebola doposiaľ realizovaná OTS u pacienta s fontanovskou cirkuláciou u významne senzibilizovaného pacienta, ani retransplantácia či OTS inkompatibilná v ABO systéme.

S rastúcim počtom detských kandidátov na OTS sa na premostenie potrebného obdobia častejšie využívajú

VAD. Používanie VAD znížilo mortalitu pacientov na čakacej listine, pričom rozdiel v dlhodobom potransplantačnom prežívaní oproti deťom bez potreby VAD nie je významný (4, 14). Toto neplatí pre ECMO, ktorého potreba je asociovaná s horšou prognózou (4, 5). V skupine detí nad jeden rok predstavuje v súčasnosti VAD liečba premostenie k OTS vo viac ako 50 % prípadoch (15). V súbore DKC NÚSCH vyžadovalo VAD 26 % pacientov, štyria z piatich boli hospitalizovaní na Oddelení anesteziológie a intenzívnej medicíny. Jedna pacientka bola v štádiu multiorgánového zlyhávania iniciálne liečená krátkodobou ľavostrannou mechanickou podporou, následne jej bola ako prvému detskému pacientovi na Slovensku voperovaná plne implantovateľná ľavokomarová mechanická podpora pri telesnej hmotnosti 24 kg. Bola úspešne ambulovaná do domácej starostlivosti a po 6,5 mesiaci podstúpila úspešnú OTS.

Skorý pooperačný manažment je kľúčový vzhľadom na nemocničnú mortalitu, ale aj dlhodobú prognózu. Včasná mortalita ($\leq$ jeden ako jeden mesiac po OTS) je významne ovplyvnená celkovým stavom pacienta pred OTS, pričom rizikovou skupinou sú pacienti s VCHS a pacienti mladší ako jeden rok v čase OTS (16). Najčastejšími príčinami včasnej mortality sú akútne zlyhanie štepú, krvácanie, akútna rejekcia a multiorgánové zlyhanie (7, 8, 17). V oboch prípadoch včasného úmrtia v súbore DKC NÚSCH išlo o dojčatá s VCHS po komplexných operáciách a kritickým klinickým stavom pred OTS. Títo pacienti nemali v čase úmrtia známky akútnej rejekcie.

Najčastejšími príčinami neskorkej mortality podľa ISHLT sú zlyhanie štepú, akútna rejekcia, CAV a infekcia (4). V súbore DKC NÚSCH sa zisťovali takmer všetky najčastejšie príčiny úmrtia.

Akútna rejekcia

S uvedením moderných imunosupresív do klinickej praxe postupne klesá počet akútnych rejekcií vyžadujúcich zmenu liečby (4). V rámci indukčnej imunosupresívnej liečby sa používajú monoklonálne preparáty (blokátory IL2 receptorov) a polyklonálne preparáty (ATG), pričom benefit tejto liečby je stále neistý (18). V dlhodobej imunosupresívnej liečbe nastal významný pokrok so zavedením imunosupresívnych liečiv na základe cyklosporínu (19). Aktuálne je trendom využívať cielenejšie imunosupresíva, čo umožňuje znížiť celkové

dávky liečiv a redukovať nežiaduce účinky bez zvýšenia rizika rejekcie. Najčastejšie sa používajú CNI (najmä takrolimus, menej cyklosporín) a antimetaboly (najmä MMF alebo kyselina mykofenolová, menej azatioprin). U pacientov s renálnou dysfunkciou možno použiť menej nefrotoxický mTOR inhibítor (sirolimus) (4). Podľa OTS protokolu DKC NÚSCH je štandardom podávanie ATG a metylprednizolónu v rámci indukčnej liečby, v dlhodobej imunosupresívnej liečbe sa dominantne používa kombinácia takrolimus a MMF. Kombináciu aj so sirolimom užívajú traja pacienti. S nástupom moderných skupín imunosupresív bol aj v súbore DKC NÚSCH zaznamenaný nižší počet akútnych rejekcií do jedného roka od OTS. Tento výsledok môže byť mierne skreslený tým, že dve pacientky liečené novšími preparátmi sú po OTS aktuálne sledované menej ako jeden rok.

Vaskulopatia štepú

CAV je významným faktorom dlhodobej mortality a morbidít, pričom postihuje približne polovicu pacientov 15 rokov po OTS. Do roka od stanovenia diagnózy je pravdepodobnosť zlyhania štepú u 20 – 40 % pacientov a najhoršiu prognózu majú pacienti, ktorí mali menej ako jeden rok v čase OTS (4). V súbore DKC NÚSCH nebol ani jeden pacient s potvrdenou CAV. Podozrenie na toto ochorenie bolo u dieťaťa, ktorého príčina úmrtia dva roky po OTS bola SCD. Pacient však neabsolvoval potransplantačnú koronarografiu (v danom čase nebola súčasťou OTS protokolu DKC NÚSCH) ani pitvu po úmrtí. Skriningová koronarografia sa vykonáva v určitých časových intervaloch, frekvencia sa odlišuje medzi jednotlivými centrami (7, 8). Na našom pracovisku sa v súčasnosti prvá koronarografia realizuje 1 – 2 roky po OTS, následne približne každé dva roky. U dospelých pacientov majú v prevencii CAV dokázateľný účinok statíny, u detí sú dôkazy zatiaľ limitované (7, 20). Podľa aktuálneho OTS protokolu DKC NÚSCH nie sú statíny štandardnou súčasťou dlhodobej chronickej liečby. Indikujú sa u rizikových pacientov na individuálnom základe, na základe veku a lipidového profilu.

Infekčné komplikácie

Aktívna CMV infekcia je relatívne zriedkavá komplikácia (9 % pacientov počas piatich rokov po OTS). Najväčšie riziko pre rozvoj infekcie majú CMV séronegatívni príjemcovia od séropozitívneho darcu orgánu, stredné

riziko majú séropozitívni príjemcovia. V týchto prípadoch sa odporúča antivirotická profylaxia (valganciklovir/ganciklovir) 3 – 6 mesiacov po OTS (21). Podľa OTS protokolu DKC NÚSCH je štandardom antivirotická profylaxia tri mesiace po OTS u všetkých pacientov okrem prípadov séronegatívneho darcu aj príjemcu. Anamnestický údaj o prekonaní CMV infekcie (respektíve zachytenej významnej CMV virémie) po OTS je v súbore DKC NÚSCH u 42 % pacientov. Z dokumentácie nebolo u všetkých pacientov jednoznačné, aká laboratórna diagnostická metóda sa použila. Je pravdepodobné, že u viacerých pacientov išlo iba o zmenu sérologického statusu, bez aktívnej infekcie. Vzhľadom na dokázanú súvislosť infekcie EBV s rozvojom PTLD je potrebné pravidelne sledovať prítomnosť EBV virémie. Po preklopení skorého pooperačného obdobia je to na našom pracovisku podľa súčasného OTS protokolu DKC NÚSCH minimálne raz ročne. Incidencia PTLD je približne 10 % u pacientov 10 rokov po OTS. V súbore DKC NÚSCH mal PTLD jeden pacient (5,2 %), ktorý aj napriek komplexnej liečbe exitoval. Súčasťou terapie je redukcia imunosupresívnej liečby, čo zvyšuje riziko akútnej rejeckie (5). U nášho pacienta boli v neskoršom štádiu ochorenia prítomné klinické známky rejeckie, ale vzhľadom na nepriaznivú prognózu a zlý klinický stav sa EMB nere realizovala.

Baktérie sú najčastejším vyvolávateľom závažných infekcií u detí po OTS (až 43 % všetkých infekcií) a sú jednou z hlavných príčin včasnej mortality, vo zvýšenom riziku sú však pacienti celoživotne (22). Súčasťou OTS protokolu DKC NÚSCH je antibiotická profylaxia (sulfa-metoxazol) počas troch mesiacov. Podobný postup je vo včasnom období po OTS bežný aj na iných pracoviskách (21). V súbore DKC NÚSCH prekonalo infekciu s potrebou hospitalizácie 47 % pacientov, viacerí opakovane, spolu bolo zaznamenaných 15 infekcií na 19 OTS, čo je menej v porovnaní so zahraničnými štúdiami (22).

Arteriálna hypertenzia

Vo včasnom období po OTS vyžaduje liečbu AH viac ako 50 % pacientov, avšak AH v pooperačnom období nie je asociovaná so vznikom chronickej AH. Novovzniknutá chronická AH sa podľa dostupných dát vyskytuje u 50 – 70 % pacientov po OTS (4, 10). V súbore DKC NÚSCH bola chronická AH diagnostikovaná u 74 % pacientov. AH u pacientov po OTS často nedostatočne reaguje na liečbu a vyžaduje kombináciu antihypertenzných liečiv.

Preferovanými skupinami sú CCB, ACE inhibítory (ACEi) a diuretiká. CCB môžu mať efekt v prevencii vaskulopatie štetu, ACEi pozitívne ovplyvňujú narušenú tekutinovú homeostázu po OTS. Betablokátory štandardne nie sú liekom voľby pre ich negatívne chronotropný efekt pri zhoršenej chronotropnej funkcii denervovaného srdca (10). Na našom pracovisku je liekom prvej voľby CCB (najmä amlodipín), ktorý užívali v rámci monoterapie alebo kombinovanej terapie všetci pacienti.

Renálna dysfunkcia

Nefrotoxicke účinky imunosupresívnej liečby (najmä CNI) sa môžu významne spolupodieľať na renálnej dysfunkcii až renálnom zlyhaní, čo zhoršuje celkovú prognózu pacientov po OTS (5, 23). Podľa ISHLT renálna dysfunkcia, definovaná ako glomerulárna filtrácia $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, sa rozvinie u 57 % detských pacientov 10 rokov po OTS, 1,4 % pacientov progreduje do renálneho zlyhania s potrebou chronickej dialýzy alebo transplantácie obličky (4). Renálna dysfunkcia bola v súbore DKC NÚSCH definovaná ako hodnoty sérového kreatinínu nad normu pre danú vekovú skupinu, lebo údaje o glomerulárnej filtrácii nie sú dostupné u všetkých pacientov. Z tohto dôvodu môže byť výsledný počet nadhodnotený. S podobnými limitáciami sa stretávajú aj iní autori (17, 23). U dospelých pacientov s renálnou dysfunkciou sa zistil benefit kombinácie mTOR inhibítora (sirolimus) s CNI (takrolimus/cyklosporín) (24). V detskom veku o tom nie je jednoznačný dôkaz (25). Medzi ďalšie rizikové faktory dlhodobej renálnej dysfunkcie patria akútna rejeckia vyžadujúca zmenu liečby, diabetes mellitus alebo arteriálna hypertenzia (5, 7). Zaznamenané sú aj kazuistiky potransplantačnej nefropatie spôsobenej BK vírusom (26, 27). U jedného z dvoch pacientov v súbore DKC NÚSCH, ktorý vyžadoval chronickú dialýzu, bola dokázaná infekcia BK vírusom, počas ktorej došlo k významnej progresii renálneho zlyhania.

Záver

Napriek významným pokrokom v medikamentóznej a intervenčnej liečbe zostáva OTS pevnou súčasťou komplexnej starostlivosti o detského pacienta so zlyhávaním srdca. Pacienti po OTS tvoria jedinečnú, aj keď málo

početnú podskupinu v tak rôznorodej populácii detí s ochoreniami srdca s veľmi špecifickými nárokmi na dlhodobý manažment a sledovanie. Za obdobie 25 rokov od prvej úspešnej OTS u detského pacienta na Slovensku sa v DKC NÚSCH realizovalo 19 OTS. Dlhodobé prežívanie týchto pacientov sa s vývojom medicíny zlepšuje. Všeobecne vyššia pravdepodobnosť päťročného prežívania je u pacientov s KMP oproti pacientom s VCHS. Prežívanie v skupine KMP a súhrnné päťročné prežívanie slovenských pacientov je porovnateľné so svetovými centrami. Vysoko efektívne je aj využitie mechanickej podpory cirkulácie pred transplantáciou u štvrtiny pacientov v našom súbore. Pacienti po OTS vyžadujú pravidelné a dlhodobé sledovanie v špecializovanom centre s cieľom predísť obávaným komplikáciám (akútna rejekcia, CAV, PTLD a podobne). Nevyhnutný je skorý záchyt chronických komplikácií a ich adekvátna liečba na základe aktuálnych dát. Výzvou do budúcnosti pre DKC NÚSCH je efektívnejšie a početnejšie začlenenie OTS do liečby rizikových skupín detí s terminálnym zlyhávaním srdca, ako sú komplexné VCHS vrátane fontanovskej cirkulácie a HLA senzibilizovaných pacientov.

Literatúra

- Canter CE, Shaddy RE, Bernstein D, Hsu DT, Chrisant MRK, Kirklin JK, et al. Indications for Heart Transplantation in Pediatric Heart Disease. *Circulation*. 2007; 6:115:658-676.
- Kantrowitz A, Haller JD, Joos H, Cerruti MM, Carstensen HE. Transplantation of the heart in an infant and an adult. *Am J Cardiol*. 1968;22:782-790.
- Fabián J, Fischer V, Goncalvesová E, Olejárová I, Slugeň I. Prvé úspešné transplantácie srdca na Slovensku. *Cardiol*. 1999;8:12-18.
- Rossano JW, Dipchand AI, Edwards LB, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Levvey RN BJ, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Nineteenth Pediatric Heart Transplantation Report—2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35:1185-1195.
- Thrush PT, Hoffman TM. Pediatric heart transplantation—indications and outcomes in the current era. *J Thorac Dis*. 2014;6:1080-1096.
- McCormick AD, Schumacher KR. Transplantation of the failing Fontan. *Transl Pediatr*. 2019;8:290-301.
- Dipchand AI. Current state of pediatric cardiac transplantation. *Ann Cardiothorac Surg*. 2018;7:31-55.
- Mehra MR, Crespo-Leiro MG, Dipchand A, Ensinger SM, Hiemann NE, Kobashigawa JA, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation working formulation of a standardized nomenclature for cardiac allograft vasculopathy—2010. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29:717-727.
- Manlhiot C, Pollock-BarZiv SM, Holmes C, Weitzman S, Allen U, Clarizia NA, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorder in pediatric heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29:648-657.
- Roche SL, O'Sullivan JJ, Kantor PF. Hypertension after pediatric cardiac transplantation: Detection, etiology, implications and management. *Pediatr Transplant*. 2010;14:159-168.
- Patel P, LaPorte K, Carroll M, Mahle WT, Kanter K, Deshpande SR. Understanding Hypertension in Pediatric Patients After Heart Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36:S266.
- Beckmann A, Meyer R, Lewandowski J, Frie M, Markewitz A, Harringer W. German Heart Surgery Report 2017: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;66:608-621.
- Vekové zloženie – SR, Verejná databáza údajov, STATdat. [http://statdat.statistics.sk/cognosext/cgi-bin/cognos.cgi?b_action=cognosViewer&ui.action=run&ui.object=storeID\(%22i40A03AF2150C41DE8BE98D0C0C41A764%22\)&ui.name=Vekov%C3%A9%20zlo%C5%BEenie%20-%20SR,%20oblasti,%20kraje,%20okresy,%20mesto,%20vidiek%20\[om7009rr\]&run.outputFormat=&run.prompt=true&cv.header=false&ui.backURL=/cognosext/cps4/portlets/common/close.html&run.outputLocale=sk](http://statdat.statistics.sk/cognosext/cgi-bin/cognos.cgi?b_action=cognosViewer&ui.action=run&ui.object=storeID(%22i40A03AF2150C41DE8BE98D0C0C41A764%22)&ui.name=Vekov%C3%A9%20zlo%C5%BEenie%20-%20SR,%20oblasti,%20kraje,%20okresy,%20mesto,%20vidiek%20[om7009rr]&run.outputFormat=&run.prompt=true&cv.header=false&ui.backURL=/cognosext/cps4/portlets/common/close.html&run.outputLocale=sk) (17.4.2023)
- Shin YR, Park YH, Park HK. Pediatric Ventricular Assist Device. *Korean Circ J*. 2019;49:678.
- Chambers DC, Yusem RD, Cherikh WS, Goldfarb SB, Kucheryavaya AY, Khush K, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Lung And Heart-Lung Transplantation Report—2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36:1047-1059.
- Kirk R, Edwards LB, Aurora P, Taylor DO, Christie JD, Dobels F, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twelfth Official Pediatric Heart Transplantation Report—2009. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28:993-1006.
- Huebler M, Schubert S, Lehmkuhl HB, Weng Y, Miera O, Alexi-Meskishvili V, et al. Pediatric heart transplantation: 23-year single-center experience. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;39:e83-89.
- Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D, Hsieh E, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report — 2019; focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38:1056-1066.
- Starnes VA, Stinson EB, Oyer PE, Valentine H, Baldwin JC, Hunt SA, et al. Cardiac transplantation in children and adolescents. *Circulation*. 1987;76:V43-47.
- Greenway SC, Butts R, Naftel DC, Pruitt E, Kirklin JK, Larsen I, et al. Statin therapy is not associated with improved outcomes after heart transplantation in children and adolescents. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35:457-465.
- Costanzo MR, Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, et al. The International Society of Heart and Lung

- Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29:914-956.
22. Rostad CA, Wehrheim K, Kirklin JK, Naftel D, Pruitt E, Hoffman TM, et al. Bacterial infections after pediatric heart transplantation: Epidemiology, risk factors and outcomes. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36:996-1003.
23. Feingold B, Zheng J, Law YM, Morrow WR, Hoffman TM, Schechtman KB, et al. Risk factors for late renal dysfunction after pediatric heart transplantation: A multi-institutional study. *Pediatr Transplant*. 2011;15:699-705.
24. Zuckermann A, Keogh A, Crespo-Leiro MG, Mancini D, Vilchez FG, Almenar L, et al. Randomized Controlled Trial of Sirolimus Conversion in Cardiac Transplant Recipients With Renal Insufficiency. *Am J Transplant*. 2012;12:2487-2497.
25. Rossano JW, Jefferies JL, Pahl E, Naftel DC, Pruitt E, Lupton K, et al. Use of sirolimus in pediatric heart transplant patients: A multi-institutional study from the Pediatric Heart Transplant Study Group. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36:427-433.
26. Barten MJ, Zuckermann A. BK Virus: A Cause for Concern in Thoracic Transplantation? *Ann Transplant*. 2018;23:310-321.
27. Nieto-Ríos JF, Benavides-Henao DA, Aristizabal-Alzate A, Morales-Contreras C, Chacón-Jaimes DC, Zuluaga-Valencia G, et al. BK virus nephropathy in a heart transplant recipient. *J Bras Nefrol*. 2021;43:434-439.