

Optimalizace dárcovských orgánů „ex-vivo“ aktuální stav a zkušenosti v IKEM.

Marek Kysela (1), Jaroslav Chlupáč (1,2), Jiří Froněk (1,2,3)

(1) Klinika transplantační chirurgie, IKEM, Praha

(2) Ústav Anatomie, 2. LF UK, Praha

(3) 1. LF UK, Praha

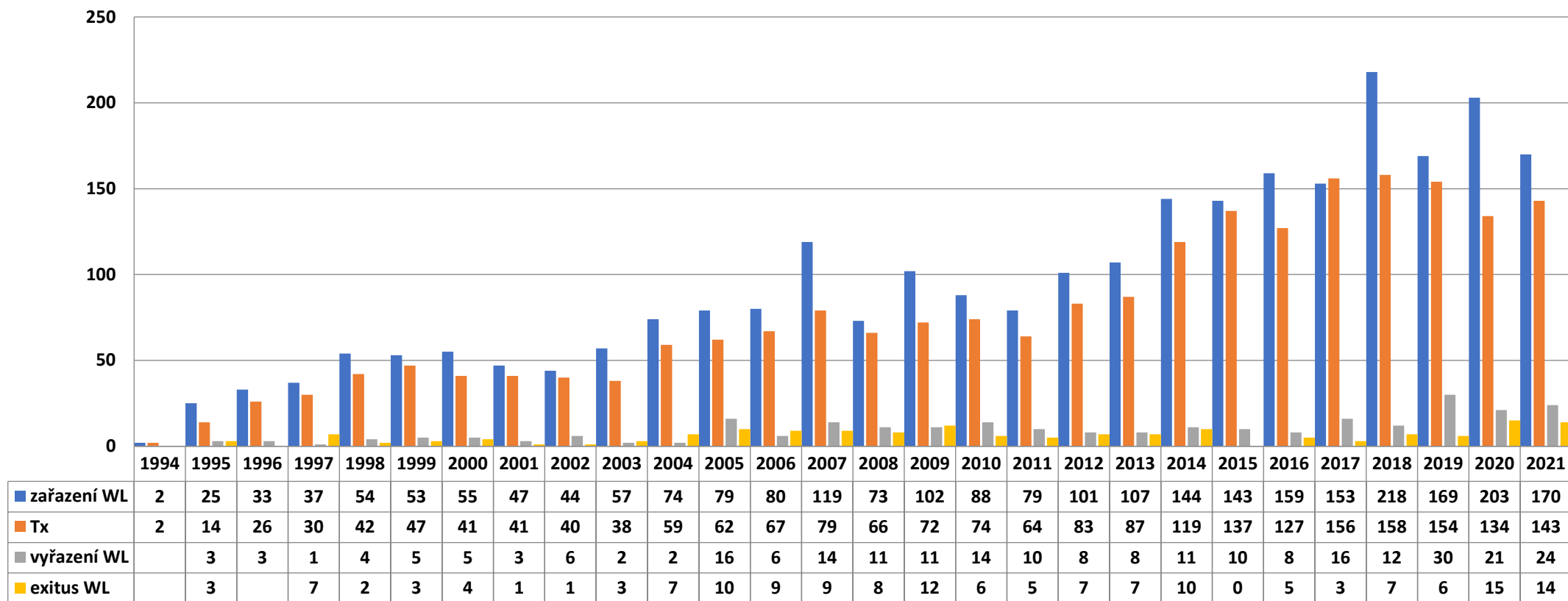


Které orgány lze optimalizovat „ex-vivo“?

- Plíce (III. Chirurgická klinika 1.LF UK, FN Motol)
- Srdce (KKCH, IKEM)
- **Játra (KTCH, IKEM)**
- Ledviny (KTCH, IKEM)

Transplantace jater

- Standardní metoda léčby pro řadu jaterních chorob
- Zvyšující se počet zařazených pacientů na WL



Nedostatek dárců a nedostatek ideálních štěpů.

Jak snížit mortalitu na čekací listině?

- Transplantace jater od žijícího dárce
- Split
- Redukce štěpu
- Použití marginálních štěpů

Charakteristika marginálních dárců jater

- Věk > 70 let
- Hypernatremie > 165 mmol/L
- Umělá plicní ventilace > 7 dní
- Steatosa jater > 40% (BMI > 30kg/m² + makroskopie)
- DCD

Rizika štěpů jater marginálních dárců

- Krátkodobá rizika:

- Primární afunkce (smrt pacienta nebo nutnost reTx do 72h)
- Časná dysfunkce štěpu (ALT, AST ≥ 33.3 $\mu\text{kat/L}$ do 7.POD a/nebo bilirubin ≥ 171 $\mu\text{mol/L}$, a/nebo INR ≥ 1.6 7. den po výkonu)

- Dlouhodobá rizika:

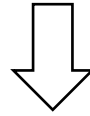
- Intrahepatální biliární komplikace
- Nižší dlouhodobé přežívání štěpu

Ischemicko-reperfuzní poškození jater

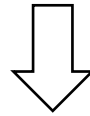
- Začíná zástavou krevního oběhu do jater
- Metabolismus buňky přechází na anaerobní glykolýzu, deplece ATP
- Snižuje se pH a v mitochondriích (komplex II) se hromadí sukcinát (nosič elektronů)
- Vzhledem k porušení elektrochemického gradientu dojde k shiftu elektronů z komplexu II do komplexu I
- Tvorba kyslíkových radikálů v komplexu I, porušení permeability membrány mitochondrie a jejich uvolnění do cytoplasmy
- Destrukce buňky a vznik sterilního zánětu

Ischemicko-reperfuzní poškození jater - důsledky

Akutní selhání jater - primární afunkce

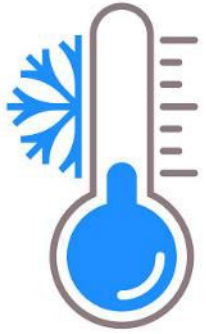


Pokračující sterilní zánět - EAD

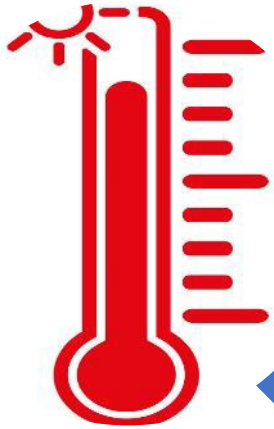


Chronické poškození jater, selhání - intrahepatální
poškození žlučovodů, fibróza

Mechanická perfuze jater



Hypotermická
perfuze



Normotermická
perfuze



Hypotermická perfuze jater

- 2010: první klinická data, D-HMP u 20 jaterních štěpů; kratší doba hospitalizace, nižší transaminázy, méně časných dysfunkcí
Guarrera JV et al. Am J Transplant. 2010; 10(2): 372-81.
- 2017: srovnatelné výsledky s konfigurací HOPE
Van Rijn R et al. Br J Surg. 2017; 104(2): 907 – 17.
- 2017: HOPE u DCD štěpů
Schlegel A. Liver Transplant. 2017; ILTS Abstr:1.
- 2021: HOPE DBD-ECD (RCT)
Czigany Z, Pratschke J, Froněk J, et al. Ann Surg. 2021;274(5):705-712.

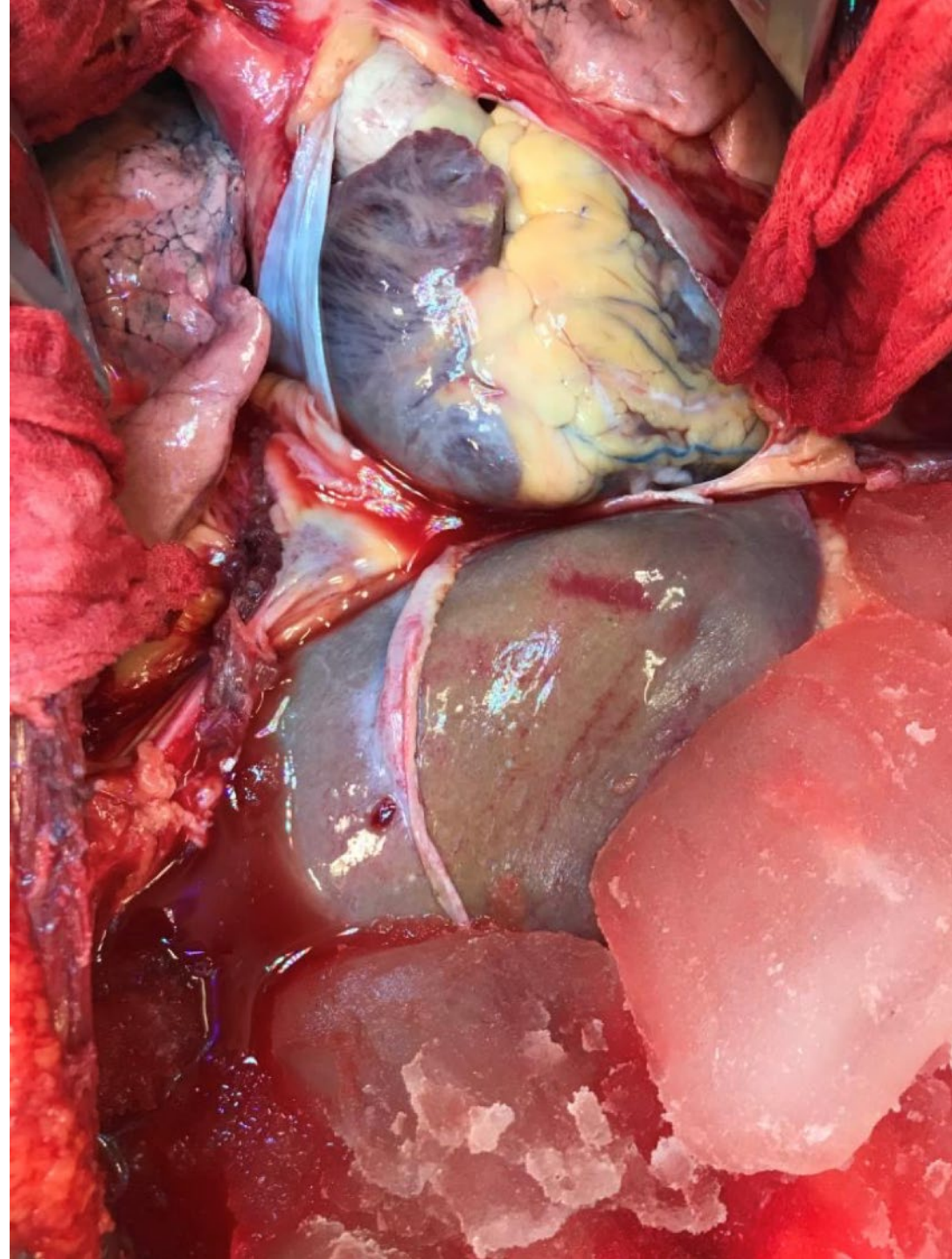
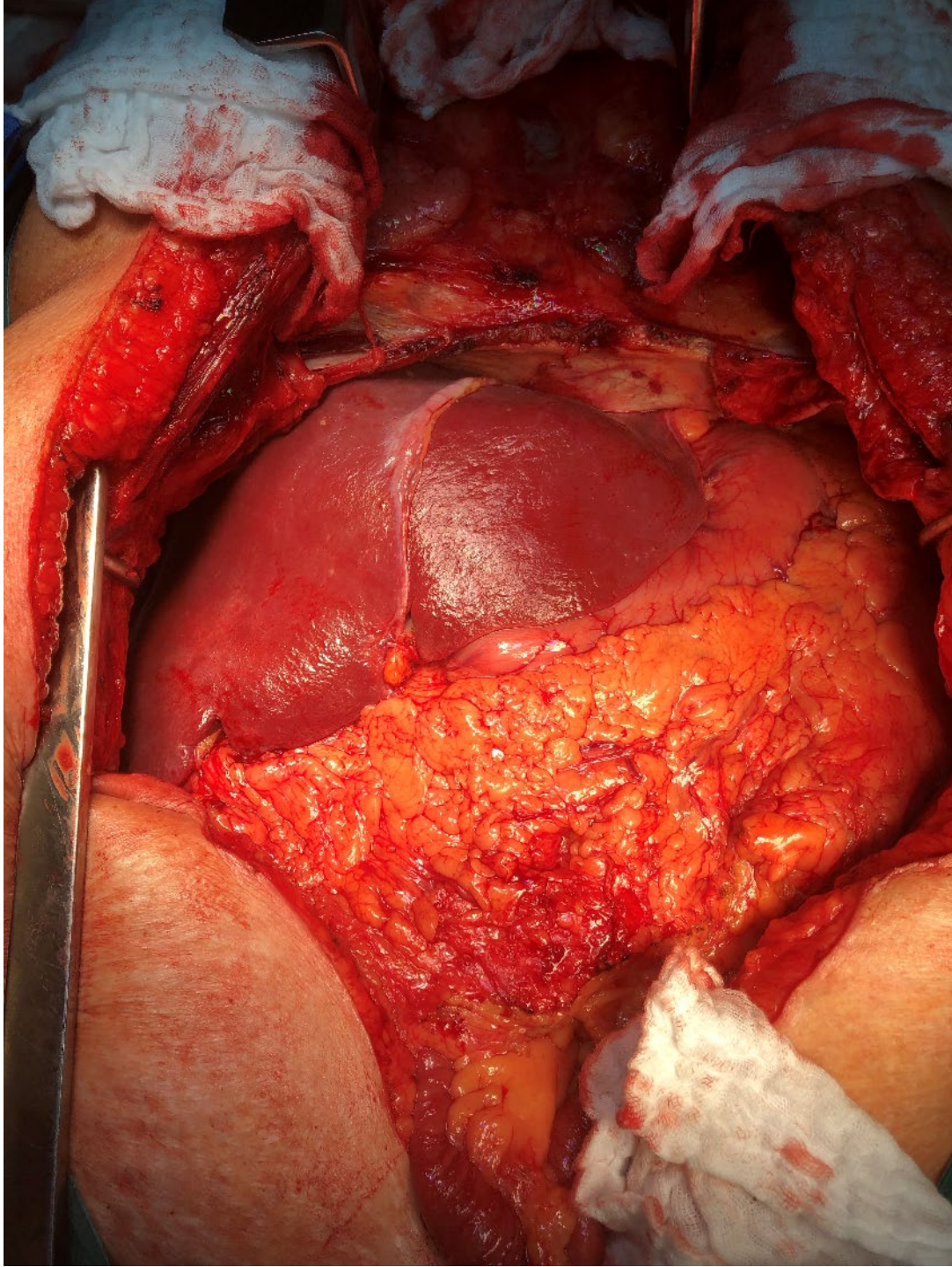
Hypotermická perfuze jater

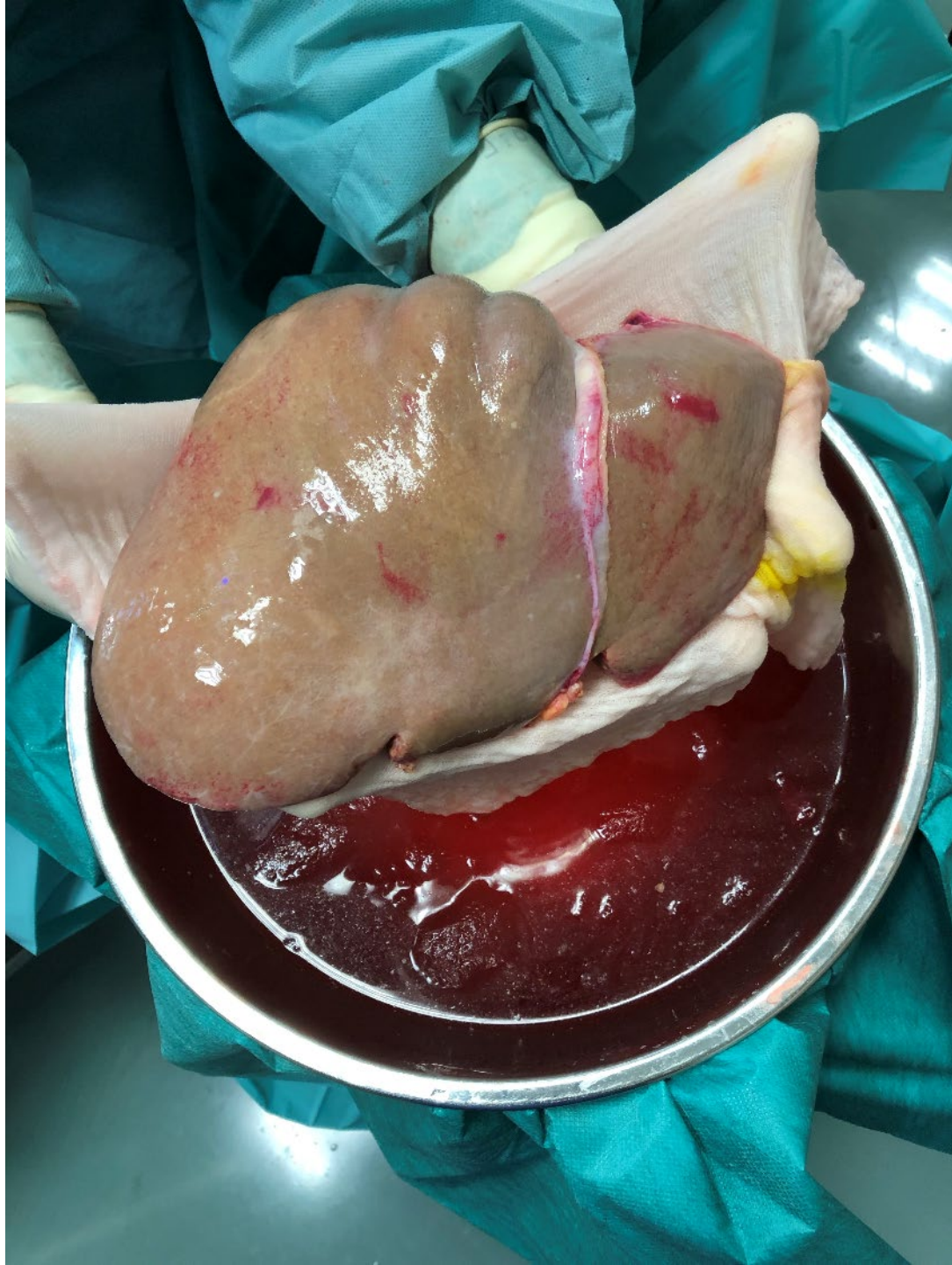
- **Výhody**

- Snížení metabolismu buněk
- Zpomalení enzymatických procesů
- Při technické poruše – srovnatelné s ice cold storage

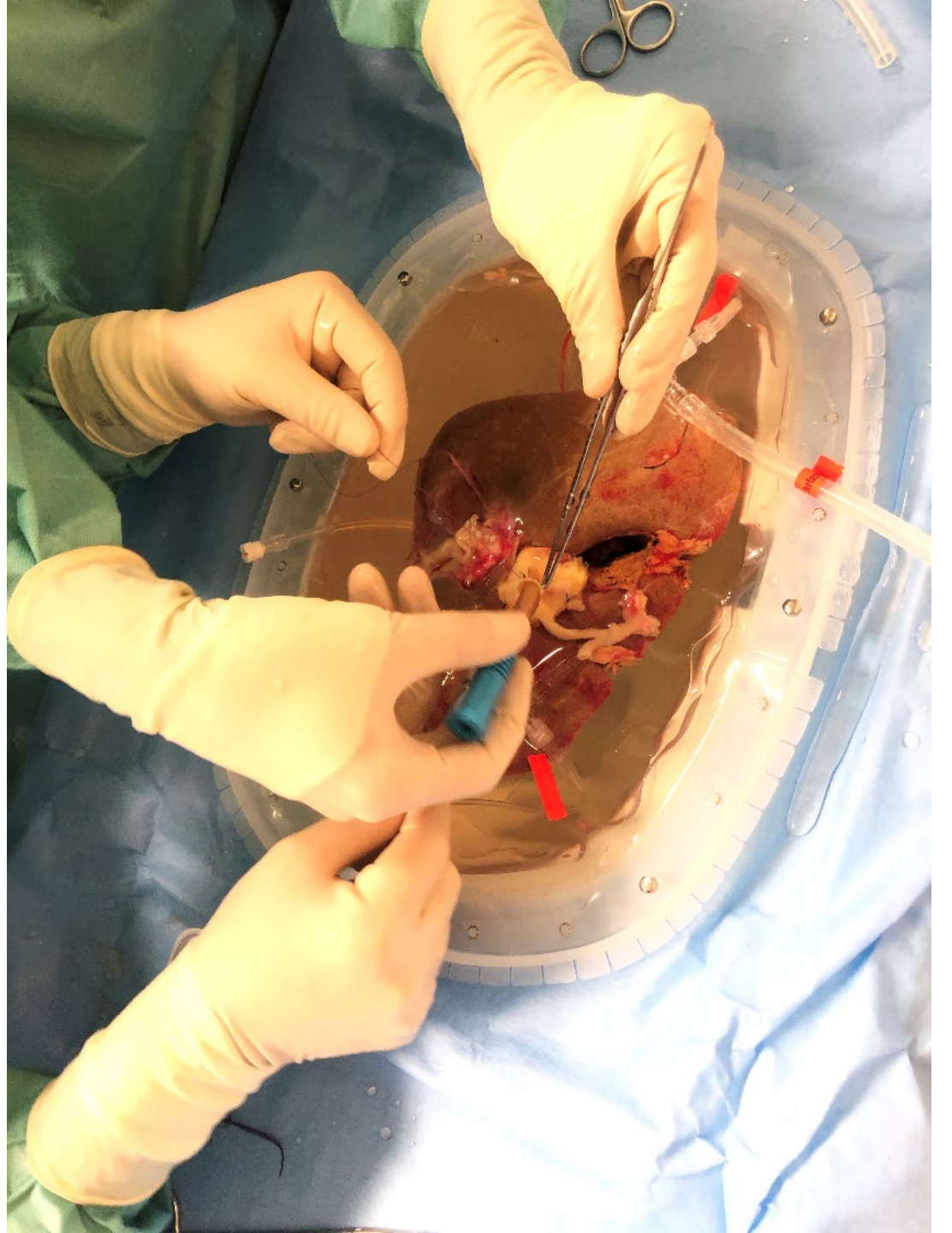
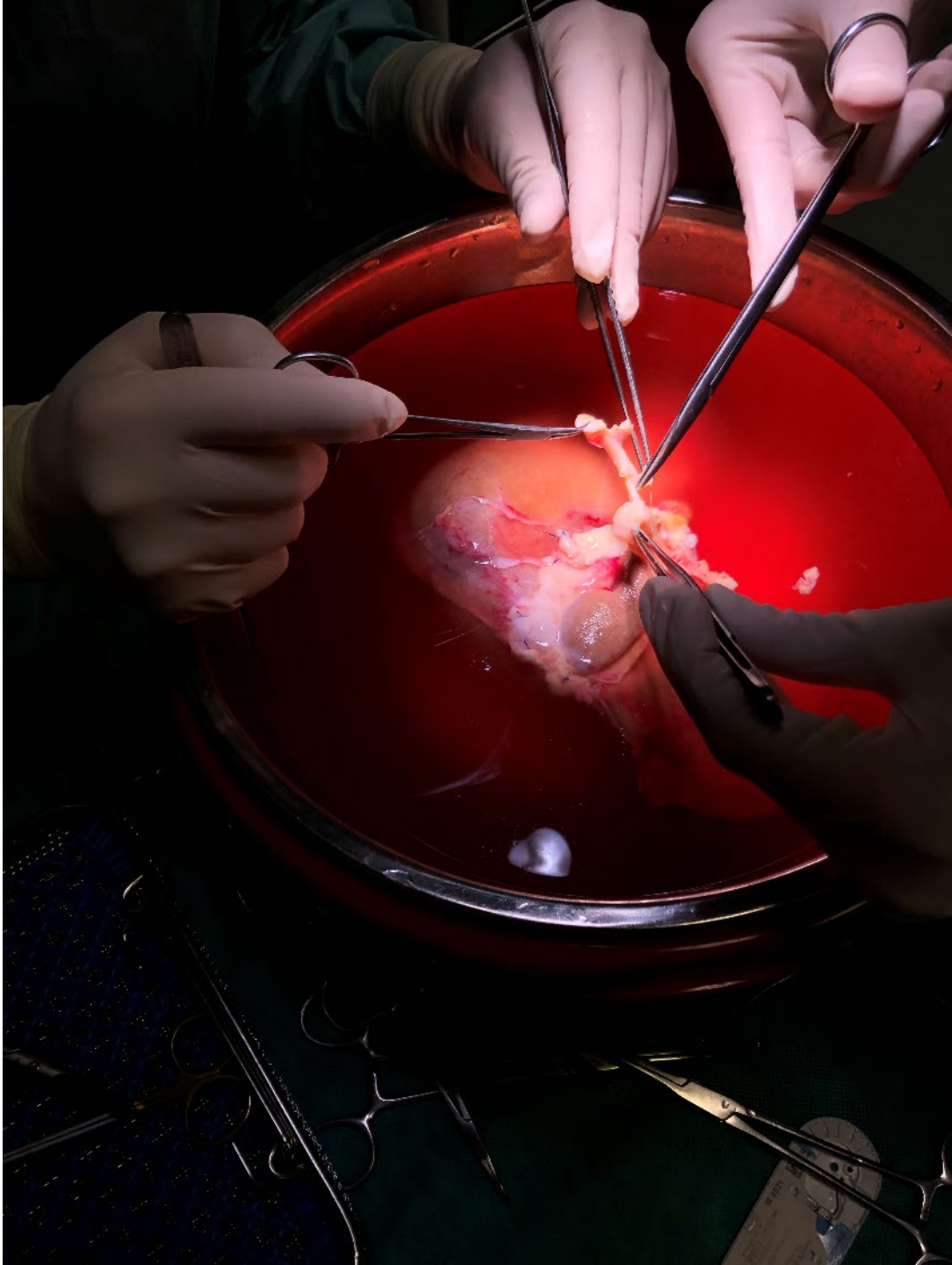
- **Nevýhody**

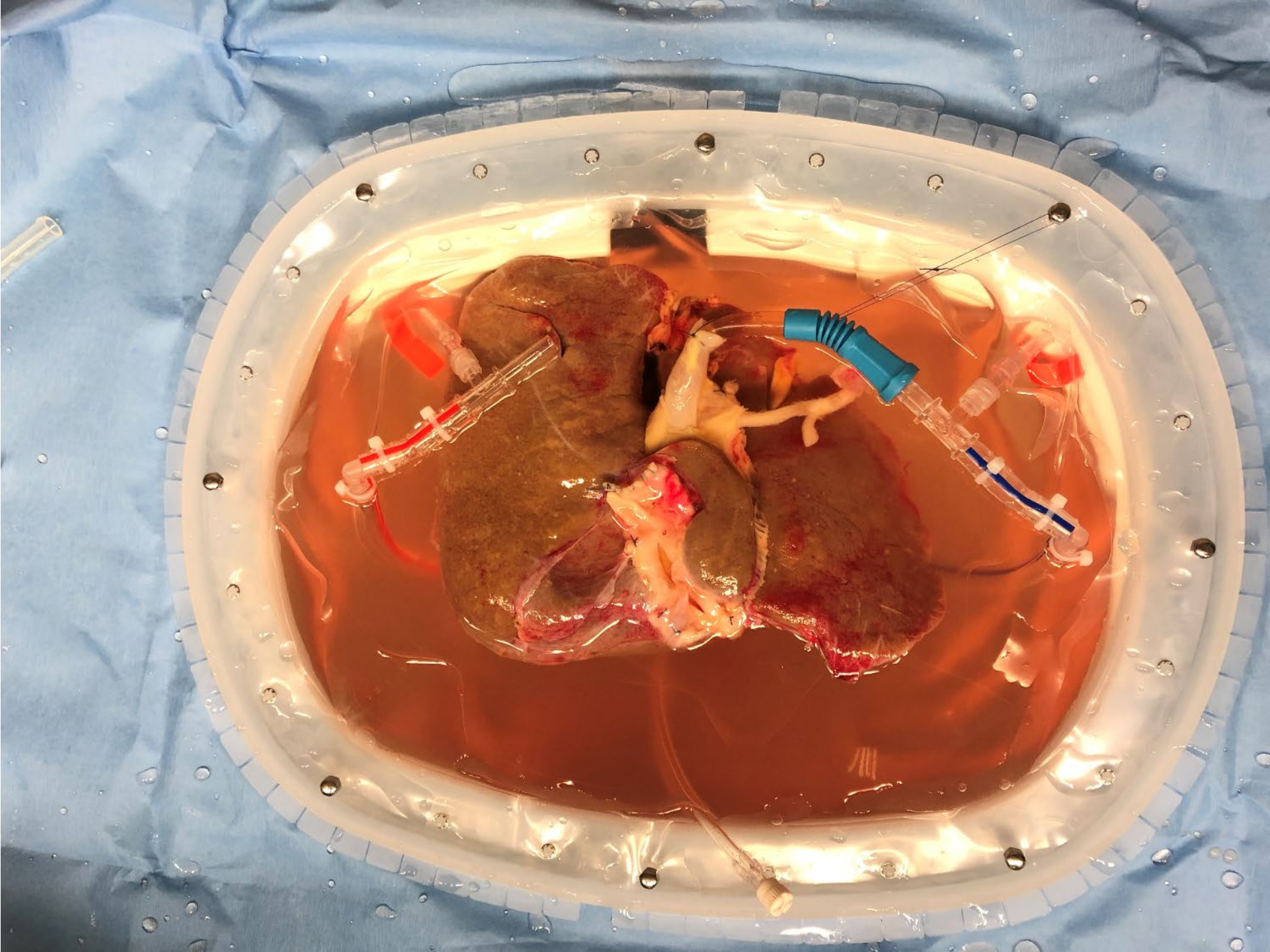
- Omezená možnost testování kvality štěpu
- Nemožnost terapie štěpu



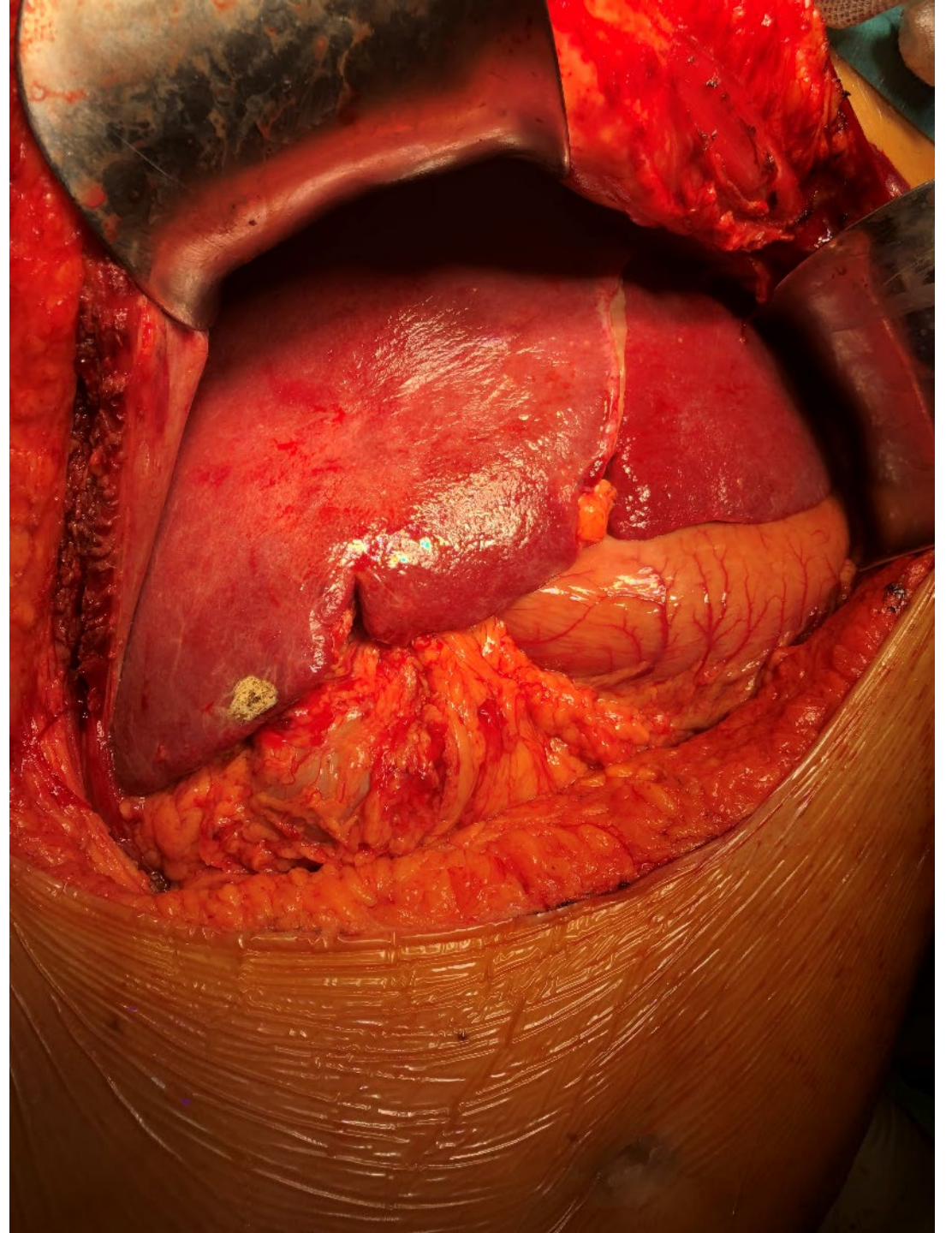
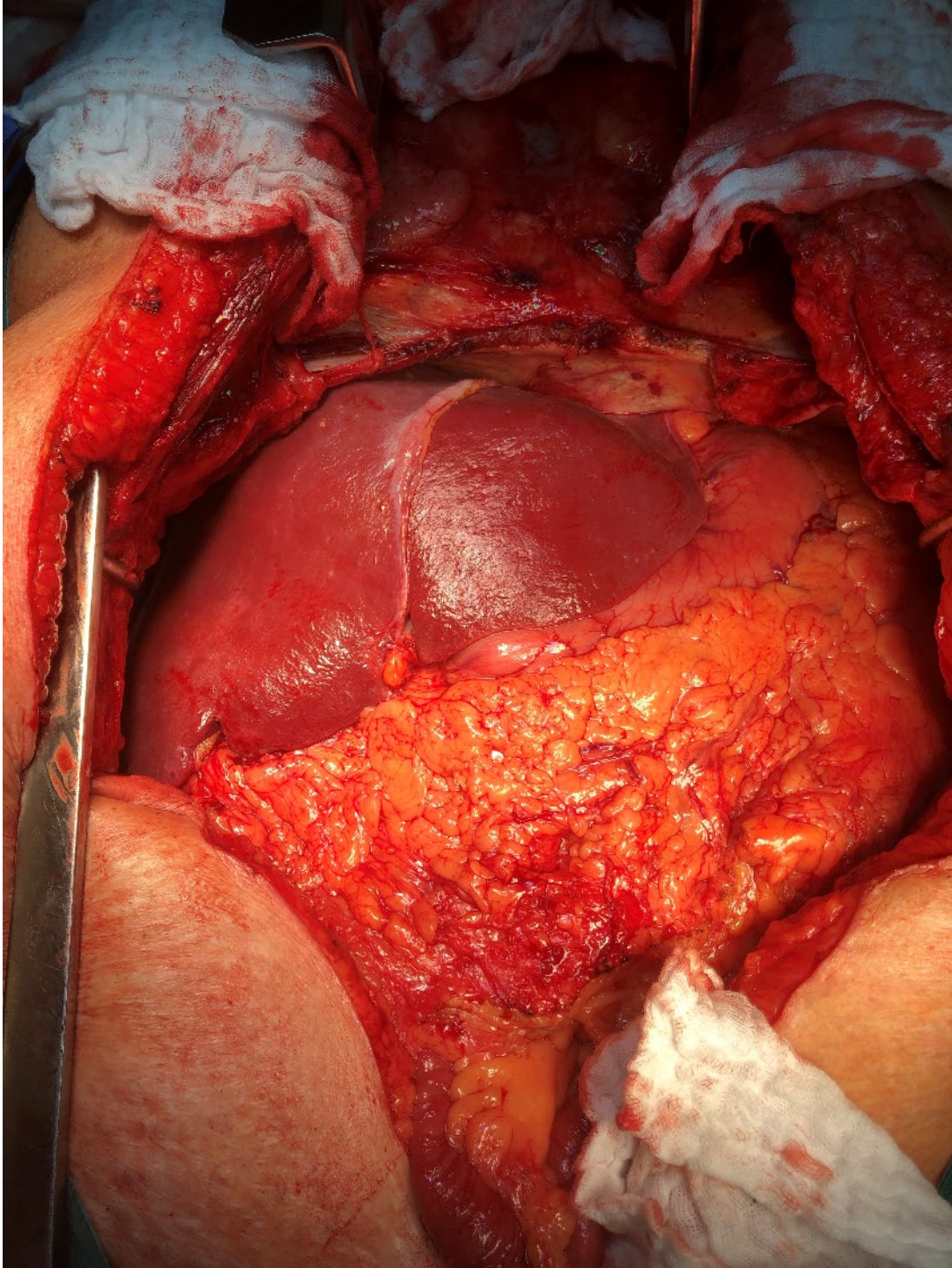










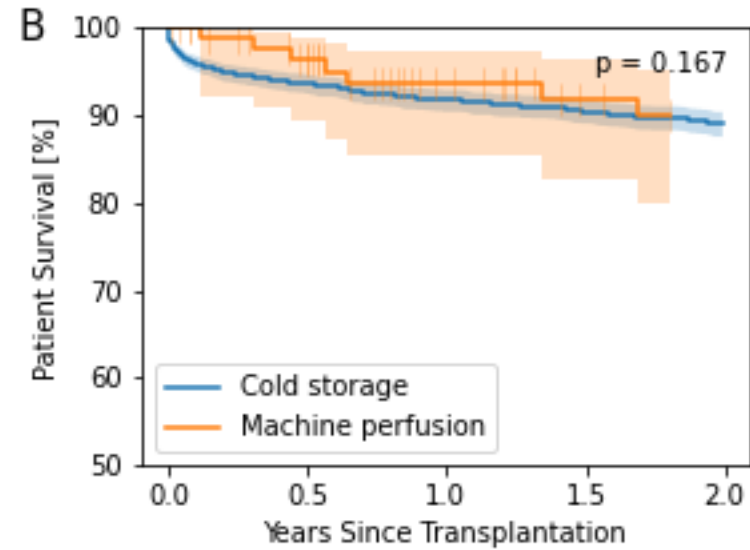
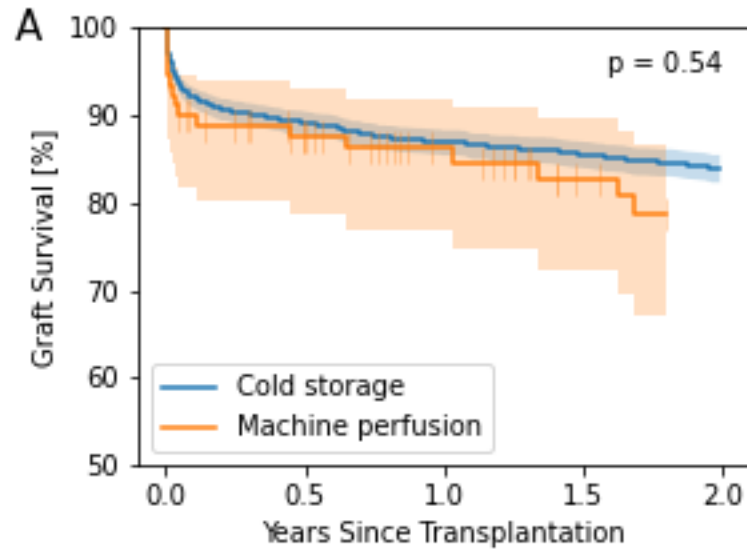


Soubor v IKEM

- Od ledna 2018 celkem 689 transplantací jater a z toho 91 (=13,2%) marginálních štěpů ošetřených mechanickou perfuzí

	N = 91
Věk > 70 let	34
Hypernatremie > 165 mmol/l	10
UPV > 7 dní	21
Steatosa > 40% (BMI > 30)	8
Kombinace	8
Jiné	10

Soubor v IKEM



	At risk	0.5	1.0	1.5	2.0
Cold storage	2170	1860	1759	1678	1595
Machine perfusion	91	66	54	42	38

	At risk	0.5	1.0	1.5	2.0
Cold storage	1987	1781	1695	1621	1548
Machine perfusion	90	76	60	50	47

Graft Survival		1y	2y	
	CS	87%	84%	
	MP	86%	79%	n.s.
Patient Survival		1y	2y	
	CS	95%	95%	
	MP	94%	90%	n.s.

Budoucnost?

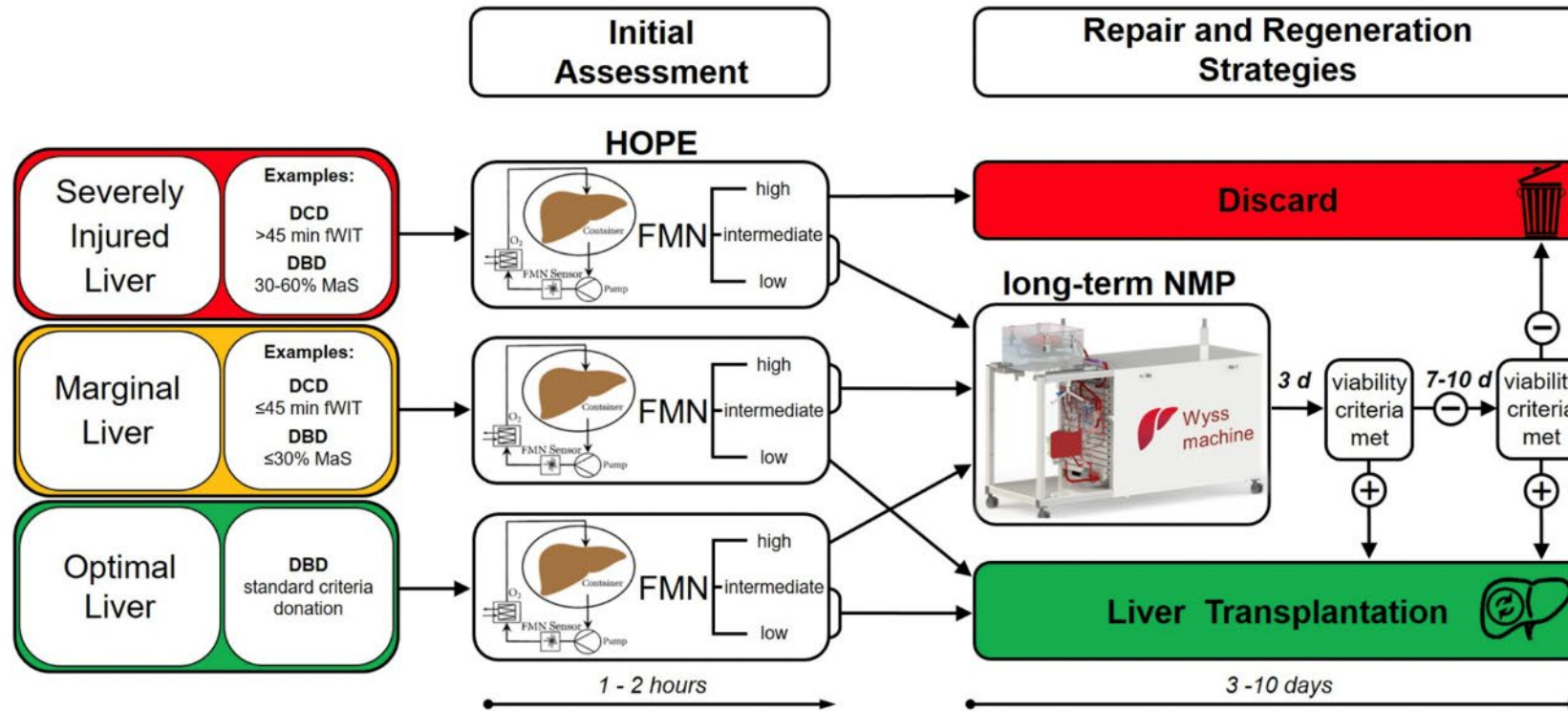


FIGURE 3 The proposed University of Zurich algorithm for the use of liver grafts. Optimal livers with low or intermediate flavin mononucleotide (FMN) release are transplanted immediately or placed on normothermic machine perfusion (NMP) if FMN is high. Marginal livers with low FMN are transplanted immediately or placed on NMP if FMN is intermediate or high. Severely injured livers with high FMN are discarded, whereas those with low and intermediate FMN are placed on NMP. Of note, NMP should be performed for at least 3 days to achieve repair. However, for fatty livers ($\geq 30\%$ macrovesicular steatosis [MaS]), the required perfusion time is at least 7 days and should be extended to 10 days if possible. Abbreviations: DBD, donation after brain death; DCD, donation after circulatory death; fWIT, functional warm ischemia time; HOPE, hypothermic oxygenated perfusion

Budoucnost?

- Maximální utilizace štěpů
- Minimalizace rizik spojených s marginalitou štěpů
- Objektivizace kvality štěpů
- Využití v onkochirurgii?

Závěr

Mechanická perfuze jater je budoucností (nejen) transplantační medicíny, nicméně nyní stále ve fázi výzkumu zejména s ohledem na indikace, konfiguraci, dobu perfuze, médium a teplotu.

Jedná se o způsob jak využít marginální štěpy ve chvíli, kdy se každým rokem zvyšuje počet pacientů zařazených na čekací listinu.

V období od ledna 2018 díky mechanické perfuzi jater narostl počet transplantací jater o 13,2%.

Děkuji za pozornost