

# Survival and causes of death in patients after heart transplantation in the Slovak Republic

## Prežívanie a príčiny úmrtí pacientov po transplantácii srdca v Slovenskej republike

Luknár M<sup>1,2</sup>, Hladká M<sup>2</sup>, Lesný P<sup>1,2</sup>, Hulman M<sup>1,2</sup>, Olejárová I<sup>1</sup>, Goncalvesová E<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s., Bratislava, Slovenská republika

Luknar M, Hladka M, Lesny P, Hulman M, Olejarova I, Goncalvesova E. **Survival and causes of death in patients after heart transplantation in the Slovak Republic.** *Cardiology Lett.* 2023;32(4):235–245  
**Abstract.** *Background:* Heart transplantation (HTx) is an established therapeutic method for a highly selected group of patients with terminal heart disease, unfavourable prognosis, and exploited options of pharmacological, device or surgical treatment. Morbidity and mortality of HTx recipients is determined by a variety of factors ranging from donor and recipient characteristics, peri-operative circumstances to risks of long-term immunosuppressive treatment. There is a lack of data on survival and causes of death of HTx patients in the Slovak Republic. The aim of this paper was to analyse the survival and causes of death in patients who underwent HTx in the Slovak Republic.

*Patients and methods:* The cohort consisted of 363 patients who underwent HTx at the National Cardiovascular Institute in Bratislava from March 21, 1998, to August 31, 2021. The patients are under a regular follow-up by the Centre, which keeps a registry of basic data. Recorded causes of death and selected indicators that are likely to influence the survival after HTx were analysed. Data that were not recorded in the registry were extracted from the available patient health records.

*Results:* As of September 30, 2021, 144 (40%) of 363 patients died. Median survival of all HTx recipients was 14.8 (0 – 23) years. 30-day and one-year mortality rates were 9.6% and 17.1%, resp. The most common cause of death was non-specific graft failure (20%), followed by infection (15%) and sudden death (14%). Other causes included cardiac allograft vasculopathy (11%), malignancy (10%), and acute rejection (6%). In 24% of cases, the cause of death was represented by various and less common conditions (renal failure, bleeding, ileus, ischemic stroke, trauma, and other). In the early period (<30 days post-op, n = 35), graft failure, infection, and bleeding represented the main causes of death (57%, 14%, and 12%, resp.). From 30 days to 1 year (n = 27), infection and sudden death prevailed (44% and 19%, resp.). Sudden death, rejection, and malignancies were the dominant causes of death from 1 year to 5 years (n = 22; 50%, 23%, and 18%, resp.). After 5 years

Z <sup>1</sup>Národného ústavu srdcových a cievnych chorôb, a. s., Bratislava a <sup>2</sup>Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a NÚSCH, a.s., Bratislava, Slovenská republika

Do redakcie došlo dňa 26. júna 2023; prijaté dňa 17. augusta 2023

**Adresa pre korešpondenciu:** MUDr. Milan Luknár, PhD., Kardiologická klinika LF UK a NÚSCH, a.s., Pod Krásnou hôrkou 1, 833 48 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: luknar@nusch.sk

(n = 60), cardiac allograft vasculopathy, malignancies, and graft failure were responsible for most of the deaths (25%, 17%, and 11%, resp.). Recipients with a heart from donors  $\geq 40$  years of age were statistically significantly less likely to survive than recipients with the graft from a younger donor (median 13.4 years vs. 14.5 years;  $p < 0.05$ ). No statistically significant differences in post-transplant survival depending on recipient's age, gender, primary diagnosis, pre-transplant left ventricular assist device implantation, and donor age and cause of death were found.

**Conclusion:** Survival of the Slovak patients after HTx is comparable to international registries. The structure of causes of death is evolving with the time from surgery and reflects the dynamics of risk in particular periods after HTx. Our results document the high standard of long-term care of patients after HTx in the Slovak Republic. The main areas of potential improvement are immediate peri-operative graft and recipient care, prevention of sudden death, as well as prevention and early diagnosis of malignancies after HTx. Fig. 5, Tab. 1, Ref. 17, on-line full text (Free, PDF) [www.cardiologyletters.sk](http://www.cardiologyletters.sk)

**Key words:** heart transplantation – causes of death – mortality – survival – recipient – donor

Luknár M, Hladká M, Lesný P, Hulman M, Olejárová I, Goncalvesová E. **Prežívanie a príčiny úmrtí pacientov po transplantácii srdca v Slovenskej republike.** Cardiology Lett. 2023;32(4):235–245

**Abstrakt. Úvod:** Transplantácia srdca (HTx) je terapeutická metóda určená pre vysoko selektovanú skupinu pacientov s pokročilými chorobami srdca, so zlou prognózou a vyčerpanými možnosťami farmakologickej, prístrojovej či chirurgickej liečby. Chorobnosť a úmrtnosť pacientov po transplantácii srdca je determinovaná množstvom faktorov, od vlastností darcu a príjemcu cez perioperačné okolnosti až po riziká dlhodobej imunosupresívnej liečby. Cieľom tejto práce bolo analyzovať prežívanie a príčiny úmrtí po HTx u dospelých pacientov, ktorí absolvovali HTx v Slovenskej republike. **Pacienti a metódy:** Súbor tvorilo 363 osôb, ktorí podstúpili HTx v Národnom ústave srdcových a cievnych chorôb v Bratislave od 21. 3. 1998 do 31. 8. 2021. Pacienti sú pravidelne sledovaní v centre, ktoré vedie register základných údajov. Analyzovali sme zaznamenané príčiny úmrtí a vybrané ukazovatele, ktoré môžu ovplyvniť prežívanie po HTx. Parametre, ktoré neboli uchovávané v registri, sme získali z dostupnej zdravotnej dokumentácie.

**Výsledky:** K 30. 9. 2021 zomrelo 144 (40 %) pacientov z celkového počtu 363 pacientov po HTx. Medián prežívania všetkých pacientov po HTx predstavoval 14,8 (rozpätie 0 až 23 rokov). Do 30 dní zomrelo 9,6 % pacientov a počas prvého roka po HTx 17,1 % osôb. Najčastejšou (20 %) príčinou úmrtia bolo nešpecifické zlyhanie štepu, infekcia (15 %) a náhla smrť (14 %). Medzi ďalšie príčiny patrili koronárna vaskulopatia štepu (11 %), malignita (10 %) a akútna rejekcia (6 %). V 24 % prípadov boli príčinou úmrtia rôznorodé a menej časté stavy (zlyhanie obličiek, krvácanie, ileus, náhla cievna mozgová príhoda, trauma a iné). Vo včasnom období (< 30 dní po operácii, n = 35) prevládali nešpecifické zlyhanie štepu (57 %), infekcia (14 %) a krvácanie (12 %), v čase od 30 dní do 1 roka (n = 27) infekcia (44 %) a náhla smrť (19 %). V období od 1 roka do piatich rokov (n = 22) dominovala náhla smrť (50 %), rejekcia (23 %) a malignita (18 %). Po piatich rokoch (n = 60) za väčšinu úmrtí zodpovedali koronárna vaskulopatia štepu (25 %), malignita (17 %) a zlyhanie štepu (11 %). Príjemcovia srdca od darcu vo veku  $\geq 40$  rokov mali nižšiu pravdepodobnosť prežívania ako pacienti so srdcom od mladšieho darcu (medián 13,4 roka vs. 14,5 roka;  $p < 0,05$ ). Nezistili sme štatisticky významné rozdiely v prežívaní po HTx v závislosti od veku, pohlavia a základného ochorenia príjemcu, implantácie mechanickej podpory ľavej komory pred transplantáciou ani v závislosti od veku a príčiny úmrtia darcu.

**Záver:** Prežívanie slovenských pacientov po HTx je porovnateľné s medzinárodnými registrami. Štruktúra príčin úmrtí sa mení v čase po HTx a odráža dynamiku rizika v rôznych obdobiach po HTx. Za hlavné oblasti s potenciálom zlepšiť prežívanie považujeme ochranu štepu, prevenciu krvácania a infekcií, analýzu potenciálnych mechanizmov náhlej smrti a prevenciu a včasnú diagnostiku malignít. Obr. 5, Tab. 1, Lit. 17, on-line full text (Free, PDF) [www.cardiologyletters.sk](http://www.cardiologyletters.sk)  
**Kľúčové slová:** transplantácia srdca – príčiny úmrtí – mortalita – prežívanie – príjemca – darca

Transplantácia srdca (HTx) je rutinne používaná terapeutická metóda určená pre vysoko selektovanú skupinu pacientov s pokročilými chorobami srdca, so zlou prognózou a vyčerpanými možnosťami farmakologickej, prístrojovej či chirurgickej liečby (1, 2). Osud týchto pacientov je bez náhrady srdca veľmi zlý (3). HTx ponúka možnosť predĺženia života, zlepšenia jeho kvality, ako aj návrat do pracovného procesu a rodinného života. Tieto priaznivé účinky sú však vykúpené rizikom úmrtia v perioperačnom období a rozvojom dlhodobých komplikácií vyplývajúcich predovšetkým z vlastností štepu srdca, imunitnej reakcie príjemcu proti nemu a imunopresívnej liečby. Medzi najčastejšie komplikácie, ktoré ovplyvňujú prežívanie po HTx a môžu viesť k úmrtiu, patria včasná dysfunkcia štepu, akútna rejekcia, vaskulopatia štepu, infekcie, poškodenie obličiek a malignity (4).

Ako ukazujú medzinárodné registrové štúdie, prežívanie pacientov po HTx sa zlepšuje (5, 6). Medián prežívania dospelých pacientov, ktorí absolvovali HTx v rokoch 2002 až 2009, je 12,5 roka, pričom ak pacient prežije jeden rok (tzv. podmienené prežívanie), dosahuje medián 14,8 roka. Prežívanie je lepšie, ak je dôvodom HTx neischemická a ischemická kardiomyopatia, naopak, najhorší osud majú pacienti, ktorí absolvovali retransplantáciu. Vyššia mortalita sa spája s vyšším vekom príjemcu, darcu a mužským pohlavím príjemcu (6).

Údajov o dlhodobom prežívaní a príčinách úmrtí pacientov po HTx v Slovenskej republike je málo a nie sú úplné. Prvá transplantácia srdca v Národnom ústave srdcových a cievnych chorôb v Bratislave (NÚSCH) sa uskutočnila 21. marca 1998 (7). V tejto práci poskytujeme správu o výsledkoch k 31. augustu 2021. Cieľom práce je opísať prežívanie dospelých pacientov, ktorí podstúpili HTx v NÚSCH, analyzovať príčiny úmrtí pacientov po HTx, opísať dynamiku príčin smrti v jednotlivých časových obdobiach po HTx a vzťah prežívania a vybraných charakteristík darcov a príjemcov, o ktorých predpokladáme, že by mohli prežívanie po HTx ovplyvniť.

## Súbor pacientov a metodika

Do retrospektívnej analýzy sme zaradili pacientov, ktorí podstúpili HTx v NÚSCH v období od 21. 3. 1998 do 31. 8. 2021. Celkové časové obdobie, kedy sa uskutočnila HTx, sme s cieľom posúdenia dynamiky úmrtnosti

a štruktúry príčin úmrtí rozdelili na dve éry – prvú éru (1998 – 2008) a druhú éru (2009 – 2021). Prvú éru charakterizuje nižší počet transplantácií za rok (priemerne 11,0), používanie basiliximabu v rámci indukčnej imunopresie a vyšší podiel cyklosporínu a azatioprínu v dlhodobej imunopresívnej liečbe. Druhá éra sa vyznačuje vyšším počtom HTx za rok (priemerne 19,3), preferenčným používaním králičieho imunoglobulínu proti ľudským tymocytom v indukčnej liečbe, vyšším podielom takrolimu a mykofenolátu v rámci chronickej imunopresie a častejšou implantáciou LVAD pred HTx. V časovom období 2009 – 2021 postupne narastal počet pacientov, ktorí podstupovali HTx a mali implantovanú dlhodobú alebo krátkodobú mechanickú podporu obehu. Medzi sledované charakteristiky príjemcu patrili vek pri HTx, základné ochorenie, ktoré bolo dôvodom HTx, pohlavie, implantácia mechanickej podpory obehu pred HTx. Vek sa vo všetkých prípadoch uvádza v plných dosiahnutých rokoch k dátumu operačného výkonu. Základné ochorenie príjemcu sme klasifikovali ako dilatáciu KMP, koronárnu chorobu a ostatné stavy. Mechanická podpora pred HTx zahŕňala všetky typy dlhodobého mechanického podporného systému – izolovanú podporu ľavej komory (LK) (LVAD), biventrikulárny podporný systém alebo úplné umelé srdce. Charakteristiky darcu zahŕňali vek v čase HTx a príčinu úmrtia, ktorú sme klasifikovali ako intrakraniálnu traumu, intrakraniálne krvácanie a inú.

U všetkých pacientov sme zaznamenali dátum a príčinu úmrtia po HTx. Aby sme odstránili možnosť neodhaleného úmrtia, stav prežívania, respektíve dátum úmrtia sme overili pomocou internetového Portálu na overenie poisťných vzťahov Úradu pre dohľad nad zdravotnou starostlivosťou ([www.portaludzsk.sk](http://www.portaludzsk.sk)) k 30. 9. 2021, ktorý je voľne dostupný odbornej verejnosti. Príčinu úmrtia sme zisťovali analýzou písomnej zdravotnej dokumentácie zomrelých pacientov, z lekárskejších správ a informácií dostupných v nemocničnej databáze a telefonickým kontaktom s ošetrovateľmi a príbuznými pacientov. V prípade, že z dokumentácie a komunikácie s ošetrovateľom v spáde vyplynula možnosť viacerých ochorení, ktoré by mohli byť príčinou úmrtia, určil najpravdepodobnejšiu príčinu úmrtia lekár so skúsenosťami s transplantačnou medicínou podľa vlastného uváženia. V ojedinelých prípadoch sa nám príčinu úmrtia zistiť nepodarilo a označili sme ju ako neznámu. Rejekciu sme za príčinu smrti považovali, keď bola dokumentovaná

biopticky, ale aj bez bioptického dôkazu v prípade, že klinický obraz úmrtia zodpovedal rejekcii a táto bola zistená v období pred úmrtím. Zlyhávanie štepu bolo verifikované echokardiografickým vyšetrením vo forme systolickej alebo závažnej diastolickej dysfunkcie ľavej komory (LK), pravej komory (PK) alebo oboch komôr. Diagnóza malignity vychádzala z dokumentácie pacienta, v ojedinelých prípadoch sa informácia získala od príbuzného zomrelého. Údaje týkajúce sa darcu sme získali z elektronickej databázy Oddelenia zlyhávania a transplantácie srdca NÚSCH.

Prežívanie po HTx sme uvádzali ako dĺžku života pacienta v dňoch od operačného výkonu ku dňu úmrtia,

**Tabuľka 1** Charakteristika súboru pacientov po HTx a darcov srdca

Ukazovateľ	Hodnota
Celkový počet pacientov (n)	363
– z toho:	
počet úmrtí (k 30. 9. 2021)	144
muži	293 (81 %)
Vek príjemcu	
medián, rozpätie (roky)	52 (19 – 69)
Počet vykonaných HTx v jednotlivých érach (n)	
prvá éra (roky 1998 – 2008), n	121
druhá éra (roky 2009 – 2021), n	242
Implantácia mechanickej podpory pred HTx (n, %)	75 (21 %)
Základné ochorenie (n; %)	
DKMP	211 (58 %)
KCH	106 (29 %)
Iné*	46 (13 %)
*Iný dôvod HTx (n; % z iných)	
RKMP	13 (28 %)
HKMP	12 (26 %)
CH	10 (22 %)
VCHS	3 (7 %)
AKMP	2 (4 %)
Konstriktívna perikarditída	1 (2 %)
Myokarditída	1 (2 %)
Iné	4 (9 %)
Vek darcu	
medián, rozpätie (roky)	37 (11 – 59)
> 40 rokov (n)	139
nezistený (n, %)	11 (3%)
Príčiny úmrtí darcov (n; %)	
KT	145 (40 %)
ICH	128 (35 %)
Iné	90 (25 %)

HTx – transplantácia srdca, KMP – kardiomyopatia, DKMP – dilatačná KMP, KCH – koronárna choroba, RKMP – reštrikčná KMP, HKMP – hypertrofická KMP, CH – chlopňová chyba, VCHS – vrodená chyba srdca, AKMP – arytmogénna KMP, KT – kraniotrauma, ICH – intrakraniálna hemorágia

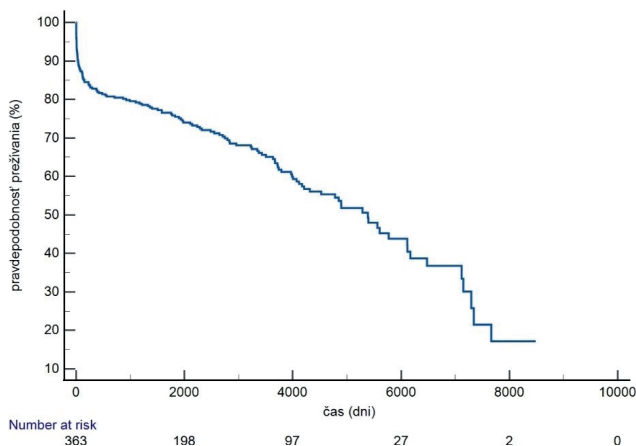
prepočítanú na roky. Hodnotili sme globálne prežívanie v rámci celého súboru pacientov po HTx, ako aj prežívanie pacientov v závislosti od vybraných charakteristík. Porovnávali sme prežívanie v skupine pacientov, ktorí dostali štep srdca od darcu mladšieho ako 40 rokov verzus staršieho ako 40 rokov. Ďalej sme hodnotili rozdiely prežívania pacientov medzi dvoma uvedenými érami, podľa pohlavia príjemcu, podľa prítomnosti LVAD pred HTx, podľa príčiny úmrtia darcu (kraniotrauma vs. intrakraniálne krvácanie vs. iné príčiny) a základného ochorenia príjemcu. Hodnotili sme tiež prežívanie v závislosti od jednotlivých decénií veku príjemcov.

Nominálne premenné sme vyjadrovali ako percentuálne podiely. Hodnoty kontinuálnych premenných pre jednotlivé skupiny sme uvádzali ako priemery a ich smerodajné odchýlky, prípadne ako medián pre sledovaný ukazovateľ a rozpätie. Na štatistické spracovanie sme využili funkcie programu Microsoft Excel a program MEDCALC. Priemery sa v závislosti od normality dát porovnávali pomocou Studentovho t-testu. Kategorické parametre sa porovnávali  $\chi^2$  analýzou. Pravdepodobnosť prežívania sme hodnotili pomocou Kaplan-Meierových kriviek a následné rozdiely sme porovnali pomocou log-rank testu. Za štatisticky významné sme považovali hodnoty  $p < 0,05$ .

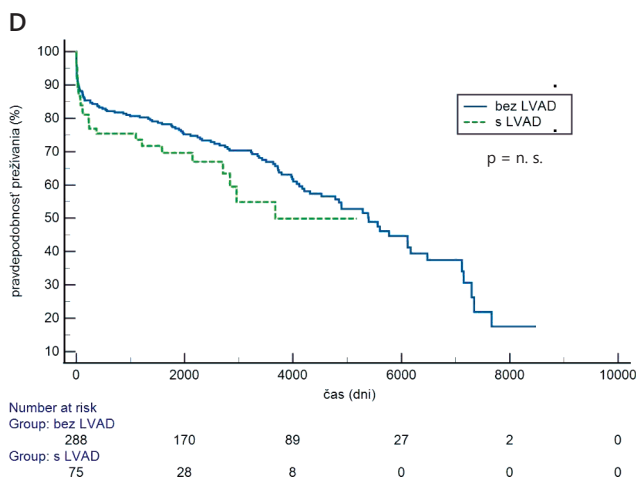
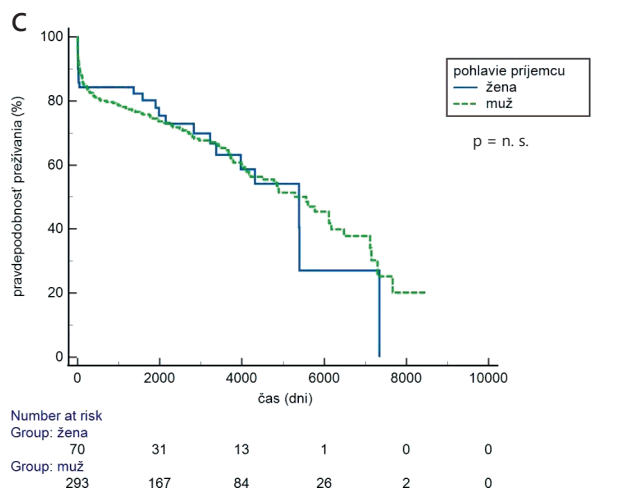
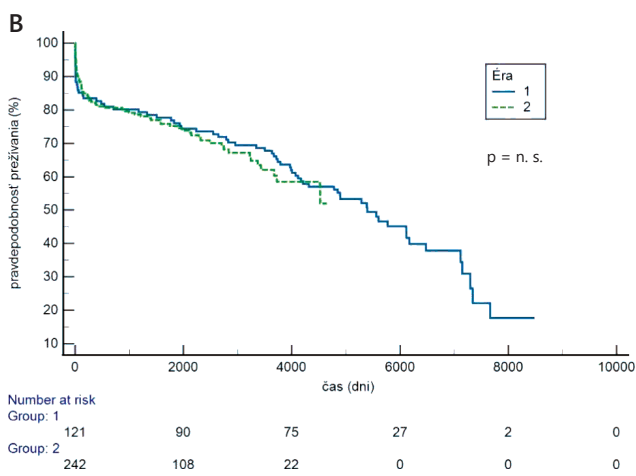
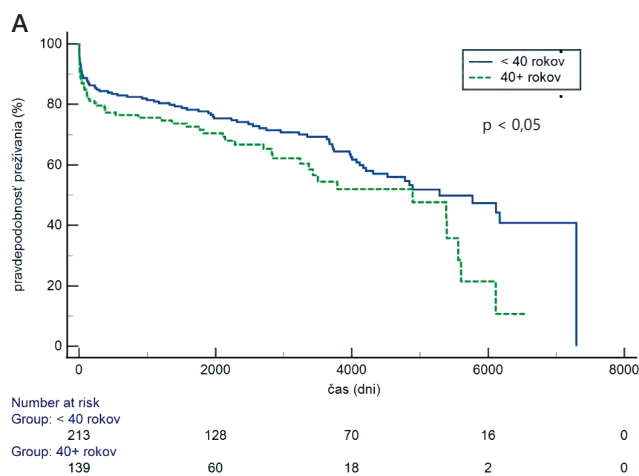
## Výsledky

Celkový súbor pacientov po HTx tvorilo 363 osôb, z toho 293 (81%) mužov. Charakteristiky súboru pacientov po HTx a darcov srdca sú uvedené v **tabuľke 1**. K 30. 9. 2021 zomrelo 144 (40%) zo všetkých pacientov po HTx. V období < 30 dní po operácii sa vyskytlo 24 % úmrtí, v období 30 dní až jeden rok 19 %, od jedného do piatich rokov 15 % a po piatich rokoch 42 % úmrtí. Medián prežívania celkového súboru bol 5 386 dní (14,8 roka). Pravdepodobnosť prežívania pacientov po HTx uvádza **obrázok 1**. Medián prežívania pacientov, ktorí dostali srdce od darcu mladšieho ako 40 rokov, bol štatisticky signifikantne vyšší než tých, ktorí dostali srdce od staršieho darcu (14,5, respektíve 13,4 roka,  $p < 0,05$ ) (**obrázok 2A**). Prežívanie pacientov, ktorí podstúpili HTx v prvej ére (1998 – 2008) (medián 14,7 roka), sa neodlišovalo od prežívania tých, ktorí ju absolvovali v druhej ére (2009 – 2021) (medián neurčený)

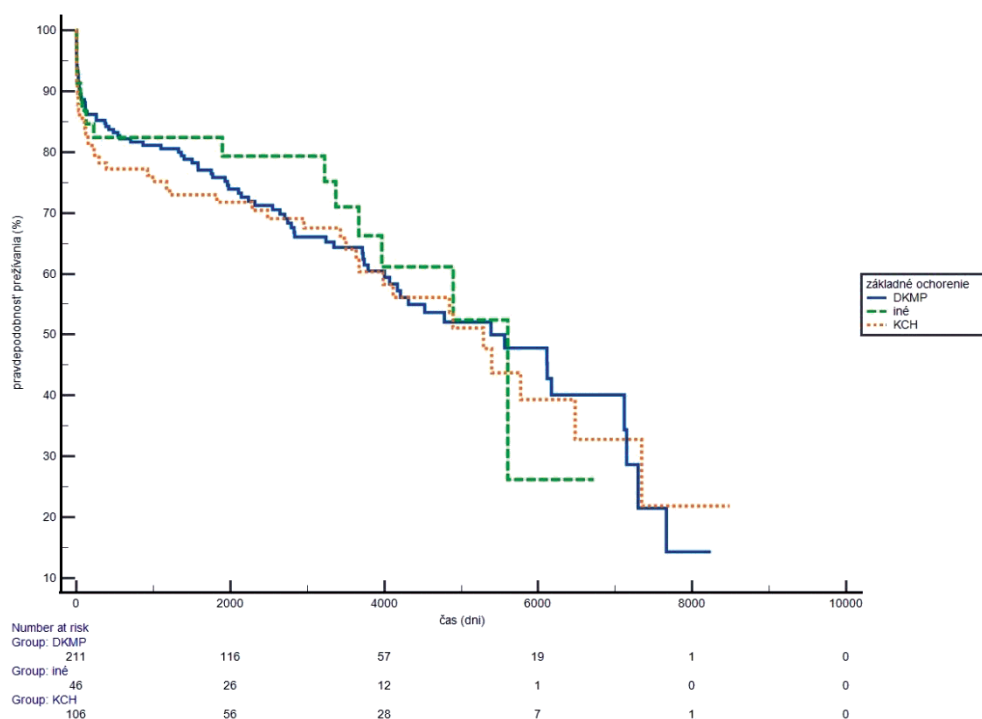
(obrázok 2B). Rozdiel v prežívaní žien a mužov (medián 14,8 rokov vs. 15,2 roka) nebol štatisticky významný (obrázok 2C). Rozdiel v prežívaní pacientov s implantovanou mechanickou podporou pred HTx a pacientov bez mechanickej podpory pred HTx (medián 10,1 roka vs. 14,8 roka) nedosiahol štatistickú významnosť (obrázok 2D). Prežívanie pacientov po HTx nezáviselo od príčiny úmrtia darcu. Medián prežívania pacientov, ktorí dostali štep od darcu, u ktorého bola príčinou úmrtia kraniotrauma, predstavoval 13,3 roka, v prípade intrakraniálneho krvácania 13,4 roka a pri ostatných príčinách 15,4 roka. Rozdiely neboli štatisticky významné. Rozdiely v prežívaní v závislosti od decénia veku príjemcov v čase HTx (1. až 6.) nedosiahli štatistickú významnosť. Medián prežívania pacientov, u ktorých základné ochorenie bola dilatačná



Obrázok 1 Kaplan-Meierova krivka celkového prežívania po HTx



Obrázok 2 Kaplan-Meierova krivka prežívania pacientov po HTx v závislosti od: A – vekovej skupiny darcu (vek darcu < 40 rokov verzus ≥ 40 rokov); B – éry, v ktorej podstúpili transplantáciu (Éra 1 = < – 2008, Éra 2 = 2009 – 2021); C – pohlavia príjemcu; D – implantovanej mechanickej podpory ľavej komory (LVAD) pred transplantáciou (MP = mechanicá podpora)



**Obrázok 3** Kaplan-Meierova krivka prežívania pacientov po HTx v závislosti od základného ochorenia prijemcu  
DKMP – dilatačná KMP, KCH – koronárna choroba

KMP, bol 14,8 rokov, pri koronárnej chorobe bol medián prežívania 14,5 rokov a pri inom základnom ochorení 15,4 roka. Tieto rozdiely neboli štatisticky významné (obrázok 3).

Čo sa týka príčin úmrtia po HTx počas celého sledovaného obdobia, v 29 (20,2 %) prípadoch bolo príčinou úmrtia nešpecifické zlyhanie štetu. Náhla smrť sa vyskytla v 21 (14,5 %) prípadoch. V 21 (14,5 %) prípadoch sa za príčinu smrti označila infekcia. V 16 (11,1 %) prípadoch bola príčinou úmrtia koronárna vaskulopatia štetu a v 14 (10,0 %) prípadoch malignita. Podiel rejeckie na príčinách úmrtí tvoril 9 (6,0 %) prípadov. V 34 (23,7 %) prípadoch figurovala heterogénna skupina iných stavov (obrázok 4). Iné príčiny úmrtí boli nasledovné: chronická renálna insuficiencia v šiestich (17 % iných príčin) prípadoch, nešpecifikované krvácanie v piatich (15 %) prípadoch, ileus v troch (9 %) prípadoch, ischemická náhla cievna mozgová príhoda v troch (9 %) prípadoch, trauma v dvoch (7 %) prípadoch. Ďalšie príčiny boli ojedinelé (intrakraniálna hemorágia, myopatia, respiračné zlyhanie, tamponáda srdca, ruptúra aneurizmy aorty a včasná chirurgická komplikácia). V deviatich (6 % z celkového

počtu úmrtí) prípadoch sa nám príčinu smrti nepodarilo identifikovať.

Do 30 dní od HTx zomrelo 35 pacientov. V 20 (57 %) prípadoch bolo príčinou zlyhanie štetu, v piatich (14 %) prípadoch infekcia a u štyroch (12 %) osôb nešpecifikované krvácanie. Jednotlivo sa vyskytovali akútna rejeckia, koronárna vaskulopatia, náhla smrť, ileus, chirurgická komplikácia a ruptúra aneurizmy aorty. V období 30 dní až jeden rok po HTx zomrelo 27 pacientov. V 12 (44 %) prípadoch bola príčinou infekcia, v piatich (19 %) prípadoch náhla smrť, v dvoch (7 %) prípadoch ileus a ojedinele rejeckia, zlyhanie štetu, krvácanie a tamponáda srdca. V štyroch prípadoch sa nám príčinu úmrtia nepodarilo zistiť. V období od jedného roka do piatich rokov od HTx zomrelo 22 pacientov. Najčastejšie sa vyskytovala náhla smrť (11 – 50 % prípadov). Ďalšími príčinami boli rejeckia (5 – 23 % prípadov) a malignita (4 – 18 %) prípadov. Ojedinele bola príčinou smrti infekcia a zlyhanie štetu. V období  $\geq 5$  rokov od HTx sme zaznamenali 60 úmrtí, z toho 15 (25 %) na koronárnu vaskulopatiu štetu, 10 (17 %) na malignitu a sedem (11 %) na nešpecifické zlyhanie

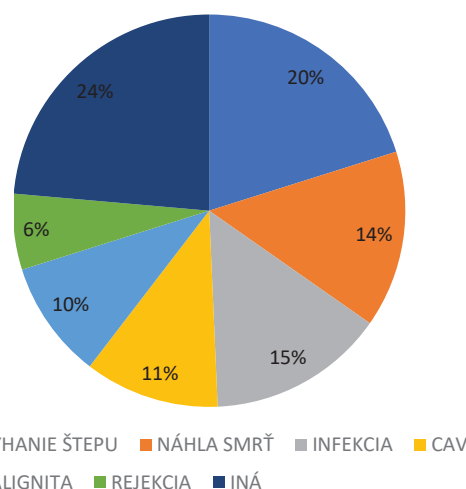


štep. Renálne príčiny (vrátane chronickej renálnej insuficiencie) sa vyskytli v šiestich (10 %) prípadoch, v štyroch (7 %) prípadoch bola príčinou náhla smrť. Rovnako v troch (5 %) prípadoch bola príčinou úmrtia náhla cievna mozgová príhoda a infekcia. Ojedinele sme zaznamenali rejekciu, traumou, intrakraniálnu hemorágiu, myopatiu a respiračné zlyhanie. V piatich prípadoch sa nám príčinu zistiť nepodarilo. Dynamiku príčiny úmrtí v jednotlivých obdobiach ilustruje obrázok 5.

## Diskusia

V práci analyzujeme súbor pacientov, ktorí podstúpili HTx v NÚSCH od 21. 3. 1998 do 31. 8. 2021. Výsledky porovnáваме predovšetkým s databázou Medzinárodnej spoločnosti pre transplantáciu srdca a pľúc (International Society of Heart and Lung Transplantation, ISHLT), ktorá vedie register vyše 100 000 dospelých pacientov, ktorí absolvovali HTx v európskych, severoamerických a ďalších svetových centrách (6, 8).

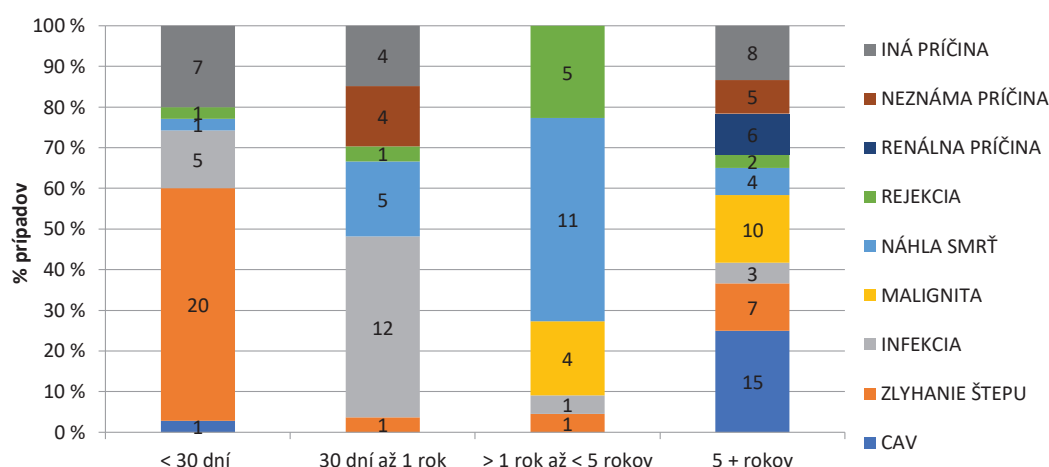
Medián celkového prežívania našich pacientov predstavoval 5 386 dní (14,8 roka). Nezistili sme rozdiel v prežívaní príjemcov podľa éry, v ktorej podstúpili HTx. Podľa registra ISHLT je jedno- aj päťročné prežívanie pacientov v najnovšej ére (2012 – 2017) lepšie než v predchádzajúcich obdobiach, a to napriek tomu, že HTx stále častejšie podstupujú pacienti s komplexnejším



**Obrázok 4** Príčiny úmrtí po HTx. Bližšie vysvetlenie v texte

CAV – koronárna vaskulopatia

postihnutím s väčším bremenom pridružených ochorení, viac imunizovaní, s využitím rizikovejších darcov (8). Medián prežívania po HTx podľa ISHLT realizované v rokoch 1982 až 1991 bol 8,6 roka, v rokoch 1992 – 2001 10,5 roka a v rokoch 2002 až 2008 12,4 roka, medián pre najnovšie obdobie nie je k dispozícii (6). Celkové prežívanie je v našom súbore porovnateľné s týmito údajmi. Naše výsledky tiež dokumentujú podstatne lepší osud chorých, ktorí podstúpili HTx, než majú osoby



**Obrázok 5** Vývoj príčin úmrtí v čase od transplantácie srdca. Absolútny počet úmrtí v jednotlivých obdobiach: < 30 dní – 35; 30 dní – 1 rok – 27; > 1 rok až < 5 rokov – 22; ≥ 5 rokov – 60

CAV – koronárna vaskulopatia

s pokročilým srdcovým zlyhávaním. Pravdepodobnosť päťročného prežívania po HTx v našom súbore bola takmer 80 %, kým u pacientov poukázaných do nášho centra s pokročilým srdcovým zlyhávaním, ktorí HTx nepodstúpili, bola 50 % (3).

Väčšinu pacientov tvorili muži (81 %). Zodpovedá to epidemiológii srdcového zlyhávanía s redukovanou ejekčnou frakciou, ktoré postihuje najmä mužov (9). Podobne vysoký podiel tvorí mužské pohlavie aj v registri ISHLT, podiel žien sa však zvyšuje (6). Pri analýze prežívania podľa pohlavia príjemcu sme zistili, že medián prežívania mužov a žien je podobný. Toto zistenie je v súlade s inými novšími pozorovaniami (10).

Medián veku pri HTx predstavoval 52 rokov, čo odráža skutočnosť, že HTx podstupujú väčšinou mladší ľudia bez významnejších pridružených ochorení. Podľa registra ISHLT je medián veku príjemcov v európskych centrách približne 54 rokov, v amerických centrách vzrástol na 57 rokov. Vek príjemcov závisí od hornej vekovej hranice akceptácie HTx, ktorá je špecifická pre jednotlivé centrá. V našom súbore dlhodobé prežívanie po HTx nezáviselo od veku príjemcu. Výsledky prežívania podľa veku podľa registra ISHLT sú zaujímavé – v Európe je dlhodobé prežívanie príjemcov vo veku 18 až 39 rokov signifikantne lepšie než prežívanie starších príjemcov, v Severnej Amerike je to naopak – mladší príjemcovia majú horšie prežívanie. Vysvetlenia sú hypotetické – napríklad horší prístup k zdravotnej starostlivosti a nižšia kompliance k liečbe v uvedenej geografickej oblasti (8). Vek darcov sa vzhľadom na pretrvávajúci nedostatok štepov srdca v európskych centrách zvyšuje a medián dosahuje 45 rokov (8). Po vylúčení významnejšieho postihnutia koronárneho riečiska a funkcie ĽK darcovského srdca sa akceptujú aj starší darcovia než v minulosti. Priemerný vek darcu za celé obdobie bol v našom súbore relatívne nízky,  $35,6 \pm 11,0$  rokov. Prežívanie pacientov, ktorí dostali štep od staršieho donora, bolo v našom súbore kratšie (medián 13,4 roka) než prežívanie pacientov so srdcom od mladšieho darcu (medián 14,5 roka). Vyšší vek darcu ( $\geq 40$  rokov) bol zo sledovaných ukazovateľov jediný štatisticky signifikantný prediktor horšieho prežívania po HTx. Podľa registra ISHLT predstavuje stúpajúci vek darcu kontinuálnu premennú, ktorá je významne asociovaná so zvýšeným rizikom jednoročnej mortality (11). Najväčší vplyv veku darcu na mortalitu sa pozoruje prvý mesiac

po HTx. Okrem toho, mladší vek darcu ( $< 35$  rokov) sa spája s lepším dlhoročným prežívaním po HTx, a to primárne u príjemcov vo veku  $> 40$  rokov. U mladších príjemcov sa tento efekt nepozoruje, čo naznačuje, že sa u nich pri ovplyvnení prežívania uplatňujú skôr faktory na strane príjemcu (11). Samotný vek darcu srdca však nemusí byť nezávislým prediktorom prežívania po HTx, keďže je pravdepodobné, že srdce starších darcov sa transplantuje príjemcom vyššieho veku či v horšom funkčnom stave v urgentnom poradí čakateľstva na HTx. Vyšší vek darcu sa spája s vyšším rizikom rozvoja koronárnej vaskulopatie štepu (12).

Mechanická podpora v zmysle „bridge to transplant“ sa v NÚSCH začala používať v roku 2006 a jej podiel v rámci čakateľov na HTx stúpa. V databáze ISHLT tvorí podiel pacientov s implantovanou LVAD približne 40 % (8). LVAD u osôb so závažným alebo kritickým funkčným postihnutím môže znamenať zlepšenie celkového zdravotného stavu organizmu a zvrátenie negatívneho vývoja poškodenia cieľových orgánov, zlepšiť funkčný a nutričný stav, na druhej strane však môže ovplyvňovať imunologický status organizmu a sťažiť technickú stránku samotnej HTx. Navyše, implantácia LVAD sa vo všeobecnosti realizuje u pacientov so závažnejším funkčným postihnutím. Globálny „očistený“ vplyv implantácie LVAD na prežívanie preto nie je jednoduché odhadnúť. V našom súbore sme síce zaznamenali nižší medián prežívania pacientov, ktorí mali pred HTx implantovanú mechanickú podporu, rozdiel však nebol štatisticky významný. V medzinárodnej kohorte je jednoročné prežívanie pacientov s implantovaným LVAD pred HTx horšie než pacientov bez LVAD, a to predovšetkým na úkor vyššej včasnej pooperačnej mortality (8).

Dominantnou príčinou smrti darcu bola v našom súbore kranio-trauma, čo sa zhoduje aj s údajmi z registra ISHLT, kde však v ostatnom čase stúpa podiel darcov, ktorí zomreli na anoxiu mozgu (8). V tomto registri mali príjemcovia štepu od darcu, ktorý zomrel na náhlu cievnu mozgovú príhodu, horšie jednoročné prežívanie než príjemcovia štepu od darcu, ktorý zomrel na anoxiu alebo traumy hlavy, a to najmä v prvom mesiaci po HTx. V dlhodobom horizonte však príčina smrti darcu významnú úlohu nemá (11). V našom súbore sme nepozorovali súvislosť príčiny smrti darcu s dlhodobým prežívaním po HTx, metodika sa však mierne odlišovala od metodiky ISHLT: cievna mozgová



príhoda bola zahrnutá v skupine iných príčin s podielom takmer 28 %.

Distribúcia základného ochorenia príjemcu sa v priebehu času mení (8). V Európe približne polovicu indikácií aktuálne predstavuje neischemická KMP, tretinu ischemická KMP a desatinu reštrikčná, hypertrofická KMP a vrodené chyby srdca spolu. Táto distribúcia je podobná ako v našom súbore, v ktorom tvorila 58 % dilatačná KMP, čo približne zodpovedá pojmu neischemickej KMP, lebo okrem pacientov s „pravou“ dilatačnou KMP pravdepodobne obsahuje aj pacientov s inými nozologickými jednotkami v štádiu systolickej dysfunkcie LK. Podiel koronárnej choroby bol 29 % a 13 % predstavovali iné príčiny. Nezistili sme asociáciu základného ochorenia s prežívaním po HTx. Podľa registra ISHLT sú základné ochorenia chlopňové chyby, reštrikčná alebo hypertrofická KMP, vrodená chyba srdca a ischemická KMP asociované s vyšším rizikom úmrtia do jedného roka než neischemická KMP. V dlhšom potransplantačnom priebehu je však situácia odlišná – hypertrofická KMP a vrodená chyba srdca sa spájajú s nižšou päťročnou mortalitou. Vplyv reštrikčnej a ischemickej KMP ostáva naďalej nepriaznivý (8).

Včasná mortalita (do 30 dní) tvorila výrazný podiel na mortalite v rámci celého súboru. Pravdepodobnosť 30-dňového prežívania bola 90,1 %. Podľa registra ISHLT sa 30-dňové prežívanie po HTx zlepšuje: v staršom období predstavovalo 91 %, v novšom dosahuje približne 93 % (8). Za najvyšší podiel (57 %) včasných úmrtí zodpovedalo zlyhanie štetu. Na včasnom poškodení štetu sa môžu podieľať technika odberu štetu, ischemický čas, operačná technika, krvácanie či infekcia v perioperačnom období. Do kategórie zlyhania štetu sme zaradili systolickú dysfunkciu LK, PK aj oboch komôr. Nemožno vylúčiť, že ako dysfunkcia štetu sa prejaví aj jeho poškodenie pri nediagnostikovanej CAV a rejekcii a sekundárne poškodenie myokardu v dôsledku iných faktorov (vírusová infekcia, sepsa, hypoxia, hemoragická anémia a iné). Nie je jasné, aký podiel na zlyhaní štetu má izolovaná dysfunkcia PK, ktorej príčinou okrem ischemickej lézie môže byť aj pľúcna hypertenzia. Infekcia mala na príčinách úmrtí podiel 14 %, väčšinou išlo o baktériovú infekciu so sepsou s prípadným multiorgánovým zlyháváním. Krvácanie s hemoragickým šokom zodpovedalo za 14 % včasných úmrtí. Predisponuje k nemu antikoagulačná liečba počas operácie

a antitrombotická profylaxia v pooperačnom období. V registri ISHLT bolo dominantnou príčinou včasných úmrtí podobne ako u nás nešpecifické zlyhanie štetu (40 %), ďalej multiorgánové zlyhanie (19 %), infekcia (non-cytomegalovírusová – CMV) (14 %), cerebrovasikulárne (8 %) a ďalšie príčiny (6).

V období 30 dní až jedného roka po HTx za úmrtie najčastejšie zodpovedali infekcie (44 %). Vyšší podiel infekcií pravdepodobne súvisí s intenzívnou imunosupresiou, návratom pacientov do domáceho prostredia s infekčnou kontamináciou, ale podieľať sa na ňom môžu aj pretrvávajúce infekcie v dôsledku operačných faktorov či krvácania. V našej práci sme nezistovali, či dominujú infekcie baktériové, vírusové alebo mykotické, no v praxi sa zaznamenávajú všetky uvedené patogény. V 18 % prípadov išlo o náhlu smrť. Infekcia je hlavnou príčinou úmrtia v tomto období aj podľa registra ISHLT (32 %) a ďalších monocentrických údajov. Medzi ďalšie významné príčiny patria nešpecifikované zlyhanie štetu (18 %), multiorgánové zlyhanie (17 %) a akútna rejekcia (8 %) (6).

Dominantnou príčinou smrti v období od jedného roka do piateho roka vrátane bola náhla smrť, ktorá zodpovedala za polovicu úmrtí. Menej často sa vyskytovala akútna rejekcia (23 %). V tomto období sa začínajú prejavovať malignity (18 % úmrtí). CAV ako príčinu smrti sme nezaznamenali. Podľa registra ISHLT v ekvivalentnom období zomiera najviac pacientov (približne 25 %) na zlyhanie štetu, malignitu (lymfóm a iné) (12 – 19 %), CAV (približne 12 %), non-CMV infekcie (11 – 13 %), akútnu rejekciu (5 – 10 %), a multiorgánové zlyhanie (6 %) (6).

V neskorom období,  $\geq 5$  rokov po HTx, tvorila najväčší podiel (25 %) na úmrtiach pacientov CAV. Podiel malignít zostáva stabilný (17 %). Náhla smrť zostáva významnou príčinou úmrtia aj v neskorom období (7 %). V medzinárodnej kohorte sú príčiny smrti v neskorom období po HTx veľmi rôznorodé, bez jedinej dominujúcej príčiny. Najväčší podiel majú zlyhanie štetu (17 – 20 %), malignity (19 – 22 %), CAV (10 – 12%) a non-CMV infekcia (11 – 12 %) (6).

Náhla smrť predstavuje jednu z dominantných príčin úmrtí v našom súbore už po mesiaci od HTx, príčinou smrti bola v 14 % zomretých. Údaje o výskyte náhlej smrti po HTx sú variabilné a závisia od metodiky klasifikácie príčin úmrtí. Podľa starších prác zodpovedá

za približne 10 % úmrtí (13). Vo francúzskom súbore 1 246 pacientov po HTx bola náhla smrť kumulatívne najčastejšou príčinou smrti po jednom roku od HTx a ohrozovala najmä mladších príjemcov ( $\leq 30$  rokov), príjemcov štepu od staršieho darcu, osoby s prítomnými donoršpecifickými protilátkami a nízkou ejekčnou frakciou ľavej komory (14). Podľa cielenej retrospektívnej analýzy registra ISHLT zomrelo náhle 582 (2,3 %) z 25 242 pacientov, ktorí prežili prvý rok po HTx. S rizikom náhlej smrti sa spájala liečená rejekcia a CAV (15). Náhla smrť môže byť prvým prejavom CAV (4). Okrem malígnej tachyarytmie k nej môže prispieť aj dysfunkcia sínusového uzla a elektromechanická disociácia pri dysfunkcii myokardu (15). Význam primárnej prevencie pomocou implantovateľného kardiovertera-defibrilátora (ICD) ostáva nejasný. V malom súbore nemali pacienti s ICD implantovaným v primárnej prevencii podľa tradičných kritérií v sledovanom období priemerne  $24 \pm 23$  mesiacov po implantácii ICD žiadne výboje (16). Implantácia generátora impulzov u pacientov po HTx sa môže navyše v dôsledku imunopresívnej liečby a anatomických špecifik spájať s viacerými prídavnými komplikáciami (17). Pomer rizika a priaznivého vplyvu implantácie ICD, ako aj identifikácia pacientov, ktorí by mali prospech z implantácie ICD, doposiaľ zostáva nejasný.

**Limitácie práce.** Limitáciou našej práce je retrospektívny charakter získavania údajov. Hodnotenie výsledkov je sprevádzané čiastočnou subjektivitou, kedy zjednotenie klasifikácie úmrtí záviselo od úsudku hodnotiaceho lekára. Určité množstvo hodnotených údajov vrátane príčin úmrtí u niekoľkých pacientov sa nám nepodarilo získať. Porovnanie našich výsledkov s inými súbormi je limitované veľkosťou nášho súboru pacientov a odlišnou metodikou klasifikácie úmrtí. Naše sledované obdobie je pomerne dlhé. Je pravdepodobné, že príčiny úmrtia v jednotlivých obdobiach sa menia s postupom času, a to v dôsledku pokroku v indukčnej aj udržiavacej imunopresii, starostlivosti o štep pri odbere a transporte, používania a zdokonalenia mechanických podpôr obehu pred transplantáciou a ďalších faktorov. Preto by si presnejšie zhodnotenie dynamiky mortality a príčin smrti vyžadovalo rozdelenie na viacero časových ér, čo by však na druhej strane znížilo počet pacientov a príhod v skupinách a oslabilo validitu štatistického hodnotenia.

## Záver

HTx sa stala rutinnou súčasťou manažmentu pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním. Preukázateľne predlžuje život a zvyšuje jeho kvalitu v porovnaní s konzervatívnym terapeutickým postupom. Potransplantačný priebeh sa však spája s morbiditou a mortalitou, ktorá je dôsledkom faktorov zo strany darcu, príjemcu a ďalších činiteľov. Nedostatok donorov, výskyt pridružených ochorení u príjemcov, ich vplyv na morbiditu a dĺžku života po HTx, logistická a personálna náročnosť, vysoké ekonomické náklady, potenciál nežiaducich účinkov imunopresívnej liečby po HTx a ďalšie faktory predstavujú dôvody, prečo HTx zostáva rezervovaná pre vysoko selektovanú skupinu pacientov, ktorým prinesie najväčší prospech. Na osud pacientov nemá vplyv len samotný chirurgický výkon. Esenciálnou súčasťou úspechu programu HTx je starostlivosť o pacientov s pokročilým srdcovým zlyhávaním, dôkladný výber kandidátov HTx, kvalitná predoperačná príprava a bezprostredná pooperačná starostlivosť, ako aj systematická dlhodobá kardiologická a internistická starostlivosť po HTx.

Naša práca prináša prvé publikované komplexné výsledky týkajúce sa prežívania a príčin úmrtí u pacientov, ktorí absolvovali HTx v Slovenskej republike. Výsledky sú porovnateľné s údajmi z medzinárodných centier a registrov. Okrem potvrdenia vysokej úrovne starostlivosti o pacientov s HTx naše výsledky poukazujú na oblasti, v ktorých sa nachádzajú rezervy. Včasnú mortalitu by mohli znížiť opatrenia zamerané na prípravu príjemcu na operáciu, odber štepu a extrakorporálnu starostlivosť o štep, ako aj bezprostrednú perioperačnú a pooperačnú starostlivosť. V ďalšom priebehu by bolo okrem tradičných preventívnych a terapeutických opatrení potrebné cielene sa zamerať na prevenciu náhlej smrti, ktorá predstavuje významnú a potenciálne ovplyvniteľnú príčinu úmrtí. Nakoniec, za ďalšiu významnú oblasť považujeme prevenciu a včasnú diagnostiku malignít. Tieto systémové opatrenia by mohli znamenať ďalšie zlepšenie osudu pacientov podstupujúcich HTx.

## Literatúra

1. Gonçalvesová E, Hulman M. Indikácia transplantácie srdca. In: Gonçalvesová E, ed. Zlyhávanie srdca. Bratislava: Pro Litera; 2015:357.

2. Goncalvesová E, ed. Manuál diagnostických, indikačných a liečebných postupov. Účelová publikácia NÚSCH. Bratislava; 2022:131.
3. Lesny P, Luknár M, Matejka M, Varga I, Solik P, Wimmerova S, et al. Ten-year survival and prognostic markers in one thousand patients with advanced heart failure. A single-centre analysis. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2016;160:257-262.
4. Potena L, Zuckermann A, Barberini F, Zuckermann AA. Complications of cardiac transplantation. *Curr Cardiol Rep.* 2018;20:73.
5. Awad MA, Shah A, Griffith BP. Current status and outcomes in heart transplantation: a narrative review. *Rev Cardiovasc Med* 2022;23:11.
6. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, O Harhay M, Hayes D Jr, Hsich 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.
7. Fabián, J, Fischer V, Goncalvesová E, Olejárová I, Slugeň I. Prvé úspešné transplantácie srdca na Slovensku. *Cardiol* 1999;8:12-18.
8. Khush KK, Hsich E, Potena L, Zuckerman A, Stehlik J. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-eighth adult heart transplantation report – 2021; Focus on recipient characteristics. *J Heart Lung Transplant* 2021;40:1035-1049.
9. Lam CSP, Arnott C, Beale AL, Chandramouli Ch, Hilfiker-Kleiner D, Kaye DM, et al. Sex differences in heart failure. *Eur Heart J* 2019;40:3859-3868c.
10. Moayedi Y, Fan CPS, Cherikh WS, Stehlik J, Teuteberg JJ, Ross HJ, et al. Survival Outcomes After Heart Transplantation: Does Recipient Sex Matter? *Circ Heart Fail* 2019;12:e006218.
11. Khush KK, Potena L, Cherikh WS, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 37th adult heart transplantation report-2020; focus on deceased donor characteristics. *J Heart Lung Transplant* 2020;39:1003-1015.
12. Lim JY, Jung SH, Kim MS, Park JJ, Yun TJ, Kim JJ, et al. Cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation: Is it really ominous? *Clin Transplant* 2017;31(2).
13. Vakil K, Taimeh Z, Sharma A, Abidi KS, Monica Colvin M, Luepker R†, et al. Incidence, predictors, and temporal trends of sudden cardiac death after heart transplantation. *Heart Rhythm* 2014;11:1684-1690.
14. Bonnet G, Coutance G, Aubert O, Waldmann V, Raynaud M, Asselin A, et al. Sudden cardiac death after heart transplantation: a population-based study. *Europace.* 2023;25:1-10.
15. Alba AC, Fan CS, Manlhiot C, Dipchand A, Stehlik J, Ross HJ, et al. The evolving risk of sudden cardiac death after heart transplant. An analysis of the ISHLT Thoracic Transplant Registry. *Clin Transplant* 2019;33:e13490.
16. Maskoun W, Raad M, Cha YM, Houmsse M, Abualsuod A, Ezzeddine F, et al. Implantable cardioverter defibrillators in patients with orthotopic heart transplant: A multicenter case series. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2022;33:1813-1822.
17. DeFilippis EM, Rubin G, Farr MA, Biviano A, Wan EY, Takeda K, et al. Cardiac Implantable Electronic Devices Following Heart Transplantation. *JACC Clin Electrophysiol* 2020;6:1028-1042.