

1. lékařská fakulta  
UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE



AUTOREFERÁT DIZERTAČNÍ PRÁCE

# **Koronární nemoc srdečního štěpu**

Výskyt, rizikové faktory výskytu a prognostický  
dopad časně po transplantaci srdce detekované  
koronární nemoci srdečního štěpu

Autoreferát dizertační práce

Miroslav Kocík

IKEM

## **Úvod:**

Přes příznivý dopad transplantační léčby na osud nemocných v terminálních fázích srdečních onemocnění zůstává tato léčba spojena s řadou komplikací (1,2). Jednou z nejčastějších a nejvýznamnějších komplikací transplantace srdce ( TxS ) je koronární nemoc srdečního štěpu ( KNSŠ ). Vzhledem ke klinickému významu KNSŠ se celá řada autorů věnovala pokusům o určení její etiologie a patofyziologie. Řada autorů se rovněž pokusila o stanovení rizikových faktorů jejího výskytu. Všechny klinické studie se však věnovaly určení rizikových faktorů pro vývoj KNSŠ výhradně v oddáleném období po TxS.

Překvapivě velmi málo poznatků poskytuje současná literatura o časném období vývoje KNSŠ. Přestože jsou dostupná data o velmi časném výskytu koronární nemoci po transplantaci srdce (3), etiologie, rizikové faktory, další vývoj a prognostický význam velmi časně po TxS zjištěné koronární nemoci srdečního štěpu

(dále jen časně detekovaná KNSŠ ) znám není, a to vůbec nemluvě o znalosti eventuálních možností ovlivnění jejího výskytu.

### **Cíle práce:**

Cílem předkládané práce je proto pokusit se zodpovědět právě otázky týkající se výskytu, etiologie, rizikových faktorů a prognostického významu časně detekované KNSŠ. Jednotlivé cíle předkládané práce jsou následující:

- 1) Zjistit výskyt velmi časně detekované KNSŠ
- 2) Určit rizikové faktory výskytu časně detekované KNSŠ
- 3) Určit prognostický dopad přítomnosti časně detekované KNSŠ
- 4) Zjistit výskyt klinických manifestací KNSŠ
- 5) Pokusit se určit rizikové faktory výskytu klinických manifestací KNSŠ

### **Conclusions:**

We have proved high incidence of early detected TxCAD in OHTx recipients' population. Neither any of immunologic nor non-immunologic factors tested in our study was found to represent a risk factor for early detected TxCAD development except of donor age and recipient's BMI.

Despite proving survival to be worse in recipients suffering from early detected TxCAD in compare to the rest of OHTx recipients, we have failed to demonstrate, that early detected TxCAD is an independent risk factor for OHTx recipients negative clinical outcome.

Similarly despite demonstration, that serious cardiac events are more frequent in subgroup of patients with early detected TxCAD, we have failed to prove early detected TxCAD to represent an independent risk factor for its occurrence.

When analyzed only in the group of OHTx recipients with early detected TxCAD, death undoubtedly caused by TxCAD appeared on average in 4.17% of patients per year ( 0%-14.1% ), cumulative incidence has reached 9% at three years, 15.1% in five years and 29.2% at seven years after OHTx.

Finally we have failed to find any risk factor for clinical manifestation of TxCAD in subgroup of OHTx recipients with early detected TxCAD.

### **Soubory pacientů:**

Z celkového počtu 166 transplantací srdce provedených v Kardiocentru IKEM v období od 10. 2. 1999 do 8. 7. 2003 byly získány dva studijní soubory.

Do souboru určeného ke studiu výskytu časně detekované KNSŠ a rizik jejího vývoje byla zařazeno 83 pacientů ( průměrný věk 50,55 ± 11,04 let, 65 mužů, 18 žen ).

Do souboru určeného ke studiu vlivu časně detekované KNSŠ na klinický osud nemocných ( prognóza, výskyt závažných kardiálních událostí, výskyt klinických manifestací KNSŠ ) bylo zařazeno rovněž 83 pacientů ( průměrný věk 50,81 ± 10,39 let, 64 mužů, 19 žen ).

Vzhledem k nepřítomnosti jakýchkoliv statisticky významných rozdílů v základních demografických údajích mezi skupinami pacientů zařazených do studijních souborů a pacienty nezařazenými považujeme studijní soubory za reprezentativní vzorky z celé

populace příjemců TxS za zvolené časové období.

### **Metody:**

Na základě časně po transplantaci provedeného ( 4. týden po TxS ) intravaskulárního vyšetření věnčitých tepen ( IVUS ) byl určen výskyt morfologických známek časně detekované KNSŠ. Řada možných faktorů ( ať již imunologické či neimunologické povahy ) byla testována ve vztahu k přítomnosti IVUS prokázané časně detekované KNSŠ. Přítomnost časně detekované KNSŠ byla testována jako možný rizikový faktor primárního cíle- úmrtí, či výskytu kombinovaného cíle nazvaného závažná kardiální událost. Kombinovaný cíl – závažná kardiální událost byla pro potřeby studie definována jako výskyt akutní koronární příhody, nutnost revaskularizace srdečního štěpu, výskyt poruch rytmu, výskyt

other immunologic nor non-immunologic possible factor was found to represent risk factor for early detected TxCAD development.

We have shown, that survival of recipients with early detected TxCAD is significantly worse (  $p=0.045$  ) in compare to the rest of OHTx recipients. Serious cardiac events were also found more frequently (  $p=0.01$  ) in the group of OHTx recipients suffering from early detected TxCAD.

Despite these facts, we failed to prove early detected TxCAD to represent an independent risk factor for OHTx recipients' negative clinical outcome ( both survival and the incidence of serious cardiac event ).

Death undoubtedly caused by TxCAD ( sudden death caused by TxCAD, acute coronary syndrome, retransplantation due to TxCAD) appeared on average in 1.4% of OHTx recipients per year ( 0%-4.3% ), cumulative incidence reached 4.1% at three years, 6.3% at five years and 10.6% at seven years after OHTx.

( secondary endpoint ) was evaluated.

We have established the incidence of clinical manifestations of TxCAD in the population of OHTx recipients. Finally we have tried to establish the possible risk factors for the clinical manifestation of TxCAD.

### **Results:**

Early detected TxCAD was found in 45% of study population.

Only higher donor age (  $p < 0.0001$  ) and higher recipients' BMI (  $p = 0.003$  ) were found to represent independent risk factors for early detected TxCAD development. Close correlation between donor age and early detected TxCAD development was demonstrated (  $r = 0.099$ ,  $p = 0.002$  ). Using logistic regression model, donor age and recipients' BMI can predict the presence of early detected TxCAD with 89% sensitivity, 75% specificity, 90% positive predictive value and 75% negative predictive value. Neither any

srdečního selhání bez souvislosti s akutní rejekcí či onemocněním perikardu, úmrtí či nutnost retransplantace z důvodů KNSŠ, náhlá smrt nezpůsobená akutní rejekcí či jiným objektivně prokázaným nekardiálním onemocněním.

Ve studované populaci byl konečně sledován výskyt klinických manifestací KNSŠ ( náhlá koronární smrt, akutní koronární syndrom, syndrom anginy pectoris ) a pokusili jsme se identifikovat rizikové faktory pro jejich výskyt.

### **Výsledky:**

#### Výskyt časně detekované KNSŠ

Koronární nemoc srdečního štěpu byla prokázána časně (  $29,81 \pm 12,45$  dní po TxS ) u 45% studované populace. Hemodynamicky významná stenosa věnčitých tepen srdečního štěpu byla pomocí IVUS prokázána u 19% příjemců TxS s časně detekovanou KNSŠ.

Postižení více jak jedné z vyšetřovaných tepen bylo prokázáno u 57% příjemců TxS s časně detekovanou KNSŠ.

#### Rizikové faktory přítomnosti časně detekované KNSŠ

Pouze vyšší věk dárce (  $p < 0,0001$  ) a vyšší BMI příjemce (  $p = 0,003$  ) byly shledány statisticky významnými nezávislými rizikovými faktory přítomnosti časně detekované KNSŠ. Byla prokázána poměrně těsná korelace (  $r = 0,985$ ,  $p = 0,002$  ) mezi věkem dárce a výskytem časně detekované KNSŠ. S využitím logistického regresivního modelu, znalost věku dárce a BMI příjemce je schopna předpovědět výskyt časně po OTS intrakoronárním ultrazvukem prokázané KNSŠ se sensitivitou 89%, specificitou 75%, pozitivní prediktivní hodnotou 90% a negativní prediktivní hodnotou 75%. Žádný z ostatních možných před-, peri- či časně po-transplantačních rizikových faktorů nepředstavoval nezávislý rizikový faktor pro výskyt časně detekované KNSŠ.

There were no significant differences in basic demographic data and survival between enrolled and non-enrolled OHTx recipients observed. Therefore we believe, that study populations represent a representative sample from our OHTx recipients population.

#### **Methods:**

Coronary intravascular ultrasound ( cIVUS ) examination were performed very early after OHTx ( week 4. after OHTx ) to establish the incidence of morphologic signs of early detected TxCAD. Number of both immunological and non-immunological factors were tested as a possible risk factor for the early detected TxCAD presence.

The impact of early detected TxCAD on OHTx recipients' survival ( primary endpoint ) and the incidence of serious cardiac event



### **Study populations:**

166 OHTx were performed between 10. 2. 1999 and 8. 7. 2003 in Center of Cardiology IKEM. Two study populations were recruited from this large population of OHTx recipients for the study purposes.

The first study population consists of 83 OHTx recipients ( mean age  $50.55 \pm 10.04$  years, 65 males, 18 females ). This study population was used to establish the incidence of early detected TxCAD and to establish the risk factors for the early detected TxCAD development.

The second study population was used to evaluate the impact of early detected TxCAD on OHTx clinical outcome ( prognostic impact, incidence of TxCAD clinical manifestations ). This study population consists also of 83 OHTx recipients ( mean age  $50.81 \pm 10.39$  years, 64 males, 19 females ).

### Vliv časně detekované KNSŠ na prognózu příjemce

Přežití příjemců s časně detekovanou KNSŠ je statisticky významně horší oproti příjemcům bez časně po transplantaci srdce prokázané KNSŠ (  $p=0,045$  ). Kombinovaná příčina smrti ( akutní koronární příhoda + náhlá smrt ) se častěji vyskytla v souboru příjemců s časně detekovanou KNSŠ (  $p=0,032$  ).

Nepodařilo se nám však prokázat, že časně detekovaná KNSŠ představuje nezávislý negativní rizikový faktor pro přežití příjemců TxS. V naší studované populaci příjemců OTS, tj. příjemců OTS, kteří přežili 4 týdny od transplantace, byl pouze věk příjemce shledán negativním rizikovým faktorem přežití (  $p<0,05$  ).

### Výskyt závažných kardiálních událostí u příjemců TxS

Za sledované období jsme v námi sledované populaci příjemců TxS detekovali celkem 15 závažných kardiálních událostí ( náhlá smrt ověřená 1x, náhlá smrt neověřená 1x, akutní koronární syndrom 5x,

syndrom námahové anginy pectoris 3x, poruchy rytmu 3x, srdeční selhání 2x ). Kumulativní výskyt závažné kardiální události činil 2,5% v jednom roce, 5,2% ve dvou letech, 10,6% ve třech letech a až 24,3% v sedmi letech od TxS.

#### Vliv časně detekované KNSŠ na výskyt závažné kardiální události u příjemce

Závažné kardiální události se častěji vyskytovaly ve skupině příjemců s časně detekovanou KNSŠ oproti ostatním příjemcům TxS (  $p=0,01$  ). Nepodařilo se nám však prokázat, že časně detekovaná KNSŠ představuje nezávislý rizikový faktor pro výskyt závažné kardiální události. Významné, nezávislé rizikové faktory výskytu závažných kardiálních událostí představovaly pouze vyšší věk dárce (  $p<0,01$  ) a hypertenze 4. týden po TxS (  $p<0,05$  ).

factors, further development and prognostic impact of very early after OHTx detected allograft coronary artery disease is not known.

#### **Aims of the study:**

Therefore the aim of the study was to establish the incidence, risk factors and prognostic impact of early detected allograft coronary artery disease ( early detected TxCAD ). The specific aims of the study were as follow:

- 1) establish the incidence of early detected TxCAD
- 2) identify risk factors for the early detected TxCAD presence
- 3) address the prognostic impact on OHTx recipients clinical outcome
- 4) establish the incidence of clinical manifestations of TxCAD
- 5) try to identify risk factors for the TxCAD clinical manifestations appearance.

## **Introduction:**

Though well established method for treatment of end-stage heart disease, orthotopic heart transplantation (OHTx) is still accompanied by number of complications with allograft coronary artery disease (TxCAD) being one of the most frequent and important (1,2). Due to its clinical importance, number of studies have tried to establish its etiology and pathophysiology. Also many authors have identified risk factors for its development and its prognostic impact on OHTx recipients' clinical outcome. In fact, almost all of the authors have studied risk factors for the development and prognostic impact of later after OHTx detected TxCAD.

Surprisingly, present-day literature can provide us with only few data on the very early development of TxCAD in humans. Despite the fact of being detected very early after OHTx (3), etiology, risk

## Výskyt klinických manifestací KNSŠ ve studované populaci příjemců TxS

Úmrtí způsobené klinickou příhodou, která je v prokazatelné souvislosti s přítomností KNSŠ (náhlá smrt s vyloučením jiných příčin úmrtí, akutní koronární syndrom, nutnost retransplantace z důvodů KNSŠ) se vyskytlo ve studované populaci průměrně u 1,4% příjemců ročně (0%-4,3%), kumulativně postihlo v třetím roce 4,1%, v pátém roce 6,3% a v sedmém roce 10,6% příjemců po TxS. Jasně klinické manifestace KNSŠ- akutní koronární syndromy či syndrom angíny pectoris- se vyskytly v celém našem souboru v průměru u 2,24% příjemců ročně, kumulativně pak u 5,4% v třetím roce, u 11,6% v pátém roce a u 17,5% příjemců v sedmém roce po TxS.

Jasně vyšší výskyt uvedených klinických manifestací je patrný, pokud jsou tyto sledovány pouze ve skupině příjemců s časně detekovanou KNSŠ. Úmrtí způsobené klinickou příhodou, která je

v prokazatelné souvislosti s přítomností koronárního postižení tepen srdečního štěpu se vyskytuje u této podskupiny příjemců v průměru v 4,17% ročně ( 0%-14,1% ), kumulativně dosahuje u našeho souboru 9% v třetím roce, 15,1% v pátém roce a 29,2% v sedmém roce po TxS. Akutní koronární příhody a syndrom námahové anginy pectoris se u této podskupiny vyskytuje v průměru u 5,15% ( 0%-12,8%) příjemců ročně, kumulativně dosahuje jejich výskyt 12% resp. 23,3% v třetím a pátém roce po TxS.

Rizikové faktory výskytu klinické manifestace koronární nemoci u nemocných s prokázanou přítomností časně detekované KNSŠ

Žádný se sledovaných možných rizikových faktorů ( včetně závažnosti koronárního postižení ) nepředstavoval rizikový faktor klinické manifestace KNSŠ u nemocných s prokázanou přítomností časně detekované KNSŠ.

## **Allograft coronary artery disease**

Incidence, risk factors and prognostic impact of early detected allograft coronary artery disease

Summary

Miroslav Kocík

IKEM

### **Závěr:**

Studiem reprezentativního vzorku z populace příjemců transplantace srdce jsme v naší studii ukázali na častý výskyt časně po transplantaci detekované KNSŠ. Prokázali jsme, že kromě věku dárce a BMI příjemce žádný z velkého množství testovaných pre-, peri- či časně po-transplantačních faktorů, ať již imunologické či neimunologické povahy, nepředstavuje rizikový faktor pro přítomnost časně detekované KNSŠ.

Přestože jsem prokázali, že přežití příjemců s časně detekovanou KNSŠ je statisticky významně horší oproti takto nepostíženým příjemcům, nepodařilo se nám prokázat, že časně detekovaná KNSŠ představuje nezávislý negativní rizikový faktor přežití v populaci příjemců TxS, kteří přežili 4. týden po TxS. Rovněž tak, přestože výskyt závažných kardiálních událostí je statisticky významně vyšší v populaci příjemců s časně detekovanou KNSŠ, nepodařilo se nám

prokázat, že časně detekovaná KNSŠ představuje nezávislý rizikový faktor pro jejich výskyt.

V naší práci jsme dále ukázali na výskyt klinických manifestací KNSŠ v populaci příjemců našeho studijního souboru. Nepodařilo se nám však nalést žádný rizikový faktor, který by mohl být s klinickou manifestací onemocnění spojený.

Sborník abstrakt XXVII. dne mladých kardiologů, Praha  
19.6.2001, str. 39 [ Abstrakt ]

- 13) Kocík M., Málek I., Janek B., Želízko M., Pirk J.  
Rizikové faktory vývoje koronární nemoci srdečního štěpu v 1 roce po ortotopické transplantace srdce.  
Sborník abstrakt VI. kongresu České transplantační společnosti, Praha 14.-16.10. 2004 [Abstrakt ]
- 14) Kocík M., Málek I., Hubáček J., Janek B., Kolesár L., Slavčev A., Pirk J. Vliv genového polymorfizmu pro syntázu oxidu dusnatého na rozvoj koronární nemoci srdečního štěpu.  
Sborník abstrakt VII. kongresu České transplantační společnosti, Brno 16.-18.11. 2006 [ Abstrakt ]

### Literatura:

- 9) Kocík M, Janek B, Želízko M, Málek I, Pirk J. Spektrum postižení věnčitých tepen srdečního štěpu z dárce přenesenou atherosklerosou a jeho vývoj v prvním roce po ortotopické transplantaci srdce. Cor et Vasa 2003; 45(9):K133 [Abstrakt]
- 10) Kocík M., Málek I., Janek B., Želízko M., Pirk J. Příčina smrti dárce jako rizikový faktor přítomnosti z dárce přenesené koronární nemoci srdečního štěpu. Cor et Vasa 2004; 46(4): S40 [Abstrakt]
- 11) Kocík M., Kment M., Hegarová M., Málek I. Vliv imunosupresivní léčby na změny typické pro koronární nemoc štěpu v histologickém obraze u nemocných po OTS. Sborník abstrakt IV. Konference: Transplantace orgánů a tkání, Lázně Jeseník 2000
- 12) Kocík M., Janek B, Málek I. Sérový big-endothelin jako marker přítomnosti koronární nemoci transplantovaného srdce.
- 1) Málek I. Transplantace srdce: pohled kardiologa. Triton 2004
- 2) Krejčí J, Hude P, Špinarová L, Toman J, Černý J, Němec P, Frelich M, Sirotková A. Transplantace srdce- indikace, komplikace, terapie- naše zkušenosti ze sledování 100 pacientů po srdeční transplantaci. Vnitř. lék 2000;45:555-558
- 3) Tuzcu EM, Hobbs RE, Rincon G, Bott-Silverman C, De Franco AC, Robinson K, McCarthy PM, Stewart RW, Guyer S, Nissen SE. Occult and frequent transmission of atherosclerotic coronary disease with cardiac transplantation. Circulation 1995; 91: 1706-13

## Seznam prací autora se vztahem k tématu dizertační práce

- 1) Kocík M., Málek I., Janek B., Želízko M., Pirk J. Výskyt atherosklerotického postižení věnčitých tepen v populaci dárců srdce. *Cor et Vasa* 2003; 45(6): 299- 303
- 2) Kocík M., Dufková B., Málek I. Koronární nemoc srdečního štěpu. *Kardioforum* 2005; 3(4): 25-28
- 3) Kocík M., Málek I., Janek B., Želízko M., Pirk J. Risk factors for the development of coronary artery disease of a grafted heart as detected very early after orthotopic heart transplantation. *Transplant International* 2007. Akceptováno k přijetí.
- 4) Kocík M., Janek B., Želízko M., Málek I., Pirk J. Influence of donor transmitted native atherosclerosis on prognosis after orthotopic heart transplantation. *European Heart Journal* 2003; 24 ( abstract supplement ): S615 [Abstract ]
- 5) Kocík M., Málek I., Janek B., Želízko M., Pirk J. Real incidence of „ chronic allograft rejection „ after orthotopic heart transplantation. *Transplant International* 2005; 18(S1): 79 [Abstract]
- 6) Kocík M., Janek B., Želízko M., Málek I., Pirk J. Incidence of coronary atherosclerosis in asymptomatic population. *Atherosclerosis suppl* 2005; 6(1): S125 [ Abstract ]
- 7) Kocík M., Málek I., Janek B., Želízko M., Pirk J. Coronary artery angiography evaluation in allograft coronary artery disease diagnosis. *Transplant International* 2005; 18(S1): 32 [ Abstract ]
- 8) Kocík M., Málek I., Kvasnička J., Viklický O., Kvasnička T., Malíková I., Pirk J. Soluble adhesion molecules and graft coronary artery disease. *Transplant International* 2005; 18(S1): 33 [ Abstract ]