

# The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update

Mandeep R. Mehra, MD (Chair), Charles E. Canter, MD, Margaret M. Hannan, MD, Marc J. Semigran, MD, Patricia A. Uber, PharmD, David A. Baran, MD, Lara Danziger-Isakov, MD, MPH, James K. Kirklin, MD, Richard Kirk, MD, Sudhir S. Kushwaha, MD, Lars H. Lund, MD, PhD, Luciano Potena, MD, PhD, Heather J. Ross, MD, David O. Taylor, MD, Erik A.M. Verschuuren, MD, PhD, Andreas Zuckermann, MD and on behalf of the International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Infectious Diseases, Pediatric and Heart Failure and Transplantation Councils

Prevod pripremili: Ilija Srdanović<sup>1,2</sup>; Snežana Bjelić<sup>2</sup>; Sonja Dimić<sup>2</sup>; Miloš Trajković<sup>2</sup>; Branislav Crnomarković<sup>2</sup>; Maja Stefanović<sup>2</sup>; Dragica Tešić<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Medicinski Fakultet Novi Sad, <sup>2</sup>Institut za kardiovaskularne bolesti Vojvodine

**T**okom 2005. godine Upravni odbor Međunarodnog društva za transplantaciju srca i pluća (ISHLT) naručio je razvoj prve Međunarodne liste kriterijuma za transplantaciju srca, koji je objavljen 2006. godine. Nakon toga je ISHLT odlučio da se kriterijumi upotpune i usavrše i u oblastima, za kojim se u prvim smernicama nije u potpunosti obraćala pažnja. Pre svega, to su bile oblasti urođenih mana srca, restriktivne kardiomiopatije i infektivnih bolesti. Pored toga preduzete su i mere izmene smernica iz 2006. godine, gde su nove informacije prisutne i koje su u praksi zahtevale značajne promene.

## 1. (opšta razmatranja): pregled i revizija smernica iz 2006. godine

Sve preporuke iz prethodnih smernica su pregledane i detalji prethodnih i novih smernica su pregledno i sveobuhvatno prikazani u Tabeli 1. Specifične oblasti sa izmenama su diskutovane sa pratećim dokazima.

**Imati na umu da je numerička kategorizacija prilagođena tako, da se poklopi sa smernicama iz 2006. godine što je bliže moguće.**

### 1.1. Kardiopulmonalno stres testiranje

Preporuke za kardiopulmonalno stres testiranje iz 2006. godine, ostaju nepromenjene u verziji iz 2016. godine, sa izuzetkom dodatnih komentara za resinhronizacionu terapiju CRT.

**Preporuka: Prisustvo CRT uređaja ne utiče na aktuelne vršne volumene potrošnje kiseonika (Vo<sub>2</sub>) tj. „cutoff“ vrednosti (Klasa I, Nivo dokaza : B).**

Dokazi iz COMPANION (Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure) studije su pokazali da se i pored poboljšanja NYHA funkcional-

nog statusa bolesnika, na 6. minutnom testu hodanjem (6MWT), CRT nije uticala prediktivnost potrošnje kiseonika na neželjene srčane događaje (2). Novija retrospektivna studija je reevaluirala predvidljivost vršne potrošnje kiseonika (peak VO<sub>2</sub>), kod bolesnika koji su ispitivani, kao kandidati za srčanu transplantaciju (HT), sa ranije implantiranim kardioverter defibrilatorom (AICD), CRT ili sa oba uređaja (CRT-D). Ova studija je sugerisala da se vršni VO<sub>2</sub> ≤ 10 ml/kg/min., više koristi nego tradicionalni vršni VO<sub>2</sub> ≤ 14 ml/kg/min., kao svrsishodniji za „cutoff“ vrednost u eri CRT-D (3). ISHLT smatra da se za sada koriste tradicionalna „cutoff“ vrednost za VO<sub>2</sub>, kada se stave u kontekst svih ostalih prikupljenih podataka u procesu ispitivanja bolesnika.

### 1.2. Upotreba prognostičkih skorova za procenu preživljavanja kod srčane slabosti.

Prognostički skorovi za srčanu slabost (Heart failure survival scores - HFSS) se koriste za predviđanje morbiditeta i mortaliteta kod ambulantnih bolesnika sa srčanom slabošću. Procenjena je korist od njihove upotrebe u vođenju liste za transplantaciju srca (Heart transplant - HT) kod ambulantnih bolesnika.

**Preporuka: Prognostički skorovi za srčanu slabost treba da budu upotrebljeni uz kardiopulmonalne stres testove da odrede prognozu i navedu pravljenje liste za ambulantne bolesnike. Jednogodišnje preživljavanje izračunato sa SHFM (Seattle Heart Failure Model) koje je < 80% i HFSS (Heart failure Survival Score) u opsegu od visokog do srednjeg ranga bi trebalo razmotriti kao racionalne granične vrednosti za listing bolesnika (Klasa IIb, Nivo dokaza: C).**

Nivo korišćenja scoring sistema kao pomoći lekarima u donošenju terapijskih odluka je porastao, posebno

**Tabela 1.** Poređenje smernica iz 2006. i 2016. godine. Odsek 1 (opšta razmatranja).

Preporuke 2006. godine	Preporuke 2016. godine
<p><b>1.1. Kardiopulmonalno stress testiranje za navođenje transplant liste:</b></p> <p>Maksimalni kardiopulmonalni (spiroergometrijski) test je definisan kao onaj sa RER (respiratory exchange ratio) <math>RER &gt; 1.05</math>, sa postizanjem anaerobnog praga na optimalnoj medikamentnoj terapiji (<b>Klasa I, Nivo dokaza: B</b>).</p> <p>Kod bolesnika koji ne tolerišu <math>\beta</math> blokatore, granična vrednost za <math>VO_2 \leq 14</math> ml/kg/min, bi trebala biti korišćena za navođenje transplant liste (<b>Klasa I, Nivo dokaza: B</b>).</p> <p>Kod bolesnika koji koriste <math>\beta</math> blokatore, granična vrednost za <math>Vo_2 \leq 12</math> ml/kg/min, bi trebala biti korišćena za navođenje transplant liste (<b>Klasa I, Nivo dokaza: B</b>).</p> <p>Kod mlađih bolesnika, &lt; 50 godina i kod žena, prihvatljivo je koristiti alternativne metode navođenja transplant liste u vezi sa potrošnjom kisonika <math>Vo_2</math>, sa graničnom vrednošću <math>Vo_2 \leq 50\%</math> vrednosti vršnog <math>Vo_2</math>, (<b>Klasa IIa, Nivo dokaza: B</b>).</p> <p>Kod bolesnika koji su podvrgnuti submaksimalnom kardiopulmonalnom stres testu (<math>RER &lt; 1.05</math>), može se koristiti ventilacioni ekvivalent ugljen dioksida (<math>VE/VCO_2</math>) nagiba <math>&gt;35</math>, kao odrednica za listing pacijenata. (<b>Klasa IIb, Nivo dokaza: B</b>).</p> <p>Gojaznim bolesnicima (body mass index [BMI] <math>&gt;30</math> kg/m<sup>2</sup>) treba prilagoditi vršni <math>Vo_2</math> prema idealnoj telesnoj masi, tako što se prilagođava idealan prag za <math>Vo_2</math> na <math>Vo_2 \leq 19</math> ml/kg/min (<b>Klasa IIb, Nivo dokaza: B</b>).</p> <p>Pravljenje liste pacijenata samo na osnovu izmerenih vrednosti, ne treba činiti <math>Vo_2</math> (<b>Klasa III, Nivo dokaza: C</b>).</p>	<p><b>1.1 Kardiopulmonalno stress testiranje za navođenje transplant liste:</b></p> <p>Nepromenjena preporuka</p> <p><b>Prisustvo CRT uređaja ne utiče na aktuelne vršne volumene potrošnje kisonika (<math>VO_2</math>) tj. „cutoff“ vrednosti (Klasa I, Nivo dokaza : B).</b></p> <p>Nepromenjena preporuka</p> <p>Nepromenjena preporuka</p> <p>Nepromenjena preporuka</p> <p>Nepromenjena preporuka</p> <p>Nepromenjena preporuka</p>
<p><b>1.2 Upotreba prognostičkih skorova za srčanu slabost.</b></p> <p>U situacijama dvosmislenih ili graničnih nalaza (npr., vršni <math>VO_2 &gt; 12</math> i &lt; 14 ml/kg/ml) HFSS (Heart failure Survival Score) može biti uzet u obzir i može doprineti u diskriminizacionoj vrednosti u proceni prognoze i navođenja pravljenja liste za transplantaciju za ambulantne bolesnike. (<b>Klasa IIb, Nivo dokaza: C</b>).</p>	<p><b>1.2 Upotreba prognostičkih skorova za srčanu slabost.</b></p> <p>Prognostički skorovi za srčanu slabost treba da budu upotrebljeni uz kardiopulmonalne testove da odrede prognozu i navedu pravljenje liste za ambulantne bolesnike. Jednogodišnje preživljavanje izračunato sa SHFM (Seattle Heart Failure Model) koje je <math>&lt; 80\%</math> i HFSS (Heart failure Survival Score) u opsegu od visokog/srednjeg ranga bi trebalo razmotriti kao racionalne granične vrednosti za listing bolesnika (<b>Klasa IIb, Nivo dokaza: C</b>).</p> <p>Pravljenje lista za srčanu transplantaciju, samo na osnovu prognostičkih skorova za srčanu slabost treba izbegavati (<b>Klasa III, Nivo dokaza: C</b>).</p>
<p><b>1.3 Značaj dijagnostičke desne kateterizacije srca.</b></p> <p>Desna kateterizacija srca (RHC) treba da bude učinjena svim bolesnicima na listi za srčanu transplantaciju i ponavljana na godišnjem nivou, do trenutka transplantacije. (<b>Klasa I, Nivo dokaza: C</b>).</p> <p>RHC treba da bude ponavljanja svakih 3-6 meseci, kod bolesnika postavljenih na listu za srčanu transplantaciju, posebno kod onih sa reverzibilnom plućnom hipertenzijom ili pogoršanjima simptomatologije srčane slabosti (<b>Klasa I, Nivo dokaza: C</b>).</p> <p>Vazodilatatorni test treba uraditi kod bolesnika, koji imaju sistolni krvni pritisak <math>\geq 50</math> mmHg i transpulmonalni gradijent <math>\geq 15</math> mmHg ili imaju plućnu vaskularnu rezistenciju (PVR) <math>&gt; 3</math> Wood jedinice, dok je sistolni arterijski pritisak <math>&gt; 85</math> mmHg (<b>Klasa I, Nivo dokaza: C</b>).</p> <p>Kada je akutni vazodilatatorni test neuspešan, posebno je učiniti hospitalizaciju sa kontinuiranim hemodinamskim monitoringom, kada se često PVR snizi unutar 24-48 sati, uz upotrebu diuretika, vazodilatatora i vazoaktivnih lekova, kao što je inhalatorni azot monoksid (<b>Klasa I, Nivo dokaza: C</b>).</p> <p>Ukoliko se primenom vazoaktivnih lekova ne uspe postići prihvatljiva hemodinamika i ukoliko se ne može efikasno rasteretiti leva komora uključujući i mehaničku cirkulatornu podršku sa intraaortnom balon pumpom i/ili LVAD (left ventricular assist device), može se zaključiti da je nastupila ireverzibilna plućna hipertenzija (<b>Klasa IIb, Nivo dokaza: C</b>).</p>	<p><b>1.3 Značaj dijagnostičke desne kateterizacije srca.</b></p> <p>Nepromenjena preporuka</p> <p>Nepromenjena preporuka</p> <p>Nepromenjena preporuka</p> <p>Nepromenjena preporuka</p> <p>Ukoliko se primenom vazoaktivnih lekova ne uspe postići prihvatljiva hemodinamika i ukoliko se ne može efikasno rasteretiti leva komora uključujući i mehaničku cirkulatornu podršku sa intraaortnom balon pumpom i/ili LVAD (left ventricular assist device), može se zaključiti da je nastupila ireverzibilna plućna hipertenzija. Nakon LVAD ugradnje, nakon 3-6 meseci potrebno je učiniti reevaluaciju hemodinamskih pokazatelja, radi utvrđivanja reverzibilnosti plućne hipertenzije (<b>Klasa IIa, Nivo dokaza: C</b>).</p>

<p><b>1.4. Komorbiditeti i njihov uticaj na transplantacionu listu.</b></p> <p><b>1.4.1 Dob, gojaznost i malignitet</b></p> <p>Pacijenti treba da budu razmatrani za transplantaciju, ukoliko su mlađi od 70 godina. <b>(Klasa I, Nivo dokaza: C).</b></p> <p>Pažljivo odabrane grupe bolesnika &gt;70 godina mogu biti odabrane za srčanu transplantaciju. Za centre zainteresovane za ovu populaciju, preporučuje se činiti i alternativni program za starije, uključujući i starije donore organa. <b>(Klasa IIb, Nivo dokaza: C).</b></p> <p>Sveukupno, pre transplantacije indeks telesne mase (BMI) &gt; 30 ili procenat idealne telesne mase (PIBW) &gt;140%, je udružen sa lošim ishodom nakon srčane transplantacije. Za gojazne bolesnike je preporučeno predložiti postizanje BMI &lt; 30 ili PIBW &lt;140%, kao cilj pre stavljanja na listu za srčanu transplantaciju. <b>(Klasa IIa, Nivo dokaza: C).</b></p> <p>Preegzistirajući maligni tumori su različiti i mnogi su izlečivi sa hirurškim odstranjenjem, radio ili polihemioterapijom, ili se mogu dovesti u stanje zadovoljavajuće kliničke remisije. Kod ovih bolesnika, koji zahtevaju srčanu transplantaciju, saradnja sa specijalistima onkolozima, je potrebna za stratifikaciju bolesnika i njihovog rizika za rekurenciju tumora. Srčana transplantacija treba da bude izbor, kada je verovatnoća rekurencije tumora mala, od tipa tumora, kao i reakcije na specifično lečenje, uz odsustvo metastaza. Određeno vreme, neophodno za transplantaciju, nakon kliničke remisije, će zavisiti od napred navedenih faktora i ne postoji jasan arbitražni period koji bi bio korišćen za procenu. <b>(Klasa I, Nivo dokaza: C).</b></p>	<p><b>1.4 Komorbiditeti i njihov uticaj na transplantacionu listu.</b></p> <p><b>1.4.1 Dob, gojaznost i malignitet</b></p> <p>Nepromenjena preporuka</p> <p>Pažljivo odabrane grupe bolesnika &gt;70 godina mogu biti odabrane za srčanu transplantaciju. <b>(Klasa IIb, Nivo dokaza: C).</b></p> <p>Pre transplantacije indeks telesne mase (BMI) &gt; 35 je udružen sa lošim ishodom nakon srčane transplantacije. Za gojazne bolesnike je preporučeno predložiti postizanje BMI &lt; 35 kao cilj pre stavljanja na listu za srčanu transplantaciju. <b>(Klasa IIa, Nivo dokaza: C).</b></p> <p>Nepromenjena preporuka</p>
<p><b>1.4.2. Dijabetes, bubrežna slabost, periferna vaskularna bolest.</b></p> <p>Dijabetes sa oštećenjima ciljnih organa, (osim neproliferativne retinopatije) ili loše glikemijske kontrole (glikolizirani hemoglobin HbA1C &gt; 7.5%) i pored optimalne kontrole je relativna kontraindikacija za transplantaciju srca. <b>(Klasa IIa, Nivo dokaza: C).</b></p> <p>Bubrežna funkcija treba da bude procenjena na osnovu procenjene jačine glomerularne filtracije (eGFR) ili klirensa kreatinina, pod optimalnom medikamentnom terapijom. Podatke o bubrežnom oštećenju, potrebno je dodatno ispitati, uključujući ultrasonografiju bubrega, procenu proteinurije i evaluaciju eventualne arterijske vaskularne bolesti brubrega, radi isključenja nezavisnog oštećenja bubrega. Potrebno je razmotriti prisustvo ireverzibilnog oštećenja bubrega (eGFR &lt;40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), kao samostalnu relativnu kontraindikaciju za srčanu transplantaciju <b>(Klasa IIa, Nivo dokaza: C).</b></p> <p>Klinički značajna i simptomatska cerebrovaskularna bolest, koja je nepodesna za revaskularizaciju, može se smatrati kontraindikacijom za transplantaciju. Periferna arterijska okluzivna bolest može biti smatrana kao relativna kontraindikacija za transplantaciju, kada je njeno prisustvo smetnja za rehabilitaciju bolesnika, a ne postoji realna mogućnost revaskularizacije. <b>(Klasa IIb, Nivo dokaza: C).</b></p>	<p><b>1.4.2. Dijabetes, bubrežna slabost, periferna vaskularna bolest.</b></p> <p>Dijabetes sa oštećenjima ciljnih organa, (osim neproliferativne retinopatije) i trajno loše glikemijske kontrole (glikolizirani hemoglobin HbA1C &gt; 7.5% ili 58 mmol/mol) i pored optimalne kontrole je relativna kontraindikacija za transplantaciju srca. <b>(Klasa IIa, Nivo dokaza: C).</b></p> <p>Bubrežna funkcija treba da bude procenjena na osnovu procenjene jačine glomerularne filtracije (eGFR) ili klirensa kreatinina, pod optimalnom medikamentnom terapijom. Podatke o bubrežnom oštećenju, potrebno je dodatno ispitati, uključujući ultrasonografiju bubrega, procenu proteinurije i evaluaciju eventualne arterijske vaskularne bolesti brubrega, radi isključenja nezavisnog oštećenja bubrega. Potrebno je razmotriti prisustvo ireverzibilnog oštećenja bubrega (eGFR &lt;30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), kao samostalnu relativnu kontraindikaciju za srčanu transplantaciju <b>(Klasa IIa, Nivo dokaza: C).</b></p> <p>Klinički značajna i simptomatska cerebrovaskularna bolest može se smatrati kontraindikacijom za transplantaciju. Periferna arterijska okluzivna bolest može biti smatrana kao relativna kontraindikacija za transplantaciju, kada je njeno prisustvo smetnja za rehabilitaciju bolesnika, a ne postoji realna mogućnost revaskularizacije. <b>(Klasa IIb, Nivo dokaza: C).</b></p> <p><b>1.4.3. Procena slabosti bolesnika</b></p> <p><b>Procena slabosti bolesnika (3 od 5 mogućih simptoma, uključujući nenameran gubitak na telesnoj masi &gt;4.5 kg u prošloj godini, gubitak mišićne mase, zamor, veoma usporen hod i nizak nivo fizičke aktivnosti) mogu biti korišćeni, kada se procenjaju kandidati za srčanu transplantaciju. (Klasa IIb, Nivo dokaza: C).</b></p> <p><b>1.4.4. Mehanička cirkulatorna podrška kao most ka kandidaturi.</b></p> <p><b>Upotreba mehaničke cirkulatorne podrške može biti razmotrena kod bolesnika sa potencijalno izlečivim komorbiditetima, kao što su malignitet, gojaznost, bubrežna slabost, upotreba duvana, farmakološki ireverzibilnoj plućnoj hipertenziji, sa kasnijom reevaluacijom ka kandidaturi za listu za transplantaciju. (Klasa IIb, Nivo dokaza: C).</b></p>

<p><b>1.5. Upotreba duvana, alkohola, droga i psihosocijalni aspekti transplantacije.</b></p> <p><b>1.5.1. Upotreba duvana.</b></p> <p>Potrebno je činiti edukativne mere u prestanku upotrebe duvana i smanjenju ekspozicije sekundarnom duvanskom dimu u okruženju, kako pre, tokom i nakon transplant programa. <b>(Klasa I, Nivo dokaza: C).</b></p> <p>Razumno je razmotriti duvansku naviku, kao relativnu kontraindikaciju za transplantaciju. Aktivna duvanska navika tokom 6 meseci pre transplantacije je riziko faktor za loš ishod nakon transplantacije. <b>(Klasa IIa, Nivo dokaza: C).</b></p> <p><b>1.5.2. Upotreba opojnih sredstava.</b></p> <p>Razmotriti rehabilitacione programe odvikavanja kod bolesnika koji imaju skorašnji (unutar 24 meseca) podatak o uzimanju opojnih sredstava pre srčane transplantacije. <b>(Klasa IIb, Nivo dokaza: C).</b></p> <p>Bolesnici, koji ostaju aktivni korisnici psihoaktivnih supstanci, uključujući i alkohol, ne treba da budu podvrgnuti srčanoj transplantaciji. <b>(Klasa III, Nivo dokaza: C).</b></p> <p><b>1.5.3 Psihosocijalna pitanja.</b></p> <p>Psihosocijalnu procenu, potrebno je učiniti pre postavljanja bolesnika na transplant listu. Evaluacija podrazumeva procenu bolesnikove mogućnosti da da pisani pristanak na intervenciju, Osim toga potrebno je da se uskladi sa instrukcijama, preporučenom medikamentnom terapijom. Potrebno je proceniti i bolesnikovu okolinu u kojoj živi, kao i uslove podrške okoline u kojoj živi. <b>(Klasa I, Nivo dokaza: C).</b></p> <p>Mentalna retardacija i demencija se smatraju relativnom kontraindikacijom za transplantaciju. <b>(Klasa IIa, Nivo dokaza: C).</b></p> <p>Loša saradnja pri uzimanju terapije je riziko faktor za odbacivanje transplantata i povećan mortalitet. Bolesnici koji su dokazano nesposobni za saradnju i uzimanje redovne terapije, u više navarata, nisu kandidati za transplantaciju. <b>(Klasa III, Nivo dokaza: C).</b></p>	<p><b>1.5. Upotreba duvana, alkohola, droga i psihosocijalni aspekti transplantacije.</b></p> <p><b>1.5.1. Upotreba duvana.</b></p> <p>Nepromenjena preporuka</p> <p>Nepromenjena preporuka</p> <p><b>1.5.2. Upotreba opojnih sredstava.</b></p> <p>Nepromenjena preporuka</p> <p>Nepromenjena preporuka</p> <p><b>1.5.3 Psihosocijalna pitanja.</b></p> <p>Nepromenjena preporuka</p> <p>Svakom bolesniku, kome se čini da će biti uskraćen za društvenu pomoć i adekvatnu negu u vanbolničkim - kućnim uslovima, se može smatrati da ima relativnu kontraindikaciju za transplantaciju. Korist od srčane transplantacije kod bolesnika sa značajnim kognitivnim oštećenjem i nesposobnostima ili demencijom (npr. sklonost samopovređivanju ili nemogućnost razumevanja značaja lečenja i saradnje sa medicinskim radnicima) nije za sada ustanovljena, tako da srčana transplantacija može biti opasna i stoga nije preporučena bolesnicima u ovoj podgrupi. <b>(Klasa IIa, Nivo dokaza: C).</b></p> <p>Nepromenjena preporuka</p>
<p><b>1.6. Smernice za skrining bolesnika i seriju ispitivanja pre transplantacije.</b></p> <p><b>1.7. Dinamički lisiting bolesnika i algoritam raspodele donora.</b></p> <p>Bolesnici koji se nalaze na vanbolničkim listama za transplantaciju srca, tj. oni koji su bez inotropne potpore, potrebno je u redovnim intervalima pregledati i optimalizovati kako medikamentnu terapiju, tako i terapiju sa ICD i/ili CRTD. Bolesnici sa vanbolničkih lista treba da se reevaluiraju u redovnim intervalima od 3-6 meseci, sa kardiopulmonalnim testovima, kojim bi se procenio uticaj terapije, i u slučaju popravka funkcionalnog statusa, po potrebi skidati sa transplant lista. <b>(Klasa I, Nivo dokaza: C).</b></p> <p>Treba razmotriti redizajnirani algoritam raspodele, da bi se obezbedio prioritet na transplant listama bolesnika sa višim funkcionalnim statusom na većim geografskim regionima (sa prihvatljivim vremenima prijema bolesnika i organa). Ovakva praksa bi mogla smanjiti smrtnu ishodu na listama čekanja za transplantaciju i sa strane obezbeđivanja više srca – doniranih organa, ali i u vremenskom okviru za bolesnike koji zahtevaju organe hitnije. <b>(Klasa I, Nivo dokaza: C).</b></p>	<p><b>1.6. Smernice za skrining bolesnika i seriju ispitivanja pre transplantacije.</b></p> <p>Nepromenjena preporuka</p> <p><b>1.7. Dinamički lisiting bolesnika i algoritam raspodele donora.</b></p> <p>Bolesnici, koji se nalaze na vanbolničkim listama za transplantaciju srca, tj. oni koji su bez inotropne potpore, potrebno je u redovnim intervalima pregledati i optimalizovati kako medikamentnu terapiju, tako i terapiju sa ICD i/ili CRTD. Bolesnici sa vanbolničkih lista treba da se reevaluiraju u redovnim intervalima od 3-6 meseci, sa kardiopulmonalnim testovima i <b>prognostičkim skorovima za srčanu slabost</b>, kojima bi se procenio uticaj terapije i u slučaju popravka funkcionalnog statusa, po potrebi skidati sa transplant lista. <b>(Klasa I, Nivo dokaza: C).</b></p> <p><b>Izbrisano u novim preporukama.</b></p> <p>Potrebno je razmotriti veći prioritet u transplantaciji srca za bolesnike sa visokim stepenima srčane slabosti, uzimajući u obzir teško pronalaženje donora organa, što uzrokuje produženje vremena provedenog na listi čekanja za donorski organ, kao i povećani mortalitet na listama čekanja. <b>(Klasa IIb, Nivo dokaza: C).</b></p>

**1.8. Retransplantacija.**

Retransplantacija je indikovana kod onih bolesnika, koji su razvili značajni CAV (cardiac allograft vasculopathy), sa refrakternom disfunkcijom transplantiranog srca, bez dokaza o hroničnom odbacivanju transplantata. (Klasa IIa, Nivo dokaza: C).

uvođenjem različitih modela procene rizika za mehaničku cirkulatornu podršku (Mechanical circulatory support - MCS). SHFM i HFSS su procenjeni kao sredstva u vođenju liste za transplantaciju srca.

Treba napomenuti da je utvrđeno da SHFM potencijalno potcenjuje jednogodišnji rizik od potrebe za hitnom transplantacijom, uređajem za podršku komori (ventricular assist device - VAD) ili od smrtnosti kod pacijenata sa uznapredovalom srčanom insuficijencijom koji se razmatraju za transplantaciju i kod određenih populacija.<sup>4,5</sup> Kod bolesnika koji imaju srednji rizik od potrebe za hitnom transplantacijom, VAD-om ili smrtnost prema proceni SHFM, dodavanje vrednosti vršnog  $VO_2$  može da pomogne u poboljšanju stratifikacije rizika i da pomogne kod odluke prilikom listinga.<sup>6</sup>

HFSS je poređen sa vršnim  $VO_2$  u retrospektivnoj studiji pacijenata sa srčanom slabošću sa CRT, CRT - D ili samo ICD.<sup>3</sup> HFSS je nadmašio vršni  $VO_2$  u svojoj sposobnosti da razlikuje pacijenata na niskim ili srednjim rizikom od smrti u roku od jedne godine. Goda i saradnici<sup>7</sup> su otišli dalje kako bi utvrdili da li je kombinovanje oba skora za procenu rizika kod pacijenata koji se razmatraju za transplantaciju nadmašilo svaki skor pojedinačno u predviđanju preživljavanja bez neželjenih događaja. Ovi skorovi rizika mogu da pomognu kliničaru u odabiru pacijenata koji treba da se stave na listu za transplantaciju; ipak, ograničenja svojstvena svakom skor u procenu rizika pojedinačno treba imati u vidu.

**Preporuka: Pravljenje lista za srčanu transplantaciju, samo na osnovu prognostičkih skorova za srčanu slabost treba izbegavati (Klasa III, Nivo dokaza: C)**

### 1.3. Uloga dijagnostičke desne kateterizacije srca

Desna kateterizacija srca (Right-heart catheterization - RHC) ostaje važan test za procenu i praćenje kandidata za transplantaciju srca. Navedene promene se odnose na vremenske intervale za ponavljanje merenja.

**Preporuka: RHC treba da bude učinjena kod svih odraslih bolesnika tokom pripreme za stavljanje na listu za srčanu transplantaciju i periodično do transplantacije (Klasa I, Nivo dokaza: C). Periodična RHC se ne preporučuje za rutinsko praćenje kod dece (Klasa III, Nivo dokaza: C).**

Postojao je konsenzus da RHC treba ponavljati periodično u intervalima koje prema svom nahođenju indikuje medicinski tim i da godišnja evaluacija može biti suviše dug vremenski period za određene bolesnike. U prethodnoj smernici, predloženo je da učestalost vremenskog perioda bude od 3 do 6 meseci; ipak, u ovom trenutku, mi smatramo da programi treba da se individualizuju u zavisnosti od situacije (prisustvo plućne hi-

pertenzije na inicijalnoj RHC, postojana stabilnost srčane insuficijencije, aktuelno prisutan uređaj za podršku levoj komori (Left ventricular assist device - LVAD). RHC će morati da se razmotri od slučaja do slučaja kod dece i ne preporučuje se rutinska periodična kontrola, osim u slučaju kada se dokaže da je došlo do kliničke promene.

**Preporuka: Ukoliko se uz pomoć medikamentne terapije ne postigne prihvatljiva hemodinamika i ukoliko se leva komora ne može efikasno rasteretiti uz mehaničku potporu, uključujući intra-aortnu balon pumpu (Intra-aortic balloon pump - IABP) i/ili LVAD, može se zaključiti da je nastupila ireverzibilna plućna hipertenzija. Nakon implantacije LVAD-a, ponovnu procenu hemodinamike treba uraditi nakon 3 do 6 meseci kako bi se utvrdila reverzibilnost plućne hipertenzije (Klasa IIa, Nivo dokaza: C).**

Povišena plućna vaskularna rezistencija (Pulmonary vascular resistance - PVR) refrakternost na medikamentnu terapiju može da bude kontraindikacija za transplantaciju, u zavisnosti od težine. VAD-ovi se koriste kod pacijenata sa refrakternim povećanjima PVR. Istraživači su kroz dve odvojene studije dokazali da ova strategija može biti uspešna u smanjenju PVR do ranga koji je bezbedan za srčanu transplantaciju.<sup>8,9</sup> Još važnije, obe grupe autora prijavile su određeno poboljšanje nakon jednog meseca, ali može biti potrebno od 3 do 6 meseci za postizanje maksimalne reverzibilnosti. Stoga, za utvrđivanje potpune reverzibilnosti nakon implantacije VAD-a, važno je omogućiti dovoljno vreme da ova terapija postigne efekat.

### 1.4. Komorbiditeti i njihove implikacije za listu transplantacije

Evaluacija i vođenje komorbiditeta je imperativ u cilju poboljšanja post-transplantacionih ishoda. U ovom delu, pitanja starosne dobi, gojaznosti i bubrežne funkcije su modifikovana u skladu sa savremenom praksom. Upotreba MCS sistema u pacijenata sa komorbiditetima i njihove implikacije su takođe razmatrani u ovom vodiču.

#### 1.4.1(a) Dob

**Preporuka: Pažljivo odabrani bolesnici stariji od 70 godina mogu se razmotriti za transplantaciju srca (Klasa IIa, Nivo dokaza: C).**

Goldstein i saradnici<sup>10</sup> su analizirali i objavili ishode transplantacije srca kod sedamdesetogodišnjaka koji su pažljivo odabrani i podvrgnuti transplantaciji srca u Sjedinjenim Američkim Državama. Ova grupa pacijenata je imala benefit od terapije, primećeno je manje odbacivanja, ali i veći mortalitet nego u grupi nešto mlađih bolesnika. Većina programa koji izvode transplantaciju kod pacijenata starijih od 70 godina to radi sa posebnim kriterijumima i za dava-



oce i za primaocce. Međutim, ovo može izazvati dodatnu konfuziju i greške. Ipak, lokalna politika koja definiše gornju starosnu granicu za sticanje prava na transplantaciju bi trebala da bude stavljena u kontekst lokalne dostupnosti i kvaliteta organa u cilju održavanja prihvatljivih ishoda transplantacije i razumnu šansu za transplantaciju kod svih pacijenata na listi čekanja.

#### 1.4.1 (b) Gojaznost

**Preporuka: Indeks telesne mase pre transplantacije (Body mass index - BMI) > 35 kg/m<sup>2</sup> je povezan sa lošim ishodom nakon srčane transplantacije. Za tako gojazne pacijente, razumno je preporučiti gubitak težine kako bi se postigao BMI <35 kg/m<sup>2</sup> pre stavljanja na listu čekanja za transplantaciju srca (Klasa IIa, Nivo dokaza: C).**

Nekoliko radova je objavljeno od smernica iz 2006. godine koji se odnose na uticaj BMI na ishode nakon transplantacije srca.<sup>11-13</sup> BMI u rangu gojaznosti, ali <35 kg/m<sup>2</sup> nije ubedljivo povezan sa povećanjem mortaliteta posle transplantacije. Ipak, pacijenti sa BMI >35 kg/m<sup>2</sup> su imali duža vremena čekanja, manje šanse da nađu odgovarajućeg donora, a u nekim radovima i porast mortaliteta i mortaliteta posle transplantacije. Na osnovu ovih podataka, smernica je izmenjena tako da se preporučuje da pacijenti postignu BMI < 35 kg/m<sup>2</sup> radi stavljanja na listu za transplantaciju. Obzirom da se BMI parametar najčešće koristi, odlučili smo da uklonimo procenat idealne težine tela <140 % od dozvoljenog.

#### 1.4.2 (a) Diabetes mellitus

**Preporuka: Dijabetes sa oštećenjima ciljnih organa (osim neproliferativne retinopatije) ili perzistentna loša glikoregulacija (glikozilirani hemoglobin [HbA<sub>1c</sub>] > 7,5 % ili 58 mmol/mol), uprkos optimalnom tretmanu, je relativna kontraindikacija za transplantaciju (Klasa IIa, Nivo dokaza: C).**

Vrednost HbA<sub>1c</sub> od 58 mmol/mol je dodata da bude sveobuhvatan i međunarodno relevantan parametar.

#### 1.4.2 (b) Funkcija bubrega

**Preporuka: Funkcija bubrega treba da bude procenjena na osnovu procenjene jačine glomerularne filtracije (eGFR) ili klirensa kreatinina pod optimalnim medikamentnim tretmanom. Podatke o bubrežnom oštećenju treba dodatno ispitati, uključujući ultrasonografiju bubrega, procenu proteinurije i evaluaciju eventualne arterijske vaskularne bolesti bubrega, radi isključenja nezavisnog oštećenja bubrega. Potrebno je razmotriti prisustvo ireverzibilnog oštećenja bubrega (eGFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), kao samostalnu relativnu kontraindikaciju za transplantaciju srca (Klasa IIa, Nivo dokaza: C).**

Bubrežna disfunkcija nastavlja da igra važnu ulogu u ishodima nakon transplantacije. Često se dogodi da su odbori primorani da donesu odluku da li da se uradi transplantacija srca, transplantacija srca i bubrega ili potpuno odloži transplantacija. Nažalost, nije u potpunosti razjašnjeno koji test ili formulu je potrebno uraditi kako

bi se utvrdila ireverzibilna bubrežna slabost, sa nekoliko formula koje prevladavaju za merenje eGFR. U sadašnjim smernicama, eGFR kao mera bubrežne funkcije, niža od 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> mogla bi se smatrati relativnom kontraindikacijom za HT.

#### 1.4.2 (c) Cerebralna i periferna vaskularna bolest

**Preporuka: Klinički teška simptomatska cerebrovaskularna bolest (CVD) može se smatrati kontraindikacijom za transplantaciju. Periferna vaskularna bolest se može smatrati relativnom kontraindikacijom za transplantaciju kada njeno prisustvo ograničava rehabilitaciju i kada revaskularizacija nije moguća opcija (Klasa IIb, Nivo dokaza: C).**

Cerebrovaskularni incidenti su poražavajuća komplikacija posle transplantacije i mogu u velikoj meri izmeniti kvalitet života i preživljavanje. Prethodni vodič koristi izraz "nije podložan revaskularizaciji"; međutim, prilikom pregleda podataka, ne možemo biti sigurni da li rizik posle transplantacije može zaista da se modifikuje kod pacijenata sa prethodnim cerebrovaskularnim događajem. Patlolla i saradnici<sup>14</sup> su ispitali 1078 pacijenata iz postojećeg registra i otkrili da pacijenti sa simptomatskom CVD imaju povišen rizik od šloga i funkcionalnog pogoršanja, nezavisno od drugih varijabli, ali ne i od smrti tokom dugoročnog praćenja. Nedostatak ove studije je moguća loša klasifikacija i zaista, neki pacijenti su mogli biti revaskularizovani što bi modifikovalo njihov rizik, ali je to ostalo nepoznato. Zbog ove nesigurnosti, tvrdnja koja se odnosi na CVD je izmenjena. Preporuke u vezi bolesti perifernih krvnih sudova ostaju nepromenjene.

#### 1.4.3 Procena slabosti

Uloga slabosti u srčanoj insuficijenciji je nedavno istraživana i iziskuje diskusiju, naročito ukoliko u obzir uzmemo starije pacijente za transplantaciju srca.

**Preporuka: Procena prisustva slabosti (3 od 5 mogućih simptoma, uključujući nenamerni gubitak težine > 4,5kg u protekloj godini, gubitak mišićne mase, umor, veoma usporen hod i nizak nivo fizičke aktivnosti) može se uzeti u obzir prilikom procene kandidata (Klasa IIa, Nivo dokaza: C).**

Slabost je klinički prepoznatljiv poremećaj povećane vulnerabilnosti i opadanja rezervi i funkcija više fizioloških sistema sa starenjem, a kojima su doprineli manji stresovi.<sup>15,16</sup> Nisu svi stariji pacijenti slabi, ali oni koji zadovoljavaju tu definiciju verovatno poseduju najmanje 3 od 5 mogućih simptoma, uključujući i nenamerni gubitak težine (> 4,5kg u protekloj godini), gubitak mišićne mase, umor, usporeni hod i nizak nivo fizičke aktivnosti. Prisustvo slabosti povećava potrošnju sredstava za lečenje srčane slabosti.<sup>16</sup> Zapaženo je da se kod kandidata za implantaciju LVAD-a kojima je postavljena dijagnoza slabosti izdvajaju negativni ishodi.<sup>17</sup>

Postoji nekoliko problema kada je potrebno ustanoviti meru slabosti kao kriterijuma za postavljanje na listu za transplantaciju. Nekoliko različitih alata za procenu, od testiranja jačine stiska ili brzine odgovora na upitnike,

ili kombinacija oba, su proučavani.<sup>18-21</sup> Neke metode mogu biti dugotrajne i teške za obavljanje, dok se druge mere, kao što su sporije odgovaranje na upitnik, lako primenjuju. Ipak, nedostatak standardizacije čini da korišćenje slabosti kao definitivnog kriterijuma za stavljanje na listu bude teško.

Druga značajna pitanja o kojima su diskutovali Flint i saradnici<sup>22</sup> se odnose na slabost u kontekstu srčane insuficijencije i kandidata za VAD. Ova grupa autora skreće pažnju na mogućnost da slabost može da odreauguje na naprednu terapiju, kao što je LVAD, nasuprot slabosti koja ne bi reagovala na takve zahvate. Stoga trenutno nismo u mogućnosti da dodelimo viši nivo preporuka za ovu meru u razvoju.

#### 1.4.4 MCS kao most ka kandidaturi

**Preporuka: Upotrebu MCS treba razmotriti kod pacijenata sa potencijalno reverzibilnim i izlečivim komorbiditetima, kao što su malignitet, gojaznost, bubrežna slabost, upotreba duvana i medikamentno ireverzibilna plućna hipertenzija, uz naknadnu ponovnu procenu da postanu kandidati (Klasa IIb, Nivo dokaza: C).**

MCS kao most ka kandidaturi se koristi za mnoge od gore pomenutih komorbiditeta. U situacijama plućne hipertenzije, može se koristiti pomoćna farmakološka terapija, poput sildenafili ili milrinonona, ali su podaci suviše oskudni da bi činili preporuku. Pacijenti kod kojih se ne uspeva postići optimalni tretman srčane insuficijencije, a koji pak zahtevaju duži vremenski period od svog primarnog maligniteta do trenutka kada mogu da postanu kandidati za transplantaciju, mogu imati koristi od MCS. Gojaznim pacijentima se implantira MCS kao most ka kandidaturi, ali često sam uređaj nije dovoljan da se postigne ciljna redukcija telesne težine. Novi uređaji sa kontinuiranim protokom nisu povezani sa gubitkom telesne težine, naprotiv potencijalno dovode do povećanja telesne težine, kada su implantirani samostalno.<sup>23,24</sup> Iako se ovi pacijenti mogu podvrgnuti operaciji, kod njih dolazi do više infektivnih komplikacija i potreba za ponavljanjem operacija su češće nego što je to slučaj kod negojaznih pacijenata. Neki programi udružuju MCS sa operacijama koje dovode do gubitka na telesnoj težini kako bi se postigao željeni gubitak kilograma.<sup>25</sup>

Primena MCS za poboljšanje bubrežne disfunkcije ukazuje na različite rezultate. U nekim slučajevima, bubrežna funkcija se poboljšava, uključujući i pacijente koji mogu zahtevati privremene metode zamene bubrežne funkcije ili dijalizu nakon implantacije.<sup>26,27</sup> Oni pacijenti sa poboljšanom bubrežnom funkcijom nakon potpore VAD-a, generalno održavaju bubrežnu funkciju posle transplantacije. Ipak, veliki procenat pacijenata sa teškom bubrežnom insuficijencijom u vreme implantacije ili posle operacije imaju značajan porast morbiditeta i mortaliteta. Većina ovih pacijenata ne preživi transplantaciju i imaju 3 puta veći mortalitet.<sup>28</sup>

## 1.5 Upotreba duvana, psihoaktivnih supstanci i psihosocijalna evaluacija kandidata

### 1.5.3 Psihosocijalna evaluacija

**Preporuka: Može se smatrati da svaki bolesnik kome se čini da će biti uskraćen za društvenu pomoć i adekvatnu negu u vanbolničkim - kućnim uslovima ima relativnu kontraindikaciju za transplantaciju. Korist od srčane transplantacije kod bolesnika sa značajnim kognitivnim oštećenjem i nesposobnostima ili demencijom (npr. sklonost samopovređivanju ili nemogućnost razumevanja značaja lečenja i saradnje sa medicinskim radnicima) nije za sada ustanovljena, tako da srčana transplantacija može biti opasna i stoga nije preporučena bolesnicima u ovoj podgrupi. (Klasa IIa, Nivo dokaza: C).**

Predložena revizija vodiča daje veći značaj mogućnosti postizanja adekvatne komplijanse i adherence sa sveobuhvatnim planom medicinskog tretmana nakon transplantacije, nego što daje čisto intelektualnom statusu. Smatra se da pacijenti sa intelektualnim invaliditetom koji imaju adekvatnu socijalnu podršku mogu biti adekvatni kandidati za transplantaciju, pod uslovom da ne postoje druge kontraindikacije posle kompletne evaluacije kandidata.<sup>29</sup> Iako literatura nije jasno definisala opasnosti od transplantacije kod pacijenata sa demencijom, verujemo da transplantacija u takvim okolnostima ima očigledan štetni potencijal, obzirom da se efikasna medicinska nega ne može adekvatno i bezbedno pružiti.

## 1.6 Smernice za skrining bolesnika i seriju ispitivanja pre transplantacije

Nije bilo promena u ovom sistemu; ipak, svaki program će verovatno morati da ažurira svoje protokole, na osnovu novih opštih i specijalnih preporuka.

## 1.7 Dinamički listing bolesnika i novi algoritmi raspodele donora

**Preporuka: Bolesnike koji se nalaze na vanbolničkim listama za transplantaciju srca, tj. one koji su bez inotropne potpore, potrebno je u redovnim intervalima pregledati i optimizovati kako medikamentnu terapiju, tako i terapiju sa ICD i/ili CRTD. Bolesnici sa vanbolničkih lista treba da se reevaluiraju u redovnim intervalima od 3 do 6 meseci, kardiopulmonalnim stres testovima i prognostičkim skorovima za srčanu slabost, kojima bi se procenio uticaj terapije i u slučaju popravka funkcionalnog statusa, po potrebi bi se skidali sa transplant lista. (Klasa I, Nivo dokaza: C).**

Nova uloga upotrebe prognostičkih skorova u srčanoj insuficijenciji u inicijalnoj evaluaciji se takođe odnosi na dinamički listing; stoga je primena prognostičkih skorova dodata preporukama. Retransplantacija i prioritetni listing senzitivisanih pacijenata su dve oblasti koje se ne pominju u smernicama iz 2006. godine i svakako zahtevaju dodatak. Ipak potreba da se pomenu algoritmi za utvrđivanje prioriteta nije postojala, samim tim su i uputstva koja se odnose na taj aspekt obrisana.

**Preporuka: Viši nivo prioriteta za visoko senzitivisane pacijente se može razmotriti obzirom na postojanje teškoća pribavljanja donora, što uzrokuje prekomerno čekanje i dovodi do povećanja smrtnosti (Klasa IIb, Nivo dokaza: C)**

Pre-transplantaciona senzitivizacija je stalan problem kod srčane transplantacije. Najnoviji izveštaj ISHLT registra je pokazao da 13,8% primalaca transplantata ima povišen panel-reaktivnih antitela (PRA) koji se definiše kao vrednost testa > 10%.<sup>30</sup> Objavljeni izveštaji dosledno podržavaju povezanost nivoa cirkulišućih antitela sa povećanjem smrtnosti, odbacivanjem i razvojem srčane alograft vaskulopatije (Cardiac allograft vasculopathy - CAV) u post-transplantacionom periodu, kao i produžavanje čekanja i rizik od smrtnosti u pre-transplantacionoj fazi.<sup>31</sup> Ovi pacijenti su češće žene, imaju VAS, primili su transfuzije krvi ili su imali prethodne operacije, od kojih su neke uključivale materijal koji je doveo do porasta antitela, kao što su operacije urođenih srčanih mana.<sup>32-35</sup>

U 2010. godini, kanadska mreža za transplantaciju srca je obzirom na brigu zbog dužeg vremena čekanja senzitivisanih pacijenata, razvila prioritetsnu kategoriju 4S za one pacijente sa povišenim vrednostima PRA (cPRA) > 80% ili cPRA > 20% uz tri neuspela pokušaja u dobijanju odgovarajućeg donora zbog pozitivnog virtuelnog cross-match-a.<sup>36</sup> Kanadska mreža za transplantaciju srca je u međuvremenu modifikovala kategoriju 4S da uključuje samo one pacijente sa cPRA > 80%, standardizovala je izračunavanje cPRA, definisala je neprihvatljive antigene i uklonila mogućnost korišćenja 4S kriterijuma za listing, što će unapred prihvatiti donore uprkos pozitivnom virtuelnom cross-match-u.

Kfoury i Kobashigawa<sup>37</sup> su izrazili zabrinutost zbog ovakve strategije u svom članku. Centralno mesto u ovim pitanjima su metode utvrđivanja neprihvatljivih antitela i nedostaci korišćenja titara antitela, goruće pitanje određivanja šta prisustvo pre-formiranih antitela zaista znači i na kraju pitanje desenzitivizacije koje se odnosi na korisnost, koji metod i koliko dugo. U konsenzusu iz 2009. godine o senzitivizaciji pre transplantacije, dogovoreno je da kvantitativno određivanje cirkulišućih antitela treba obaviti paralelno sa cPRA.<sup>31</sup>

Iako se dalja debata nastavlja u pogledu odgovarajućeg načina da se otkriju i označe krajnje neprihvatljiva antitela kod kandidata pre transplantacije, metode koje skraćuju vreme čekanja u bolesnijih pacijenata, koji ne mogu da dobiju MCS kao most ka transplantaciji, može biti od pomoći u njihovom dovođenju do transplantacije. U Sjedinjenim Američkim državama, politika izuzetka se može koristiti za poboljšanje statusa na listi čekanja senzibilisanog pacijenta. U tom smislu, takvi izuzeci se odnose na potencijalne donore u organizaciji nabavke organa (Organ procurement organisation - OPO) i mora biti prihvaćen kako od strane OPO, tako i od strane drugih centara za transplantaciju u okviru OPO (ne regionski rasprostranjenih).

Ovo je komplikovano pitanje, a važno je da se uspostave sistemi širom različitih regiona kako bi se obezbedio prioritet visoko senzibilisanih kandidata za transplantaciju. Važno je da definicije senzibilizacije budu standardizovane preko programa, tako da tumačenje ovih sistema bude smisleno.

## 1.8 Retransplantacija

**Preporuka: Retransplantacija je indicovana kod pacijenata koji razviju značajan CAV sa refrakternom disfunkcijom srčanog alografta, bez dokaza o postojećem akutnom odbacivanju (Klasa IIa, Nivo dokaza: C) .**

Retransplantacija srca i dalje zauzima mali deo ukupno obavljenih transplantacija kod odraslih, što čini oko 3% svih transplantacija.<sup>30</sup> Iako su se ishodi poboljšali u poslednjih nekoliko godina,<sup>30</sup> retransplantacija ostaje u najvišoj grupi jednogodišnjeg mortaliteta i takođe je značajan prediktor dugoročnog mortaliteta. Još je upadljiviji nalaz da je smrtnost za retransplantaciju u registru podataka 18% u prvih 30 dana i 22% u prvih 90 dana.<sup>38,39</sup> Čak i u pedijatrijskoj populaciji, retransplantacija daje lošiji dugoročni mortalitet u poređenju sa primarnim transplantacijama srca (63%, 46% i 26% vs 72%, 60% i 42% za 5, 10 i 20 godina redom;  $p < 0,001$ ).<sup>40</sup>

Godine 2007. Johnson i saradnici<sup>41</sup> su objavili konsenzus o indikacijama za retransplantaciju. Na osnovu raspoloživih podataka se smatralo da su odgovarajuće indikacije za retransplantaciju razvoj hronične teške CAV sa simptomima ishemije ili srčanog popuštanja, CAV bez simptoma, ali sa umerenom do teškom disfunkcijom leve komore ili simptomatska disfunkcija grafta bez dokaza o aktivnom odbacivanju. Zabrinutost je porasla jer je retransplantacija unutar prvih 6 meseci, posebno kod imunološke komplikacije kao primarnog uzroka, povezana sa visokim rizikom. Ostale serije su potvrdile ovaj visok rani rizik.<sup>42,43</sup>

### Napomena o transplantaciji kod dece:

**Iako se skoro polovina svih transplantacija kod dece uradi zbog CHD (objašnjeno u poglavlju IV), treba napomenuti da se opšta načela razlikuju kod tradicionalnih indikacija, poput idiopatske dilatativne kardiomiopatije za transplantaciju u pedijatrijskoj populaciji. Na primer, RHC se ne preporučuje rutinski kod dece, a mnogi centri koriste ehokardiografski izračunate hemodinamske parametre. HFSS nije validan u pedijatrijskoj populaciji i stoga se ne može primenjivati; slično tome, ne koriste se određene vrste mehaničke cirkulatorne potpore, kao što je IABP. Dakle, kako se ove smernice odnose i na mlađe pacijente, moraju se obazrivo upotrebljavati.**

## 2. (posebna razmatranja): Restriktivne i infiltrativne kardiomiopatije

Mali, ali značajan procenat pacijenata sa uznapredovalom srčanom slabošću, ima bolest čiji fenotip koji ne karakteriše dilatacija i hipokinezija leve komore, i obično ne reaguju na tradicionalnu medikamentnu terapiju i primenu različitih medicinskih uređaja. Ove bolesti uključuju hipertrofičnu kardiomiopatiju (HCM), restriktivne kardiomiopatije (RCM), aritmogenu displaziju desne komore (ARVD/C) i infiltrativne kardiomiopatije (44).

Poslednja grupa uključuje pacijente sa srčanom amiloidozom, kod kojih je nedavno razvijena specifična ciljna terapija, koja može da dovede do progresije sistemskih manifestacija bolesti. Prognoza, terapijske strategije, i indikacije za HT kod ovih bolesnika zahteva-



ju posebna razmatranja i preporuke koje će biti prikazane u ovom odeljku.

## 2.1. Restriktivne kardiomiopatije

### Preporuke:

**2.1.1: Pacijente sa teškim simptomima RCM (NYHA III-IV) treba uputiti na procenu za HT (Klasa I, Nivo dokaza: B).**

**2.1.2: Pacijente sa RCM koji se procenjuju za HT, bi trebalo da prođu kompletnu dijagnostiku za utvrđivanje etiologije (infiltrativna forma vs idiopatska) i da se isključi restriktivni perikarditis (Klasa I, Nivo dokaza: C).**

**2.1.3: Kod donošenja odluke o stavljanju pacijenata sa RCM na listu za transplantaciju srca, treba uzeti u obzir specifične prognostičke indikatore (prisustvo i stepen sistolne disfunkcije LK, proširenje pretkomora, plućnu hipertenziju i nizak CO) (Klase I, Nivo dokaza: B).**

**2.1.4: Kod RCM, efikasnost i bezbednost LVAD kao most ka transplantaciji, se ne može preporučiti kao standardna procedura. MCS sa LVAD-om ili potpuno veštačko srce se može razmatrati u posebno selektivnim slučajevima i u centrima sa velikim iskustvom (Klasa IIb, Nivo dokaza: C).**

RCM je oboljenje miokarda koje karakteriše povećanje krutosti komora, što dovodi do smanjenog dijastolnog punjenja, često povezana sa očuvanom ili blago sniženom sistolnom funkcijom, uvećanjem obe pretkomore, i nedilatiranim komorama.<sup>44</sup> Ova funkcionalna i morfološke pojava može biti povezana sa nizom drugih oboljenja, uključujući hipertenziju, koronarnu bolest, bolesti perikarda, koje treba isključiti tokom dijagnostičke obrade pre razmatranja ovih pacijenata za HT. U ovom odeljku, ćemo se fokusirati na pacijenta sa infiltrativnim kardiomiopatijama, uključujući amiloidozu; bolesti skladištenja, kao što je Anderson-Fabri bolest, hemohromatoze i glikogenoze; inflamatorne miokardne i endomiokardne bolesti kao što je sarkoidoza; i idiopatske RCM, kod kojih postoji miokardna dijastolna disfunkcija. Iako je mali broj među svim HT primaocima, procenat pacijenata sa RCM koji zahtevaju HT je u stalnom porastu, sa 0,7% u ranim 1990-im do 2,2% u ranim 2000-im.<sup>45</sup>

Za razliku od srčane insuficijencije kao posledice DCM, nijedna medikamentna terapija ili primena uređaja za lečenje nije dokazano dovela do poboljšanja ishoda kod pacijenata sa RCM. Pored toga, simptomatska terapija je često slabo efikasna, jer su pacijenti RCM skloni toksičnosti digoksina, hipotenzija se često javlja kod primene vazodilatatora, a primena diuretskih lekova često dovodi do prerenalne azotemije zbog odnosa dijastolnog pritiska i volumena leve komore.<sup>46</sup> Zbog ovih karakteristika, HT može biti jedina terapijska opcija koja može da poboljša prognozu bolesnika sa RCM. Zapažanja iz pedijatrijskih registara pokazuju da je dijagnoza RCM povezana sa lošijim preživljavanjem i većom potrebom za transplantacijom nego DCM ili HCM.<sup>47</sup> U drugim registrima, RCM HT primaoci imali su stopu preživljavanja na 1,5 i na 10 godina slične onima koji nisu bili RCM pacijenti, osim u podgrupama sa amiloid bolesti srca i RCM zbog zračne terapije.<sup>45</sup>

**Etiologija.** Temeljna dijagnostička obrada pacijenata sa RCM radi procene za HT je obavezna, jer specifične etiologije ne samo da mogu biti povezane sa suboptimalnim rizikom/koristi od HT, nego mogu, takođe, zahtevati alternativnu terapiju ili identifikovati relativne ili apsolutne kontraindikacije za HT. Pored pacijenata sa amiloidozom, kojima je potreban specifičan pristup detaljno naveden u nastavku, ispitivanjem etiologije RCM mogu biti identifikovani pacijenti koji imaju koristi od ciljanih terapija (npr, lekovi na bazi zamene enzima kod Anderson-Fabri bolesti<sup>48</sup> i imunosupresivna terapija kod sarkoidoze i endomiokardne fibroze), ili sa mogućim sistemskim manifestacijama koji mogu promeniti ishod posle transplantacije (npr, bolesti skladištenja glikogena). Identifikacija pacijenata sa perikardnom konstrikcijom, kod kojih treba razmotriti perikardiektomiju, takođe je važna u evaluaciji pre transplantacije.<sup>49,50</sup> Sistemske bolesti sa dominantnim zahvatanjem srca mogu se razmatrati za HT, imajući u vidu da se mora planirati praćenje progresije nesrčanih oštećenja i planirati strategija lečenja osnovne bolesti (tipični primeri za ovaj scenario su amiloid lakog lanca [AL] amiloidoza, i sarkoidoza).

Među drugim oblicima RCM fenotipa, preopterećenost miokarda gvožđem, kod porodične hemohromatoze ili major talasemije, je prijavljena kao sporadična indikacija za HT sa prihvatljivim rezultatima.<sup>51</sup> Važno je pomenuti da u slučaju zahvaćenosti jetre, treba razmotriti kombinovanu transplantaciju srca i jetre.<sup>52</sup> Savremena terapija helatorima gvožđa efikasno smanjuje depozite gvožđa u organima i, nadamo se, može smanjiti potrebu za transplantacijom kod hemohromatoze. Važno je da se nastavi terapija smanjenja gvožđa kod pacijenata koji su transplantirani zbog hemohromatoze, jer ukoliko se to propusti, može doći do ponavnog nakupljanja gvožđa posle transplantacije.<sup>53</sup>

**Stratifikacija rizika.** Iako trenutno dostupni dokazi ne dozvoljavaju šemu stratifikacije rizika, u tabeli 2 je prikazana lista tipičnih RCM karakteristika povezanih sa nepovoljnom prognozom. Među njima, reaktivna plućna hipertenzija predstavlja zajednički faktor povezan ne samo sa lošijom prognozom pre transplantacije,<sup>47,54</sup> već predstavlja i visok rizik za rano odbacivanje grafta i nepovoljan ishoda nakon transplantacije. Povišena PVR često izražena preko niskog transpulmonalnog gradijenta i niskog CO, izazvana je tipičnim RCM odlikama hronično povišenog pritiska punjenja komore. Ova vazokonstrikcija može dovesti do remodelovanja krvnih sudova pluća i fiksne plućne hipertenzije koja će kontraindikovati HT. Zbog toga, neki pedijatrijski centri razmatraju pojavu plućne hipertenzije indikacijom za postavljanje na listu za HT, bez obzira na simptome srčane slabosti, kako bi sprečili pojavu ireverzibilne plućne vazokonstrikcije, dok drugi ukazuju na značaj plućne hipertenzije u određivanju preživljavanja.<sup>55,56</sup> Redovna procena hemodinamskih parametara desnog srca, agresivnom upotrebom plućnih vazodilatatori (npr. intravenskim nitratima ili inhalacijom azot oksida), uključujući i one sa inotropnim efekatom (npr. Milrinon), treba da se obavlja kod bolesnika na listi čekanja, kako bi se identifikovao razvoj ireverzibilne plućne vazokonstrikcije.<sup>55,56</sup> Kod dugogodišnje slabosti desnog srca, može biti korisna detaljnija

procena abnormalnosti jetre, naročito uznapredovala fibroza jetre i ciroza. Kod RCM pacijenata sa ograničenom rezervom jetre, dokazanom perzistentnom jetrenom insuficijencijom pored oslobađanja od kongestije, treba razmotriti biopsiju jetre, jer uznapredovala fibroza ili prisustvo ciroze može biti korisno u proceni post-transplantat rizika, na sličan način kao kod CHD, posebno kod onih sa Fontan procedurom (objašnjeno u poglavlju IV).

**Tabela 2.** Loši prognostički parametri preživljavanja kod restriktivne kardiomiopatije

Dijagnoza plućne kongestije
Angina ili elektrokardiografski znaci ishemije
Dimenzije leve pretkomore > 60 mm
Muški pol
Reaktivna plućna hipertenzija
Smanjena frakcija skraćanja leve komore
Povećana end-dijastolna debljina zadnjeg zida

Adaptirano od Webber i sar.<sup>47</sup> Ammash i sar.<sup>54</sup> i Murtuza i sar.<sup>55</sup>

**Mehanička cirkulatorna potpora.** Implantabilni LVAD na bazi kontinuiranog protoka su uglavnom testirani kod pacijenata sa dilatiranom levom komorom i trenutno nisu indikovani kod pacijenata sa RCM ili HCM. Jedan centar je opisao upotrebu LVAD implantata kod 4 bolesnika sa RCM i 4 sa HCM.<sup>57</sup> Upotreba LVAD implanta je tehnički izazov, ne može se preporučiti kao standardna procedura kod RCM pacijenata, i treba da se koristi samo u selektovanim slučajevima u iskusnim centrima. Potpuno veštačko srce, parakorporalna ili intrakorporalna biventrikularna podrška, može predstavljati alternativnu opciju za MCS u veoma odabranim RCM slučajevima i u centrima sa iskustvom. Odsustvo čvrstih podataka koje podržavaju bezbednost rutinske upotrebe implantabilnih mehaničkih uređaja kod ovih pacijenata dalje naglašava potrebu za blagovremenim upućivanjem, postavljanjem na liste, i praviljenjem prioriteta za RCM pacijenta kao kandidata za HT.

## 2.2. Srčana amiloidoza

### Preporuke:

**2.2.1 Kod odabranih bolesnika sa HF zbog AL amiloidoze koji nisu kandidati za ciljnu terapiju bolesti zbog kardiovaskularnih komplikacija, može se razmatrati HT u centrima sa iskustvom, sa utvrđenom saradnjom između kardiovaskularnih i hematoloških timova. Treba planirati Transplantaciju autolognih matičnih ćelija (ASCT) čim se postigne klinička stabilizacija nakon oporavka od HT (Klasa IIa, Nivo dokaza: B).**

**2.2.2 Pacijenti sa transtiretin oblikom amiloidoze (TTR) kod kojih je zahvaćeno srce, mogu se razmatrati za HT. Pacijenti sa familijarnom TTR srčanom amiloidozom treba da budu razmatrani za kombinovanu transplantaciju srca i jetre u centrima sa iskustvom sa uspostavljenom saradnjom između timova kardiologija, hepatologa i neuroga (Klasa IIa, Nivo dokaza: B).**

**2.2.3 Zahvaćenost ekstrakardijalnih organa amiloidozom mora biti pažljivo procenjena kada se razmatraju pacijenti sa AL amiloidozom za sekvencijalni HT /**

**ASCT ili TTR amiloid pacijenati za HT ili u kombinaciji HT i transplantacija jetre. Tešku disfunkciju ekstrakardijalnih organa treba razmatrati kao kontraindikaciju za HT (Klasa IIa, Nivo dokaza: B).**

Amiloidoze su familijarna oboljenja izazvanim akumulacijom abnormalnih proteina u ekstracelularnom matriksu nekoliko sistema organa. Nekoliko tipova amiloida mogu infiltrirati srce, što dovodi do ispoljavanja RCM, sa progresivnom dijastolnom i sistolnom disfunkcijom, srčanom insuficijencijom i smrti. Strategija lečenja, uključujući HT ili u kombinaciji sa istovremenom transplantacijom jetre ili sa kasnijom ASCT, zavisi od amiloid podtipa i stepena srčanog i sistemskog proširenja. Tačna dijagnoza i klasifikacija podtipa amiloida je od suštinskog značaja. Dva najčešća podtipa amiloida koji infiltriraju srce su: (1) imunoglobulin AL-amiloid proizilazi iz indolentnog klona plazma ćelija, i (2) TTR amiloid. TTR amiloidoze sadrže 2 vrste bolesti: porodično oboljenje koje proizilazi iz mutiranog TTR, i negenetska bolest izazvana misaggregation "wilde-type" transtiretina (senilna sistemski amiloidoza [SSA]). TTR je transportni protein koji se sintetiše u jetri, koja se tradicionalno smatra početnom metom za strategiju transplantacije kod pacijenata sa sistemskom familijarnom TTR. Mnogo ređe, drugi prekursori proteina, kao što apolipoproteina A1, može izazvati srčane amiloidoze.<sup>58,59</sup>

**Stratifikacija rizika.** Predviđanje preživljavanja bolesnika sa srčanom amiloidozom od momenta postavljanja na listu čekanja do dostupnosti donatora srca predstavlja značajan izazov, jer je broj obolelih mali i njihov klinički fenotip pri postavljanju na listu je različit. Moguće je, da je smrtnost tokom čekanja na listi kod srčane amiloidoze kao primarne etiologije, 3 puta veća nego kod pacijenata sa idiopatskom DCM. Međutim, jasna je razlika između AL i TTR podtipa. Rapezzi i sar.<sup>59</sup> su pokazali da AL amiloidni pacijenti imaju znatno lošije dvogodišnje preživljavanje (63%) u odnosu na mutirani TTR (98%) i 100% preživljavanje kod "wilde-type" TTR. Za razliku od AL amiloidoze, TTR kardiomiopatija sporo napreduje i klinički se dobro podnosi, dok se ne javi kritično zadebljanje zida komore, dijastolna disfunkcija i smetnje provođenja. Preciznije, kod AL amiloidnih pacijenata stopa smrtnosti na listi čekanja za HT sa ASCT strategijom je 35 % do 42 %.<sup>60</sup>

Generalno, kada amiloidni pacijenti postanu simptomatični, napredovanje bolesti je brzo i maligno i rezultira srčanom smrću. Prognostička stratifikacija je jasno opisana kod AL pacijenata u studiji sa Mayo klinike, definisane su faze I do III zahvatanja miokarda na osnovu nivoa natriuretskog peptida (BNP) i troponina T.<sup>61</sup> Nedavno su, Wechalekar i sar.<sup>62</sup> dalje stratifikovali III stadijum na osnovu nivoa BNP i sistolnog krvnog pritiska (Tabela 3). Iako nije definitivno, ovi biomarkeri mogu usmeravati upućivanje na HT strategiju kod AL pacijenata, dok poneki podaci podržavaju njihovu korisnost kod TTR pacijenata.<sup>63</sup> Deo problema u pokušaju da se predvidi ishod obolelih od srčanog TTR amiloida je veoma raznovrsna klinička slika. Pored tipičnih RCM karakteristika, kardiovaskularna prognoza kod TTR pacijenata zavisi od vrste fibrila („wild-type" vs mutirani), specifič-

**Tabela 3.** Kriterijumu za Prognošičku stratifikaciju kod zahvaćenosti miokarda kod Amiloidoze – amiloid lakih lanaca

Stadijum	Kriterijum
Stadijum I	NT - pro BNP < 332 ng / L i troponin T < 0,035 ug/L
Stadijum II	NT - pro BNP > 332 ng / L ili troponin T > 0,035 ug/L
Stadijum III	NT - pro BNP > 332 ng / L i troponin T > 0,035 ug/L
Nizak rizik stadijum III	NT - pro BNP 332 do 8.500 ng / L i SKP > 100 mmHg
Intermedijalni rizik stadijuma III	NT - pro BNP > 8,500 ng / L ili SKP < 100 mmHg
Visok rizik stadijum III	NT - pro BNP > 8500 ng / L i SKP < 100 mmHg

NT-pro BNP - N terminalni prohormon moždanog natriuretskog peptida, SBP – sistolni krvni pritisak.  
*Adaptirano od Dispenzieri i sar<sup>61</sup> i Wechalekar i sar.<sup>62</sup>*

**Tabela 4.** Procena zahvaćenosti ekstrakardijalnih organa kod Amiloidoze - Amiloid lakog lanca

Sistem organa	Skining testovi
<b>Respiratorni</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Plućne funkcije, uključujući arterijsku oksimetriju, kapacitet difuzije</li> <li>• Rendgen grudnog koša i CT za procenu intersticijalne bolesti, izliv</li> <li>• Torakocenteza – za diferencijalnu dijagnostiku manifestacije amiloidoze i srčane slabosti</li> </ul>
<b>Gastrointestinalni</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Procena uhranjenosti, uključujući plazma pre-albumin, albumin</li> <li>• Procena krvarenja - ezofagogastroduodenoskopija, kolonoskopija</li> <li>• Procena depozita amiloida nasumičnom biopsijom</li> <li>• Procena crevne pokretljivosti probom pražnjenja želuca</li> </ul>
<b>Jetra</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Serumska alkalna fosfataza, bilirubin</li> <li>• Alkalna fosfataza &gt; 1,5 × iznad gornje granice normalnih vrednosti u odsustvu kongestije treba da podstakne na biopsiju jetre, za procenu portnih i parenhimskih taloženja amiloida. Prisustvo solitarnog vaskularnog depozita ne treba smatrati kontraindikacijom za HT/ASCT</li> </ul>
<b>Renalni</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kreatinin klirens ili GFR</li> <li>• 24-časovni izlučivanje proteina urinom</li> </ul> <p>EGFR ili klirens kreatinina &lt;50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u odsustvu kardijalne dekompenzacije ili urinarno izlučivanje proteina &gt; 0,5 g /24h treba da navede na biopsiju bubrega, za procenu opterećenja bubrega amiloidom</p>
<b>Koagulacioni</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Faktor X i trombinsko vreme</li> </ul> <p>Pacijenti sa teškim deficitom faktora X (&lt;25%) imaju &lt;50% preživljavanje nakon ASCT</p>

ASCT –transplantacija autolognih matičnih ćelija; EGFR –procenjena glomerulska filtracija; HT- transplantacija srca

nih mutacija, vremena nastanka, i fragmentisani nasuprot fibrila pune dužine.<sup>63</sup> Ideja da se TTR amiloidoza ponaša indolentno u poređenju sa AL amiloidozom srca je nedavno osporena opisom V122I mutacije.<sup>64</sup> Ova grupa pacijenata ima nesrazmeran rizik od srčane smrti u poređenju sa drugim TTR genotipova: tokom perioda od 16 meseci, mortalitet za osobe sa ovim mutacija je 73% u odnosu 22% (p = 0,03) za osobe sa “wilde-type” TTR. Pored toga, V122I mutacija je bila povezana sa većim stepenom zahvaćenosti miokarda i hospitalizacijama.

**Procena za HT.** Retrospektivne analize i male prospektivne serije su pokazale prognošički uticaj kod zahvaćenih organa kod AL amiloid pacijenata koji primaju ASCT.<sup>65,66,67</sup> Važni sistemi koji moraju biti temeljno pro-

cenjeni za zahvaćenost amiloidom su gastrointestinalni organi (želudac, creva, jetra), bubrezi, autonomni nervni sistem, pluća i pleura, sistem koagulacije. Prisustvo lokalizovanog amiloida u koži, bešici i mokraćnim kanalima, traheji, ili konjuktivama je obično manje značajno u odluci o podobnosti za transplantaciju. Procena kod potencijalnih HT/ASCT primaoca mora uključivati i procenu o stepenu anatomske infiltracije lakog lanca amiloida i uticaj proteina lakog lanca na funkciju organa. Tabela 4 prikazuje testiranja pojedinih organa kod AL amiloid pacijenata u poređenju sa uobičajenim testovima za procenu kandidata za transplantaciju srca. Stepem hemodinamske ugroženosti pacijenta mora se razmatrati u funkcionalnoj proceni uticaja amiloidoze na nekoliko organa. Može biti potrebna optimizacija hemodinam-

skog statusa pacijenta, ponekad uz upotrebu invazivnih hemodinamskih merenja, kako bi se tačno procenio relativni uticaj infiltracije amiloida i srčane insuficijencije na disfunkcije ekstrakardijalnih organa.

Pored toga, kada se procenjuju kandidati za HT, mora se uzeti u obzir i preoperativna i postoperativna potreba za imunosupresivima. Na primer, iako se pacijenti sa kliničkom kreatinina  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  mogu smatrati adekvatni za ASCT, efekti inhibitora kalcineurina, potrebni posle HT, ukazuju na potrebu za daljom renalnom evaluacijom kao što je navedeno u Tabeli 4. Grupa iz Stenforda je takođe objavila svoj protokol u ograničenoj grupi pacijenata sa srčanom amiloidozom.<sup>68</sup>

U principu, pacijenti sa srčanom amiloidozom povezanom sa multiplim mijelomom su isključeni iz razmatranja za HT/ASCT, jer njihova prognoza posle ASCT nije toliko dobra kao kod onih sa primarnom amiloidozom. U evaluaciji srčane amiloidoze pacijenta za HT/ASCT, treba proceniti markere mijeloma, kao što su hiperkalcemija, analiza aspirata koštane srži sa  $> 30 \%$  plazma ćelija, kao i prisustvo lize kostiju. Sprovođenje HT/ASCT kod pacijenata kod kojih je postavljena dijagnoza multiplog mijeloma isključivo na osnovu nalaza aspirata koštane srži je kontroverzno u ovom trenutku.

**Strategija transplantacije kod AL amiloidoze.** Loši početni rezultati HT kod srčanih bolesnika sa AL amiloidozom, promenili su se sa razvojem ASCT za lečenje AL amiloidoze. Dispenzari i sar.<sup>69</sup> i Skinner i sar.<sup>70</sup> su pokazali da ASCT, kod odgovarajućih kandidata, rezultira u prosečnom preživljavanju oko 5 godina. Ovi odabrani uspeši, kao i priznavanje ograničenja ASCT samo kod pacijenata sa zahvatanjem miokarda, doveli su do serijske upotrebe HT i ASCT u selektovanim bolesnicima kod kojih je srčana insuficijencija glavna manifestacija amiloidne bolesti. Predviđeno je da će pacijenti sa AL amiloidozom srca imati odličnu prognozu posle ASCT, sličnu onoj kod pacijenata bez inicijalnog zahvatanja srca. U malim serijama, dugoročno (5 godina) preživljavanje kod ovog pažljivo odabranog pristupa je oko 60%. Najčešći uzrok smrti nakon HT/ASCT je ponovna proizvodnja lakih lanaca i terminalna insuficijencija organa, uključujući i srčano popuštanje.<sup>71,72,73</sup>

Postoji nekoliko razmišljanja u vezi sa vremenom ASCT nakon HT. Prestanak proizvodnje lakog lanca je suštinski važno za sprečavanje progresije disfunkcije ekstrakardijalnih organa, što favorizuje ASCT rano nakon HT. Rizik od infekcije nakon HT je relativno visok, a može ga povećati i primena intenzivne imunosupresivne indukcione terapije, tako da se ASCT odlaže za 6 do 8 meseci nakon HT u nekoliko prijavljenih serija. Novi algoritmi lečenja, uključujući i kombinaciju citotoksičnih lekova sa inhibitorima proteaza i imunomodulatorskih sredstava, možda će predstavljati definitivnu terapiju za AL amiloidozu kod odabranih bolesnika i biti manje toksičan od ASCT.<sup>74</sup>

**Strategija transplantacije kod TTR amiloidoze.** Različiti TTR protein deponovan u više organa kod TTR amiloida se proizvodi prvenstveno u jetri. Transplantacija jetre zbog TTR amiloida sprečava dalju proizvodnju ovog proteina i efikasno zaustavlja progresiju sistemske ma-

nifestacije kod većine pacijenata. Konkretno, pacijenti sa Va130Met ATTR, kod kojih su izraženi nurološki simptomi, imaju značajno poboljšanje u sistemske manifestaciji.<sup>75</sup> HT može da se koristi za lečenje srčane insuficijencije kao manifestacije TTR amiloida kod odgovarajućih kandidata za transplantaciju. Kombinovana transplantacija srca i jetre je povezana sa odličnom ishodom, sa preživljavanjem istim kao kod same HT. Skorašnjim pregledom iskustva sa Mayo klinike pokazano je 5 godišnje preživljavanje kod 75,8% (n = 18) za kombinovanu transplantaciju srca i jetre za TTR amiloid, slično kao za samu HT.<sup>52</sup> Osim toga, domino donacija jetre od kombinovanih primalaca srce-jetre je bezbedna i smanjen je teret na ograničenu bazu donora organa. Stariji primaoci sa primarno srčanim manifestacijama mogu imati koristi od same HT, ali mlađe pojedince treba razmatrati za kombinovanu transplantaciju srca-jetre u cilju prevencije sistemske napredovanja bolesti, kao i efikasno lečenje srčane slabosti. Neporodična TTR amiloidoza, ili SSA, najčešće pogađa starije muškarce, ali se može povremeno javiti u mlađoj dobi u formi RCM/HCM. Srce je generalno jedini organ pogođen amiloidozom, i sistemske manifestacije amiloida nisu tipične. Sama HT može se smatrati kao adekvatna terapija za pacijente koji na drugi način ispunjavaju kriterijume za transplantaciju srca kod kojih je dijagnostikovano SSA.

## 2.3 Hipertrofična kardiomiopatija i aritmogena displazija desne komore

Generalno, indikacije za listu su slične onima za ostale kardiomiopatije; međutim, postoje specifične prezentacije HCM, koje zahtevaju posebne preporuke. Generalno, aritmogena displazija desne komore je retka dijagnoza, teško se fenotipski može okarakterisati, tako da se ni posebne preporuke ne mogu dati, te će se o ovom entitetu minimalno raspravljati.

**Preporuke 2.3.1: Pacijente sa teškom srčanom insuficijencijom i neopstruktivnom HCM, bez odgovora na ostale terapijske intervencije, treba razmotriti za HT. Posebnu pažnju treba posvetiti onim pacijentima sa dilatacijom leve komore i sistolnom disfunkcijom (Klasa I, Nivo dokaza: B).**

Uznapredovala forma srčane insuficijencije kod HCM je „end-stage” ili „izgorela” HCM, koji se javlja u maloj grupi pacijenata sa neopstruktivnom formom bolesti (prevalence 3 %).<sup>76</sup> Pogoršanje srčane insuficijencije povezano je sa konverzijom u sistolnu disfunkciju (ejekcione frakcije  $< 50 \%$ ) sa promenom od male, hipertrofične komore u značano remodelovanu levu komoru (uključujući istanjenje zida LK, uvećanje šupljina, i sistolnu disfunkciju), koja može imitirati dilatativnu CMP.<sup>76,77</sup> Klinički tok kod ovih pacijenata je raznolik i nepredvidiv, a neki pacijenti ostaju kompenzovani (čak i asimptomatski) dugi niz godina nakon pojave sistolne disfunkcije. Povremeno, pacijenti sa neopstruktivnom HCM i očuvanom sistolnom funkcijom mogu razviti refrakternu srčanu insuficijenciju zbog dijasistolne disfunkcije i postati kandidati za HT. Vreme proteklo od dijagnostikovanja HCM do terminalne faze HCP je između 4 i 10 godina.



Mlađa životna dob i pozitivna porodična anamneza predstavljaju nezavisne faktore rizika za smrt ili potrebu za transplantacijom (78). Preživljavanje pacijenata sa HCM nakon HT (75 % -100 % na 5 godina, 61 % -94 % na 10 godina) je slično ili čak povoljnije nego kod pacijenta sa ostalim KVB (78, 79, 80).

ARVD/C je genetski određena bolest miokarda, koju karakterišu fibromasti koji zamenjuju miocite, sa zahvatanjem uglavnom desne komoru, ali se tu ne ograničava.<sup>81</sup> Tipična klinička prezentacija su pojava malignih ventrikularnih aritmija, koje često predstavljaju prvu manifestaciju bolesti, ali i uzrok smrtnog ishoda.<sup>82,83</sup> Za razliku od RCM, gde veliki broj obolelih mogu razviti indikaciju za HT, kod samo malog procenta pacijenata sa ARVD/C postoji potreba za razmatranjem transplantacije tokom praćenja, a većina pacijenta imaju duži tok bolesti od postavljanja dijagnoze do smrti ili indikacije za HT. Slično tome, poremećaj u embrionalnom razvoju (LV non-compaction), predstavlja patološki entitet, genetski povezan i često nekarakterističan, i dijagnostikovano nakon transplantacije na eksplantiranom srcu.<sup>84</sup> Mi razlikuje ove slučajeve, ali ne pružamo nikakve specifične preporuke u vezi sa kandidaturom za transplantaciju kod ovih patoloških entiteta.

### 3. (posebna razmatranja): Infektivne bolesti

Skrining i menadžment kod određenih hroničnih i latentnih infekcija, kao što su HIV, Šagasovu bolest (Chagas disease), tuberkuloza, hepatitis B i C virusne (HBV i HCV) infekcije, uključeni su u ove preporuke kako bi pomogle lekarima u kategorizaciji ovih infekcija pre HT i smanjenu rizika od reaktiviranja nakon HT. Takođe je uključen protokol vakcinacije, kako bi se sprečile infekcije pre i posle HT.

#### 3.1 Virus humane imunodeficijencije (HIV)

##### Preporuke:

**3.1.1 Odabrani HIV pozitivni kandidati se mogu razmatrati za HT ukoliko nemaju aktivne ili ranije oportunističke infekcije (progresivna multifokalna leukoencefalopatija ili hronična crevna kriptosporidioza > 1 mesec), koji su klinički stabilni, imaju komplijansu na kombinovanoj antiretrovirusnoj terapiji (cART) > 3 meseca, imaju nedetektovan HIV RNA, i imaju CD4 > 200/ul > 3 meseca (Klasa IIa, Nivo dokaza: C).**

**3.1.2 Transplantacioni centri koji obavljaju transplantaciju srca kod HIV pozitivnih kandidata trebalo bi da imaju formirane protokole za multidisciplinarnu timove, pristup farmakološkim stručnjacima, terapijski monitoring za imunosupresive, i laboratorijske mogućnosti za testiranje rezistencije na antivirusne lekove prema potrebi (Klasa I, Nivo dokaza: C).**

**3.1.3 Kandidate sa istorijom primarnog limfoma centralnog nervnog sistema i visceralnog Kapoši sarkoma ne treba razmatrati za HT (Klasa III, Nivo dokaza: B).**

**3.1.4 HIV-pozitivni kandidati sa drugim rešenim neoplazmama, uključujući skvamozni karcinom kože, anogenitalnom karcinom in situ, i druge tumore solid-**

**nih organa koji se smatraju izlečenim, mogu se razmatrati za HT nakon odgovarajućeg perioda bez bolesti, "disease-free period" (Klasa IIb, Nivo dokaza: C).**

Od uvođenja kombinovane ART (cART) koja je dovela do dužeg preživljavanja HIV pozitivnih, HIV infekcija se više ne smatra apsolutnom kontraindikacijom za transplantaciju solidnih organa.<sup>85</sup>

KVB su u poslednje vreme prepoznate kao sve veći uzrok morbiditeta i mortaliteta kod HIV populacije sa dužim preživljavanjem.<sup>86</sup> U analizi preko 3.000 uspešno lečenih HIV pozitivnih osoba sa nedijagnostikovanim HIV RNK, oni sa CD4 + T-ćelija preko 500/mm<sup>3</sup>, imaju slične stope mortaliteta kao što se očekuje u opštoj populaciji. U okviru ove populacije, prvi uzrok smrti predstavljaju KVB, što čini 31% ukupnog mortaliteta.<sup>86</sup>

Patogeneza kardiovaskularnih oboljenja kod HIV-pozitivnih pacijenata odnosi se na direktni i indirektni uticaj HIV infekcije na krvne sudove, što predstavlja nezavisan faktor rizika u odnosu na tradicionalne faktore.<sup>87</sup> Skorašnje studije su pokazale da HIV infekcija jako utiče na funkciju nekoliko ciljnih ćelija, kao što su makrofagi i endotelijalne ćelije. Štaviše, cART izaziva snažan poremećaj metabolizma lipida i inflamatornih citokina, koji su direktno uključeni u proces aterogeneze i progresivnog oštećenja kardiovaskularnog sistema.<sup>87</sup> Postoje podaci koji podržavaju HT u odabranim situacijama, uključujući i upotrebu MCS kod HIV pozitivnih pacijenata u visoko specijalizovanim centrima.<sup>88,89</sup> Generalno, većina centara i dalje ima tendenciju izbegavanja HIV pozitivnih, to je aspekt koji zahteva promene kroz bolju naučnu komunikaciju.<sup>90</sup> Međutim, upravljanje cART i imunosupresivnom terapijom je veoma izazovno i zahteva dobro usaglašen pristup.<sup>91</sup>

#### 3.2 Šagasova bolest (Chagas disease)

Šagasova bolest u retkim slučajevima razvoja kardiomiopatije, može dovesti do potrebe za HT u zemljama gde je bolest endemska. Zahvaljujući populaciji migranata i globalizaciji, ovo je sada svetski problem. Dakle, svi centri treba da razviju protokole za skrining kandidata i praćenje posle transplantacije za reaktivaciju bolesti.

##### Preporuke:

**3.2.1 Univerzalni skrining za *Trypanosoma cruzi* infekciju treba da se obavljaju kod svih kandidata za HT, rođenih u Latinskoj Americi (Centralnoj i Južnoj Americi ili Meksiku), onih koji su proveli dosta vremena u Latinskoj Americi, onih čija je majka iz Latinske Amerike, ili onih koji su primili neproverene krvne derivate (Klasa I, Nivo dokaza: C).**

**3.2.2 Serološke testove o prisustvu infekcije treba obaviti korišćenjem dve serološke analize sa različitim formatom i različito pripremljenim *Trypanosoma cruzi* antigenom. Dakle, inicijalno pozitivan test treba da bude praćen potvrdnim testom (Klasa I, Nivo dokaza: C).**

**3.2.3 Detekcija *Trypanosoma cruzi* infekcije zahteva promptno lečenje benznidazol-om (prva linija) ili nifurtimoks-om (druga linija) (Klasa I, Nivo dokaza: C).**

HT je sada prihvaćen kao tretman izbora srčane insuficijencije uzrokovane Šagasovom bolesti, uprkos rizicima reaktiviranja *Trypanosoma cruzi* infekcije. Godišnja

učestalost reaktivacije ove infekcije je visoka i kreće se od 18 do 22 %.<sup>92</sup> U centrima koji sprovode HT za pacijente sa Šagasovom kardiomiopatijom, treba da bude lako dostupna direktna metoda otkrivanja parazita.<sup>92,93</sup>

Tretman, međutim, ne obezbeđuje imunitet, pacijenti mogu ponovo imati reaktivaciju dok su na listi za transplantaciju, a HT pacijenti su skloniji pojavi reaktivacije tokom praćenja. Dijagnoza akutne faze infekcije se postiže direktnim testovima.<sup>93,94</sup> U neodređenoj i hroničnoj fazi, dijagnostika se vrši serološkim testovima. Svi imaju dobru senzitivnost, ali manje od optimalne specifičnosti i pokazuju značajne varijacije u reproducibilnosti i pouzdanosti rezultata.

Najčešće korišćeni su enzimski imunotestovi, indirektna hemaglutinacija, i metoda indirektno imunofluorescencije. PCR bazirani testovi su standardizovani, i daju im se prednost. Svetska zdravstvena organizacija preporučuje 2 testa za dijagnozu infekcije ili bolesti. Ako se potvrdi aktivna bolest, preporučujemo da se takvi kandidati tretiraju anti-parazitskim lekovima, benznidazol (prva linija) ili nifurtimoks (druga linija). U nekim zemljama, benznidazol je dostupan samo preko centralnog regulatornog procesa. Kao na primer, u SAD-u, gde Centri za kontrolu i prevenciju bolesti koordiniraju njihovu upotrebu.

### 3.3 Tuberkuloza

#### Preporuke:

**3.3.1 Svi kandidati za transplantaciju srca treba da budu testirani na latentnu infekciju tuberkuloze (LTBI) tuberkulin kožnim testom (TST) i/ili interferon  $\gamma$  testom oslobađanja (IGRA) gde je to moguće. (Klasa I, Nivo dokaza: B)**

**3.3.2 Ako su kandidati bili izloženi tuberkulozi, ili je rendgenskim pregledom prikazana stara tuberkuloza (neadekvatno lečena ili nelečena) u tri uzastopna rana jutarnja bronhoalveolarna sputuma bi trebalo isključiti aktivnu tuberkulozu. (Klasa I, Nivo dokaza: B)**

**3.3.3 Kandidati sa pozitivnim interferon  $\gamma$  testom oslobađanja ili tuberkulin kožnim testom (TST)  $>$  5mm kožne promene trebalo bi da budu tretirani pre transplantacije izonijazidom, ukoliko podnose. Kandidati iz endemskih područja tuberkuloze sa pozitivnim interferon  $\gamma$  testom oslobađanja ili tuberkulin kožnim testom (TST)  $>$  5mm kožne promene treba da imaju najmanje jedan drugi faktor rizika (dokaz o nedavnoj serokonverziji, dokaz starije tuberkuloze pluća, istorija netretirane ili neadekvatno tretirane tuberkuloze, bliski kontakt sa osobama sa tuberkulozom) pre početka profilakse izonijazidom. Dodati piridoksin (25-50mg/dan) tokom terapije izonijazidom kako bi se izbegla periferna neurotoksičnost. (Klasa I, Nivo dokaza: B)**

**3.3.4 Lečenje latentne tuberkuloze treba da traje od 6 do 9 meseci i ne treba da utiče na vreme transplantacije. Lečenje bolesnika bi trebalo da počne što ranije, pre transplantacije i da se nastavi nakon transplantacije da se ne završi celokupna terapija. (Klasa I, Nivo dokaza: B)**

Tuberkulozna infekcija nakon transplantacije srca je češća zbog reaktivacije latentne infekcije tuberkuloze kod primaoca, iako retko može biti novonastala ili da se zaista prenosi od donora.<sup>95,96</sup>

Skriningu latentne infekcije tuberkuloze pre transplantacije treba dati značaj jer je visoko povezana sa mortalitetom i predstavlja značajan izazov za dijagnostiku i lečenje nakon transplantacije.<sup>97</sup>

Pored detaljne istorije izloženosti tuberkulozi i snimanja grudnog koša, evaluacija pre transplantacije treba da sadrži tuberkulin kožni test (TST) kao i interferon  $\gamma$  test, gde je to moguće, kao testove izbora. Zato što će samo 1 % bolesnika sa pozitivnim tuberkulin kožnim testom (TST) pre transplantacije eventualno oboleti od tuberkuloze nakon transplantacije, takav nalaz ne treba da odlaže transplantaciju, a terapija izonijazidom može da se završi standardno za 6 do 9 meseci. Važno je napomenuti da se drugi korak ispitivanja tuberkulin kožnim testom (TST), preporučuje uz ponavljanje tuberkulin kožnog testa (TST) za 7 do 10 dana nakon prvog testa (efekat pojačanja).<sup>98</sup>

U oblastima u kojima je tuberkuloza endemska bolest, najveći razlog za početak profilakse izonijazidom je dosadašnja praksa i treba primeniti profilaksu kada pacijent ima pozitivan tuberkulin kožni test (TST)  $>$  5mm i najmanje jedan drugi faktor rizika, kao što su nedavne serokonverzije, dokaz o staroj plućnoj bolesti, istorija netretirane ili neadekvatno tretirane tuberkuloze, bliski kontakt sa osobama sa tuberkulozom ili prijem alografta od donora sa istorijom netretirane tuberkuloze. Istorijski vakcinacije Calmette-Guerin bacilom može da da pozitivan tuberkulin kožni test (TST) i zbog toga je manje specifičan. U takvim slučajevima je poželjan interferon  $\gamma$  test.

### 3.4 Hepatitis C i hepatitis B infekcija

Iako je akutna ili fulminantna hepatitis B i hepatitis C infekcija kontraindikacija, skriningom kandidati za transplantaciju srca treba da se podele na one sa hroničnom infekcijom ili sa izlečenom infekcijom, svaku sa svojim specifičnim razmatranjima i rizicima.

Prebolovana hepatitis C infekcija je definisana kliničkim fenotipom pozitivnih HCV antitela, HCV RNA PCR negativnih i normalnom sintetskom funkcijom jetre sa niskim rizikom za reaktivaciju. Hronična hepatitis C infekcija je definisana HCV RNA PCR pozitivnim antitelima ili aktivnom upotrebom antivirusnih lekova za hepatitis C infekciju.

Ranija hepatitis B infekcija koja dugo nije aktivna odlikuje se pozitivnim hepatitis B jezgarnim antitelima (HBc-Ab) i/ili pozitivnim hepatitis B površnim antitelima (HBs-Ab), ali koji ostaju hepatitis B površni antigen (HBsAg) negativni (HBcAB- pozitivan i/ili HBsAB- pozitivan ali HBsAg negativan). Pacijenti sa hroničnom hepatitis B infekcijom su definisani pozitivnim hepatitis B površnim antigenom (HBsAg) ili koji su na terapiji antivirusnim lekovima za hepatitis B infekciju (Tabela 5).

**Tabela 5.** Definicije hepatitis B serološkog profila

HBC-antitelo	HBs-antitelo	HBs-antigen	IgM HBC-antitelo	Definicija
-	-	-		Bez infekcije
-	+	-		Vakcinisan
+	+	-		Izlečena hepatitis B infekcija
+	-	+	+	Akutna infekcija
+	-	+	-	Hronična hepatitis B infekcija
+	-	-		Nejasna interpretacija: 4 mogućnosti 1. Izlečena infekcija (najčešće) 2. Lažno-pozitivna anti HBc 3. Nizak nivo hronične infekcije 4. Izlečena akutna infekcija

**Preporuke:**

**3.4.1 Kod pacijenata sa izlečenom ili ranijom neaktivnom hepatitis C infekcijom, HCV RNA PCR test bi trebalo sprovoditi kao skrining, u periodu od tri meseca dok su na listi i ponoviti za vreme transplantacije. (Klasa I, Nivo dokaza: C)**

**3.4.2 Kod pacijenata sa izlečenom ili ranijom neaktivnom hepatitis B infekcijom, serološke analize i DNK testiranje treba sprovoditi kao skrining, u period od tri meseca dok su na listi i ponoviti za vreme transplantacije. Kompletna evaluacija hepatitisa B pre transplantacije takođe treba da uključi HBeAg i HBeAt, HBcAt, imunoglobulin G i M, hepatitis delta virus (HDV) Ag, HDV antitela i serum  $\alpha$ -fetoprotein. (Klasa I, Nivo dokaza: C)**

**3.4.3 Kod pacijenata sa hroničnom hepatitis C infekcijom treba da se utvrdi HCV genotip i kod većine pacijenata će se zahtevati biopsija jetre pre stavljanja na listu. (Klasa I, Nivo dokaza: C)**

**3.4.4 Kod pacijenata sa hroničnom hepatitis B infekcijom treba uraditi biopsiju jetre svim pacijentima kako bi se isključile teške bolesti. (Klasa I, Nivo dokaza: C)**

**3.4.5 Kod pacijenata sa hroničnom hepatitis C ili hepatitis B infekcijom, klinički, radiološki ili biohemijski znaci ciroze jetre, portne hipertenzije ili hepatocelularnog karcinoma su kontraindikacije za transplantaciju srca. (Klasa III, Nivo dokaza: C)**

Donedavno, hepatitis C infekcija je bila povezana sa lošijim ishodom nakon transplantacije. Međutim, noviji antivirusni lekovi dramatično su promenili ishod ove bolesti. Uobičajeni tretman hepatitis C infekcije se sastojao od interferona  $\alpha$  i ribavirina. Ovo je dovelo do održivog virusološkog odgovora kod 50 % do 65 % pacijenata sa hepatitis C genotipom 1 ili 4 i kod 75 % do 80 % pacijenata sa hepatitis C genotipom 2 ili 3. Međutim ovi lekovi imaju značajna neželjena dejstva i ne podnose se od strane pacijenata sa srčanom slabosti. Novi antivirusni lekovi čija su dejstva usmerena na virusne proteine

pokazuju obećavajuće rezultate sa održivim virusološkim odgovorom kod 80 % do 90 % pacijenata i bez intolerancije, u poređenju sa prethodnim načinom lečenja.<sup>99,100</sup> Visok nivo antivirusne efikasnosti, prihvatljiva sigurna primena i očekivana manja direktna interakcija sa imunosupresivnom terapijom- koja deluje protiv antivirusnih lekova, promeniće naš pogled na hroničnu hepatitis C infekciju i transplantaciju u narednim godinama.

Zahvaljujući različitim terapijskim odgovorima, određivanje genotipa hepatitis C infekcije je važno.<sup>101,102</sup> Kod hepatitisa C sa genotipom 2 ili 3, antivirusni tretman bi trebalo započeti ako je hepatitis C virus RNK negativan, tada treba biopsijom jetre ustanoviti odsustvo teškog oboljenja jetre. Ako biopsija jetre ukaže na blago umejene bolesti, tada kandidati mogu biti na listi za transplantaciju. Ako virus nije izlečen u potpunosti antivirusnom terapijom, pacijenti se još uvek mogu smatrati za transplantaciju srca dok biopsija jetre ne ukaže na ne više od blage bolesti. Ova grupa ima manje prediktivnu vrednost nakon transplantacije i može se razmatrati jedino u visoko specijalizovanim centrima sa iskustvom u ovoj oblasti i sa dostupnom transplantacijom jetre.

Biopsiju jetre treba uvek sprovoditi za negenotipe 2 ili 3 i antivirusni tretman treba razmotriti ukoliko bioptat ukazuje na blagu bolest. Ukoliko virus nestane nakon antivirusnog tretmana kandidat može biti na listi za transplantaciju srca. Ukoliko virus ne nestane nakon antivirusnog tretmana i nema drugih kontraindikacija, kandidat se može razmatrati za transplantaciju samo od slučaja do slučaja, zato što takvi pacijenti imaju visok rizik komplikacija nakon transplantacije. Ako virus ne nestane jasno antivirusnom terapijom i ako se pregledom bioptata dokaže fibroza jetre, pacijent nije kandidat za izolovanu transplantaciju srca.

Rizik reaktivacije kod pacijenata sa ranije izlečenom hepatitis B infekcijom je nepoznat kod transplantacije srca, ali kada se uzmu podaci dobijeni pri transplantaciji jetre i bubrega, smatra se niskim (manje od 2 %).<sup>103</sup> Serološke analize, uključujući HBsAg, HBsAt, i HBcAt treba raditi svim kandidatima. Ako je kandidat HBsAg i HBsAt negativan i samo HBcAt pozitivan, može biti u pitanju lažno pozitivan test ili može da predstavlja pacijenta u periodu serokonverzije, stoga takvim pacijentima treba uraditi DNK test za hepatitis B virus. Kandidati kod kojih postoji samo HBsAt su najverovatnije vakcinisani i treba ih smatrati neinfektivnim. Pacijenti sa hroničnom hepatitis B infekcijom na terapiji mogu biti evaluirani za transplantaciju srca, ali jedino u retkim centrima gde su organizovani program hepatologije i transplantacije srca.

### 3.5 Vakcinacija –sprečavanje infekcije kod pacijenata za transplantaciju srca

**Preporuke:**

**3.5.1 Procena istorije vakcinacije i serološke zaštite je preporučljiva tokom evaluacije transplantacije (Tabela 6) kako bi imali dovoljno šanse za intervencije pre transplantacije (Klasa IC)**

Vakcinacija je važna komponenta procene i nege pre transplantacije, što predstavlja priliku da se preventivnom vakcinacijom spreči nastanak bolesti kod primaoca

**Tabela 6.** Protokol vakcinacije za kandidate za transplantaciju srca

Vakcina	Serologija pre transplantacije	Vakcinacija pre transplantacije	Pozitivan odgovor pre transplantacije	Specifične okolnosti
Hepatitis A	Da*	Da*	Da*	Preporučuje se za one sa povećanim rizikom kod putovanja ili boravka u oblastima visokog rizika, zanimanja ili životnim ritikom
Hepatitis B	Da	Da	Da	
Pneumococcus (konjugovan ili polisaharidan)	Razmotriti	Da	Razmotriti	Preporučuje se konjugovana vakcina, a zatim nakon 8 nedelja polisaharidna vakcina
Tetanus (dT)	Da	Da*	Ne	Dati Tdap svima koji nisu ranije primili
Pertusis (Tdap)	Ne	Da*	Ne	Dati Tdap svima koji nisu ranije primili
Influenza	Ne	Da	Ne	Sezonski, vakcinacija se takođe preporučuje kod bliskih kontakata
Meningococcus	Ne	Da*	Ne	Preporučuje se za one sa povećanim rizikom, uključujući aspleniju/polispleniju, putovanja visokog rizika, deficit komplementa uključujući i eculizumab- monoklonsko antitelo (terminalni inhibitor komplementa)
Rabies	Ne	Ne*	Ne	Razmisliti za one sa značajnim rizikom od izloženosti nakon transplantacije
Human papilloma virus	Ne	Da*	Ne	Dozvoljeno za starost od 9 do 26 godina
Žive virusne vaccine**				
Varicella	Da	Da*	Da	Nije potrebno ako su seropozitivni
Herpes zoster		Razmotriti		
Mumps, morbili, rubella	Da	Da*	Da	Nije potrebno ako su rođeni pre 1957. Godine

dT- difterija i tetanus toksin, Tdap- tetanus, difterija, pertusis, \* Videti specifične okolnosti, \*\* Treba uzeti u obzir kao bi se izbeglo davanje žive vaccine u periodu od 4 nedelje od predviđene transplantacije

u transplantaciji srca. (104) Vakcinacija i/ili revakcinacija se predlaže pre transplantacije ako kandidati nemaju dokaz o seroprofilaksi dobijen skriningom serologije. Vodiči imunizacije se razlikuju od zemlje do zemlje i često se ažuriraju. Trenutne nacionalne preporuke treba da budu zasnovane na preporukama za vakcinaciju koje su razvijene za određene pacijente. Uopšteno, živa virusna vakcina se ne preporučuje u periodu nakon transplantacije van kontrolisanih istraživačkih studija, stoga akcenat na žive virusne vaccine (varicela, herpes zoster, MMR, žuta groznica) treba da bude stavljen na period pre transplantacije. Epidemija malih boginja se i dalje prijavljuje u populaciji, a bolest se može steći tokom lokalne epidemije ili za vreme putovanja. Stoga, kada je to moguće, serologiju MMR virusa bi trebalo proveriti pre transplantacije i kandidate za transplantaciju vakcinisati. Primarno varicela može da dovede do teških komplikacija nakon transplantacije. Kao i MMR, vakcina protiv varicele je živa atenuisana vakcina koja je indikovana pre transplantacije kod seronegativnih osoba. Varicela zoster virusnu serologiju trebalo bi dokazati pre transplantacije i kandidate za transplantaciju vakcinisati ako su negativni. Herpes zoster vakcina je još jedna živa atenuisana vakcina za koju je u velikim randomiziranim studijama dokazano da sprečava herpes zoster infekciju i post-herpesnu neuralgiju. Treba razmotriti izbegavanje davanja žive virusne vaccine unutar 3 do 4 nedelje od predviđene transplantacije. Osobe koje dolaze u kontakt

sa kandidatima za transplantaciju, uključujući članove porodice i zdravstvene radnike, treba da budu potpuno vakcinisane, uključujući i godišnju vakcinu protiv virusa influence.<sup>105</sup>

#### 4.0 (posebna razmatranja): Kongenitalne bolesti srca.

Veliki procenat kandidata za transplantaciju srca sada uključuje i decu sa kongenitalnim bolestima srca ili odrasle koji su preživeli kongenitalne bolesti srca. Takvi pacijenti imaju jedinstvene probleme, uključujući povećanu osetljivost organizma i razloge koji zahtevaju transplantaciju u odsustvu srčane slabosti (slabija Fontan ciruklacija), što je otežavajuća okolnost ka premoščavanju ovih pacijenata do uspešne transplantacije na vreme. Tako smo predstavili niz preporuka kao vodič za ove jedinstvene kandidate za transplantaciju srca.

##### Preporuke:

**4.1.1 Transplantacija srca kod pacijenata sa urođenim srčanim manama treba da se izvodi u centrima sa potvrđenim medicinskim i hirurškim iskustvima u transplantacijama kongenitalne bolesti srca kod odraslih. (Klasa I, Nivo dokaza: C)**

**4.1.2 Svi kandidati sa kongenitalnim bolestima srca treba da prođu detaljnu procenu položaja i anatomskih abnormalnosti u grudnom košu (putem magnetne rezonance srca ili kompjuterizovane tomografije grudnog**



koša), vodeću hiruršku strategiju, evaluaciju plućne vaskularne rezistencije i identifikaciju svih potencijalnih izvora plućnog protoka, procenu prohodnosti kolaterala glavnih vena i arterija i vena kolaterala preko zida grudnog koša, prisustvo hroničnih ili prethodnih infekcija, prisustvo bolesti u organskim sistemima koji mogu da utiču na tok lečenja nakon transplantacije i/ili se ne mogu popraviti transplantacijom, kvalitativnu i kvantitativnu procenu anti-humanog leukocitnog antigena (HLA) antitela na specifične (HLA) antigene i evaluaciju psiho-socijalnog aspekta pacijenta i njegove porodice koji može da utiče na tok nakon transplantacija. (Klasa I, Nivo dokaza: C)

**4.1.3 Transplantaciju srca treba razmotriti u određenim anatomskim i fiziološkim uslovima sa ili bez ventrikularne disfunkcije. Ovi uslovi mogu da obuhvataju hirurški nekorektibilne teške stenozе ili atrezije proksimalnih koronarnih arterija, teške stenozе i/ili insuficijencije zaliska komore, tešku arterijsku desaturaciju kardijalnog uzroka, uporno gubljenje proteina enteropatijama i/ili bronhitisom povezanim da kongenitalnim bolestima srca uprkos optimalnom medikamentozno-hirurškom tretmanu i plućna hipertenzija sa potencijalnim rizikom od razvoja fiksne i ireverzibilne povećanja plućne vaskularne rezistencije što može da spreči transplantaciju srca u budućnosti. (Klasa I, Nivo dokaza: C)**

**4.1.4 Transplantaciju srca ne treba raditi pacijentima sa teškom ireverzibilnom bolešću drugih organskih sistema ili kada je ona deo ozbiljne i ireverzibilne multisistemske bolesti. U takvim slučajevima se može razmatrati multiorganska transplantacija. (Klasa III, Nivo dokaza: C)**

**4.1.5 Transplantaciju srca ne treba raditi u prisustvu teške hipoplazije glavnih grana pulmonalnih arterija ili pulmonalnih vena ili kao rutinsku primarnu terapiju konkretne urođene bolesti srca pre pokušaja ili razmatranja hirurške korekcije. (Klasa III, Nivo dokaza: C)**

Većina transplantacija kod kongenitalnih bolesti srca se radi nakon prethodne reparativne ili palijativne hirurģije.<sup>106,107</sup> Srčana insuficijencija se može razvijati danima ili godinama nakon operacija urođenih srčanih mana kao biventrikularna ili jednokomorska. Multifaktorijalni uzroci srčane insuficijencije pored disfunkcije miokarda obuhvataju plućnu hipertenziju i povišen plućni vaskularni otpor, perzistentni intrakardijalni šant, ventrikularne izlazne opstrukcije, valvularnu bolest i elektrofiziološke pojave. Postoje stavovi da će standardna medicinska terapija za srčanu slabost odraslih pacijenata biti lošija sa jednokomorskom lezijom i/ili sistemskim komorama sa morfologijom desne komore.<sup>108</sup> Najnovije analize pokazuju da je prethodna operacija urođene srčane bolesti faktor rizika za povećanje smrtnosti nakon transplantacije srca, ali se pažljivom selekcijom i pripremom pacijenata postigao bolji ishod pacijenata sa urođenim srčanim manama sa transplantacijom srca rame uz rame sa drugim indikacijama.<sup>109,110</sup>

**Evaluacija razmatranja.** Sa izuzetkom teške hipoplazije plućnih arterija i vena veliki broj srčanih, arterijskih i venskih anatomija sa kojima se suočavamo nakon prethodne operacije urođenih bolesti srca generalno ne

kontraindikuju transplantaciju srca. Prethodne sternotomije i operacije mogu da dovedu do stvaranja priraslica koje doprinose povećanju ishemije i vremena krvarenja, što može imati negativan uticaj na ishod.<sup>111</sup>

Jasno razgraničenje intratorakalne anatomije grudnog koša putem magnetne rezonance ili kompjuterizovane tomografije grudnog koša može pomoći u planiranju bajpas kanulacije i hirurške strategije. U tom smislu, detaljna saznanja o ranijim operacijama su od suštinskog značaja.

Aortopulmonalne kolaterale se sve više prepoznaju tokom višestrukih jednokomorskih slabosti i mogu da doprinesu hirurškom krvarenju i da komplikuju proceduru transplantacije. Nove kardiološke magnetno rezonantne tehnike mogu da kvantifikuju kolateralni protok koji može da se javi kao makroskopske i mikroskopske kolaterale.<sup>112</sup> Aortopulmonalni kolateralni protok može da produži oporavak nakon palijativne procedure, a zapreminsko opterećenje preko velikih aortopulmonalnih kolaterala je povezano sa primarnim neuspehom grafta nakon transplantacije u ovoj populaciji pacijenata.<sup>113</sup> Evaluacija toka i/ili embolizacije kalema sa velikim kolateralama pre transplantacije može biti korisna kod ovih pacijenata.

Prethodne operacije urođenih srčanih bolesti su često povezane sa trombozom centralnih<sup>114</sup> vena koje ograničavaju pristup do srca tokom transplantacije i procedure za duže preživljavanje. Pažljivom procenom venskog i arterijskog pristupa pre transplantacije se mogu sačuvati krvni sudovi za endomiokardnu biopsiju i kateterizaciju srca. Pažljiva evaluacija plućne hipertenzije i povišene plućne rezistencije je naročito važna kod ovih pacijenata zbog njihovog negativnog mortaliteta i morbiditeta nakon transplantacije. Kod dece, reverzibilnost plućne vaskularne rezistencije je važnija u odnosu na osnovnu vrednost<sup>115</sup> u određivanju uspešnosti transplantacije.

Izloženost krvnih produkata i humanog homografa u vezi sa operacijom urođenih bolesti srca povećava rizik za prisustvo anti-HLA antitela (pre senzibilizacije). Deca sa povišenim panel reaktivnim antitelima su u povišenom riziku za lošiji ishod nakon transplantacije<sup>116</sup>, ali iskustva iz više pojedinačnih centara<sup>117,118</sup> ukazuju na to da neka deca mogu proći uspešnu transplantaciju preko pozitivne crossmatch reakcije. Svaka evaluacija deteta za transplantaciju srca nakon prethodne operacije urođene bolesti srca treba da sadrži evaluaciju prezentacije anti-HLA antitela pored panel reaktivnih antitela radi determinacije i otkrića specifičnih HLA antigena na koje će pacijent lakše reagovati sa antitelima za „virtuelni“ crossmatch<sup>119</sup> pre transplantacije.

Uloga kardiopulmonalnog testa opterećenja kao prediktora prognoze je ispitivana kod odraslih sa urođenim kardiološkim bolestima. U studiji od 335 pacijenata sa kongenitalnim srčanim bolestima Diller i saradnici<sup>120</sup> su našli da je plato VO<sub>2</sub> bio niži kod pacijenata sa urođenom srčanom bolesti nego kod zdravih ljudi. Osim toga plato VO<sub>2</sub> je prediktor hospitalizacije i smrtnosti tamo gde se identifikuje kongenitalna bolest srca, kod koje je povišen rizik. U najvećoj kohortnoj studiji do sada, na 1375 bolesnika sa kongenitalnim bolestima srca plato VO<sub>2</sub>, srčana rezerva i odnos ekspiratornog volumena i brzine eliminacije ugljen-dioksida (VCO<sub>2</sub>) kod necijano-

tičnih bolesnika su se odnosile na godišnje preživljavanje.<sup>121</sup> Potvrđena su različita interpretiranja ograničenog platoa VO<sub>2</sub> kod bolesnika sa Fontan, Ebstein anomalijom I tetralogijom Fallota i kod ostalih pacijanata sa kongenitalnim bolestima srca.<sup>122</sup>

**Prognoza i ishod.** Davies i saradnici su analizirali podatke Ujedinjene mreže organa i identifikovali su da su, indeks plućne vaskularne rezistencije veći od 6 Wuds/m<sup>2</sup>, klirens kreatinina manji od 40 ml/min., seronegativni hepatitis C, mlađi od godinu dana i panel reaktivna antitela veća od 40 %, faktori rizika povezani sa povišenim rizikom za mortalitet. Pacijenti sa tri ili više ovih visoko-rizičnih faktora imaju godišnje preživljavanje manje od 60 % nakon transplantacije.<sup>123</sup> Proučavani su drugi faktori koji utiču na prognozu stečene srčane slabosti i utvrđeno je da imaju prognostički značaj kod bolesnika sa urođenim bolestima srca. Ovo uključuje anemiju kod necijanotičnih pacijenata, hiponatrijemiju, umereno do ozbiljnu plućnu disfunkciju (forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi bude 52,1 % +/- 10.3 %, forsirani vitalni kapacitet od 48.8 % +/- 8.8 % predviđenih vrednosti) i disfunkciju nadbubrega. Iako biomarkeri poput BNP pokazuju korelaciju sa ishodom pacijenata sa urođenim bolestima srca, čiji nivo varira u zavisnosti od urođene bolesti srca, korist određivanja BNP nije toliko jasna kod pacijenata sa stečenim srčanim manama.<sup>124</sup> Različitim studijama je dokazano da je srčana slabost povezana sa povišenim rizikom kod pacijenata sa urođenim bolestima srca, uključujući gadolinijum magnetnu rezonanciju imidžing.<sup>125</sup> Atrioventrikularne aritmije povećavaju rizik morbiditeta i mortaliteta kod pacijenata sa urođenim bolestima srca.<sup>126</sup>

Iako su indentifikovani brojni prognostički faktori, upotreba bilo kog pojedinačnog markera ne može precizno da predvidi potrebu za vreme transplantacije. Najveće ograničenje za primenu prognostičkih parametara kod pacijenata sa urođenim bolestima srca imaju pacijenti sa višestrukim različitim urođenim bolestima srca uključujući i one sa ili bez cijanoze, ili su specifični za određene urođene bolesti srca u malom broju sa relativnom kratkim vremenom praćenja i na niskom stepenu. Za razliku od stečene srčane insuficijencije, prognostički parametri kao što su SHMF, nisu testirani kod pacijenata sa urođenim bolestima srca.

Veliki model za krajnji stadijum bolesti jetre (MELD) je povezan sa mortalitetom kod pacijenata koji se podvrgavaju operaciji kod urođenih bolesti srca sa poboljšanim performansama u savremenoj eri,<sup>110</sup> Za MELD i modifikovani MELD skor (supstitucija albumina do normalizacija INR-a kod pacijenata na antikoagulantnoj terapiji) je pokazano da su dobri prediktori mortaliteta nakon transplantacije srca (modifikovani MELD veći od 20) i MCS.<sup>127,128</sup> Osnovni MELD XI (isključuje INR) je povezan sa povećanim rizikom od iznenadne srčane smrti, smrti usled srčane slabosti ili transplantacije srca kod Fontan bolesnika (hazardratioof 7.76 [95 % confidence interval, 2.05–29.33] za visoki MELD- XI skor; p ¼ 0.008).<sup>129</sup>

Gradijent jetrenog venskog pritiska, dobija se oduzimanjem gradijenta slobodnog venskog pritiska od jetrenog venskog pritiska, veći ili jednak od 10 mmHg je povezan sa primarnom portnom hipertenzijom i cirozom

jetre.<sup>130</sup> Iako ova promenljiva nije prospektivno analizirana kod kandidata za transplantaciju srca, prema podacima u literaturi do danas može biti prediktor povećanog rizika.

Prisustvo „ireverzibilne“ krajnje disfunkcije organa potvrđuje kontraindikaciju za transplantaciju srca kod pedijatrijskih pacijenata. Prepoznavanje i definisanje ireverzibilne organske disfunkcije može biti izazov. Analizom kombinacija transplantacija srce-jetra i srce-bubreg predlažu se kombinovane transplantacije koje se mogu vršiti bez dodatnih rizika u odnosu na izolovanu transplantaciju srca, ali transplantacija srce-bubreg neće biti izvodljiva kod odojčadi.<sup>52,131</sup>

**Fontan cirkulacija.** Srčana insuficijencija je dobro poznata komplikacija koja se javlja sa većom učestalošću tokom dugoročnog praćenja nakon jednodorske srčane slabosti zbog Fontan procedure.<sup>132</sup> Prethodna Fontan procedura povećava smrtnost nakon transplantacije srca.<sup>133</sup> Takođe je povezana sa bolestima gastrointestinalnog trakta (proteinski gubitak enteropatijom) i pluća (bronhitis) koje mogu biti opasne po život. Proteinski gubitak enteropatijom i bronhitis se mogu javiti kod ovih pacijenata čak i kada je očuvana komorska funkcija i kada plućni pritisak nije povišen u situacijama koje se često spominju kao neuspeh Fontan cirkulacije ili fiziologije, za razliku od srčane insuficijencije.<sup>133,134</sup> Izvršena transplantacija srca kod enteropatija sa gubitkom protein i bronhitisa kod pedijatrijskih Fontan pacijenata izgleda da dovodi do rešavanja ovih komplikacija kod većine primaoca.<sup>135,136</sup> Međutim neke studije rađene u pojedinim centrima sugerišu da transplantacija srca urađena pacijentima sa lošom funkcijom leve komore može imati bolje rezultate od onih sa normalnom funkcijom leve komore.<sup>137</sup>

Iako su dugogodišnja iskustva sa Fontan postupcima mnogobrojna, evidentno je da je ciroza jetre česta dugoročna komplikacija kod ovih pacijenata.<sup>138</sup> Ciroza može često da se vidi snimanjem jetre kod Fontan pedijatrijskih kandidata za transplantaciju srca. Iako su se u ovom kontekstu neki centri opredelili za transplantaciju srce-jetra,<sup>139</sup> početna iskustva u drugom centru<sup>140</sup> su pokazala da ovim zaključcima ne može uvek da se isključi kratkoročni uspeh samo za transplantaciju srca. Ovo iskustvo pokazuje da je evaluacija jetre važna komponenta u evaluaciji Fontan pacijenata za transplantaciju srca. Priroda i stepen bolesti jetre treba da determinišu potrebu ili samo za transplantaciju srca ili za transplantaciju srce-jetra.

**Ostali razlozi.** Transplantacioni programi mogu da smanje rizik izbegavanjem upotrebe starijih donora ili donora sa dugim ishemijskim vremenom. Naime rizik od smrti u prvoj godini se povećava za 15 % do 40 % za četrdesetogodišnjeg primaoca od pedesetogodišnjeg donora sa ishemijskim vremenom od 3 do 45 časova.<sup>141</sup> To nije namera vodiča za ograničavanje korišćenja organa radi transplantacije, ali treba da podstakne radi boljeg primaoca i usklađivanja organa u nastojanju da se unapredi ishod. Pacijenti sa urođenim bolestima srca su medicinski i hirurški kompleksni i trebalo bi da se procenjuju u centrima za transplantaciju sa multidisciplinarnim pristupom u transplantaciji i urođenim bolestima

srca. Pacijenti sa kongenitalnim bolestima srca treba da se podvrgnu transplantaciji u centrima sa velikim kapacitetom<sup>142</sup> i stručnjacima iz oblasti anestezije, hirurgije, srčane insuficijencije, MCS i transplantacije. Zajednički pristup je idealan jer utiče ne samo na složenost srčanog stanja već je povezan i sa ishodom.

## 5.0 Upotreba marihuane: medicinska i legalizovana (inhalatorna i enteralna)

Ovo je veoma kontroverzna oblast u kojoj postoji malo dokaza koji vode odluci i sličnog je značaja prilikom razmatranja liste kandidata za decu ili odrasle. U studijama o upotrebi kanabisa, više se koriste druge nedozvoljene droge ili im se menjaju agensi.<sup>143</sup> Slično tome, veći je rizik od afektivnih i kognitivnih poremećaja. Kod transplantacije organa veća je zabrinutost zbog predispozicije gljivičnim infekcijama.<sup>144,145</sup> Da li kandidati na medicinskoj marihuana ili oni na drugim legalnim sredstvima treba da dobiju transplantaciju organa je pitanje za koje ne postoji jasan pravac, baš kao i pristup alkoholu koji je legalan, ali dugotrajna upotreba može da dovede do nepodobnog kandidata za transplantaciju. Save tuje se oprez za centre sa listama kandidata koji su u stanju da se odreknu upotrebe kanabisa ili onih sa takvom teškom upotrebom koja je dovela do kognitivnog poremećaja, što bi moglo da dovede do nepridržavanja upotrebe lekova. U ovom trenutku svaki centar će morati da razvije svoje specifične kriterijume za rešavanje kandidata za transplantaciju korisnika marihuane.

## Literatura

- Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates— 2006. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:1024-42.
- De Marco T, Wolfel E, Feldman AM, et al. Impact of cardiac resynchronization therapy on exercise performance, functional capacity, and quality of life in systolic heart failure with QRS prolongation: COMPANION trial sub-study. *J Card Fail* 2008;14:9-18.
- Goda A, Lund LH, Mancini D. The Heart Failure Survival Score outperforms the peak oxygen consumption for heart transplantation selection in the era of device therapy. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:315-25.
- Gorodeski EZ, Chu EC, Chow CH, et al. Application of the Seattle Heart Failure Model in ambulatory patients presented to an advanced heart failure therapeutics committee. *Circ Heart Fail* 2010;3:706-14.
- Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Giamouzis G, et al. Utility of the Seattle Heart Failure Model in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:334-42.
- Levy WC, Aaronson KD, Dardas TF, et al. Prognostic impact of the addition of peak oxygen consumption to the Seattle Heart Failure Model in a transplant referral population. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:817-24.
- Goda A, Williams P, Mancini D, Lund LH. Selecting patients for heart transplantation: comparison of the Heart Failure Survival Score (HFSS) and the Seattle heart failure model (SHFM). *J Heart Lung Transplant* 2011;30:1236-43.
- Mikus E, Stepanenko A, Krabatsch T, et al. Reversibility of fixed pulmonary hypertension in left ventricular assist device support recipients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;40:971-7.
- Kutty RS, Parameshwar J, Lewis C, et al. Use of centrifugal left ventricular assist device as a bridge to candidacy in severe heart failure with secondary pulmonary hypertension. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;43:1237-42.
- Goldstein DJ, Bello R, Shin JJ, et al. Outcomes of cardiac transplantation in septuagenarians. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:679-85.
- Weiss ES, Allen JG, Russell SD, Shah AS, Conte JV. Impact of recipient body mass index on organ allocation and mortality in orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:1150-7.
- Russo MJ, Hong KN, Davies RR, et al. The effect of body mass index on survival following heart transplantation: do outcomes support consensus guidelines? *Ann Surg* 2010;251:144-52.
- Macha M, Molina EJ, Franco M, et al. Pre-transplant obesity in heart transplantation: are there predictors of worse outcomes? *Scand Cardiovasc J* 2009;43:304-10.
- Patlolla V, Mogulla V, DeNofrio D, Konstam MA, Krishnamani R. Outcomes in patients with symptomatic cerebrovascular disease undergoing heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1036-41.
- Clegg A, Young J, Iliffe S, et al. Frailty in elderly people. *Lancet* 2013;381:752-62.
- McNallan SM, Singh M, Chamberlain AM, et al. Frailty and healthcare utilization among patients with heart failure in the community. *JACC Heart Fail* 2013;1:135-41.
- Dunlay SM, Park SJ, Joyce LD, et al. Frailty and outcomes following implantation of left ventricular assist device as destination therapy. *J Heart Lung Transplant* 2014;33:359-65.
- Purser JL, Kuchibhatla MN, Fillenbaum GG, et al. Identifying frailty in hospitalized older adults with significant coronary artery disease. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:1674-81.
- Afilalo J, Mottillo S, Eisenberg MJ, et al. Addition of frailty and disability to cardiac surgery risk scores identifies elderly patients at high risk of mortality or major morbidity. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:222-8.
- Khan H, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, et al. Frailty and risk for heart failure in older adults: the health, aging, and body composition study. *Am Heart J* 2013;166:887-94.
- Afilalo J, Eisenberg MJ, Morin JF, et al. Gait speed as an incremental predictor of mortality and major morbidity in elderly patients undergoing cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1668-76.
- Flint KM, Matlock DD, Lindenfeld J, et al. Frailty and the selection of patients for destination therapy left ventricular assist device. *Circ Heart Fail* 2012;5:286-93.
- Zahr F, Genovese E, Mathier M, et al. Obese patients and mechanical circulatory support: weight loss, adverse events, and outcomes. *Ann Thorac Surg* 2011;92:1420-6.
- Brewer RJ, Lanfear DE, Sai-Sudhakar CB, et al. Extremes of body mass index do not impact mid-term survival after continuous-flow left ventricular assist device implantation. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:167-72.
- Gill RS, Karmali S, Nagandran J, et al. Combined ventricular assist device placement with adjustable gastric band (VAD-BAND): a promising new technique for morbidly obese patients awaiting potential cardiac transplantation. *J Clin Med Res* 2012;4:127-9.
- Demirozu ZT, Etheridge WB, Radovancevic R, et al. Results of HeartMate II left ventricular assist device implantation on renal function in patients requiring post-implant renal replacement therapy. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:182-7.
- Singh M, Shullo M, Kormos RL, et al. Impact of renal function before mechanical circulatory support on posttransplant renal outcomes. *Ann Thorac Surg* 2011;91:1348-54.
- Genovese EA, Dew MA, Teuteberg JJ, et al. Early adverse events as predictors of 1-year mortality during mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:981-8.
- Samelson-Jones E, Mancini DM, Shapiro PA. Cardiac transplantation in adult patients with mental retardation: do outcomes support consensus guidelines? *Psychosomatics* 2012;53:133-8.
- Lund LH, Edward LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirtieth official adult heart transplant report—2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:951-64.
- Kobashigawa J, Mehra M, West L, et al. Report from a consensus conference on the sensitized patient awaiting heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:213-24.



32. Askar M, Hsieh E, Reville P, et al. HLA and MICA allosensitization patterns among patients supported by ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:1241-8.
33. Mahle WT, Tresler MA, Edens RE, et al. Allosensitization and outcomes in pediatric heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:1221-7.
34. Meyer SR, Campbell PM, Rutledge JM, et al. Use of an allograft patch in repair of hypoplastic left heart syndrome may complicate future transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:554-60.
35. Wang-Rodriguez J, Rearden A. Effect of crossmatching on outcome in organ transplantation. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1995;32:345-76.
36. Chih S, Ross HJ, McDonald MA, Issac DL. Highly sensitized patients in cardiac transplantation: early outcomes from the Canadian Prioritized Organ Sharing Program. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31:780-2.
37. Kfoury AG, Kobashigawa JA. Prioritizing sensitized heart transplant candidates: a sensitive affair. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31:677-8.
38. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-eighth adult heart transplant report—2011. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:1078-94.
39. Taylor DO, Edwards LB, Aurora P, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fifth official adult heart transplant report—2008. *J Heart Lung Transplant* 2008;27: 943-56.
40. Conway J, Manlhiot C, Kirk R, Edwards LB, et al. Mortality and morbidity after retransplantation following primary heart transplant in childhood: an analysis from the International Society of Heart and Lung Transplantation Registry. *J Heart Lung Transplant* 2014;33:241-51.
41. Johnson MR, Aaronson KD, Canter CE, et al. Heart retransplantation. *Am J Transplant* 2007;7:2075-81.
42. Saito A, Novick RJ, Kiaii B, et al. Early and late outcomes after cardiac retransplantation. *Can J Surg* 2013;56:21-6.
43. Khan MS, Mery CM, Zafar F, et al. Is mechanically bridging patients with a failing cardiac graft to retransplantation an effective therapy? Analysis of the United Network of Organ Sharing database. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:1192-8.
44. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006; 113:1807-16.
45. DePasquale EC, Nasir K, Jacoby DL. Outcomes of adults with restrictive cardiomyopathy after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:1269-75.
46. Kushwaha SS, Fallon JT, Fuster V. Restrictive cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1997;336:267-76.
47. Webber SA, Lipschultz SE, Sleeper LA, et al. Outcomes of restrictive cardiomyopathy in childhood and the influence of phenotype: a report from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Circulation* 2012;126: 1237-44.
48. Schaefer RM, Tylki-Szymanska A, Hilz MJ. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: a systematic review of available evidence. *Drugs* 2009;69:2179-205.
49. Sengupta PP, Krishnamoorthy VK, Abhayaratna WP, et al. Disparate patterns of left ventricular mechanics differentiate constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008;1:29-38.
50. Talreja DR, Nishimura RA, Oh JK, et al. Constrictive pericarditis in the modern era: novel criteria for diagnosis in the cardiac catheterization laboratory. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:315-9.
51. Caines AE, Kpodonu J, Massad MG, et al. Cardiac transplantation in patients with iron overload cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:486-8.
52. Raichlin E, Daly RC, Rosen CB, et al. Combined heart and liver transplantation: a single-center experience. *Transplantation* 2009;88: 219-25.
53. Kuppahally SS, Hunt SA, Valentine HA, et al. Recurrence of iron deposition in the cardiac allograft in a patient with non-HFE hemochromatosis. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:144-7.
54. Ammash NM, Seward JB, Bailey KR, et al. Clinical profile and outcome of idiopathic restrictive cardiomyopathy. *Circulation* 2000; 101:2490-6.
55. Murtuza B, Fenton M, Burch M, et al. Pediatric heart transplantation for congenital and restrictive cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg* 2013;95:1675-84.
56. Bograd AJ, Mital S, Schwarzenberger JC, et al. Twenty-year experience with heart transplantation for infants and children with restrictive cardiomyopathy: 1986-2006. *Am J Transplant* 2008; 8:201-7.
57. Topilsky Y, Pereira NL, Shah DK, et al. Left ventricular assist device therapy in patients with restrictive and hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2011;4:266-75.
58. Shah KB, Inoue Y, Mehra MR. Amyloidosis and the heart: a comprehensive review. *Arch Intern Med* 2006;166:1805-13.
59. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, et al. Systemic cardiac amyloidosis: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation* 2009;120:1203-12.
60. Gray Gilstrap L, Niehaus E, Malhotra R, et al. Predictors of survival to orthotopic heart transplant in patients with light chain amyloidosis. *J Heart Lung Transplant* 2014;33:149-56.
61. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol* 2004;22:3751-7.
62. Wechalekar AD, Schonland SO, Kastritis E, et al. A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis. *Blood* 2013;121:3420-7.
63. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation* 2012;126:1286-300.
64. Ruberg FL, Maurer MS, Judge DP, et al. Prospective evaluation of the morbidity and mortality of wild-type and V122I mutant transthyretin amyloid cardiomyopathy: the Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study (TRACS). *Am Heart J* 2012;164:222-8.
65. Comenzo RL, Vosburgh E, Falk RH, et al. Dose-intensive melphalan with blood stem-cell support for the treatment of AL (amyloid light-chain) amyloidosis: survival and responses in 25 patients. *Blood* 1998;91:3662.
66. Cordes S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Ten-year survival after autologous stem cell transplantation for immunoglobulin light chain amyloidosis. *Cancer* 2012;118:6105-9.
67. Goodman HJ, Gillmore JD, Lachmann HJ, et al. Outcome of autologous stem cell transplantation for AL amyloidosis in the UK. *Br J Haematol* 2006;134:417.
68. Varr BC, Liedtke M, Arai S, Lafayette RA, Schrier SL, Witteles RM. Heart transplantation and cardiac amyloidosis: approach to screening and novel management strategies. *J Heart Lung Transplant* 2012;31: 325-31.
69. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, et al. Superior survival in primary systemic amyloidosis patients undergoing peripheral blood stem cell transplantation: a case-control study. *Blood* 2004; 103:3960-3.
70. Skinner M, Santhorawala V, Seldin DC, et al. High-dose melphalan and autologous stem-cell transplantation in patients with AL amyloidosis: an 8-year study. *Ann Intern Med* 2004;140:85-93.
71. Gillmore JD, Goodman HJ, Lachmann HJ, et al. Sequential heart and autologous stem cell transplantation for systemic AL amyloidosis. *Blood* 2006;107:1227-9.
72. Lacy MQ, Dispenzieri A, Hayman SR, et al. Autologous stem cell transplant after heart transplant for light chain (AL) amyloid cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:823-9.
73. Dey BR, Chung SS, Spitzer TR, et al. Cardiac transplantation followed by dose-intensive melphalan and autologous stem-cell transplantation for light chain amyloidosis and heart failure. *Transplantation* 2010;90:905-11.
74. Mahmood S, Palladini G, Santhorawala V, et al. Update on treatment of light chain amyloidosis. *Haematologica* 2014; 99:209-21.
75. Yamashita T, Ando Y, Okamoto S, et al. Long-term survival after liver transplantation in patients with familial amyloid polyneuropathy. *Neurology* 2012;78:637-43.



76. Harris KM, Spirito P, Maron MS, et al. Prevalence, clinical profile, and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2006; 114: 216-25.
77. Melacini P, Basso C, Angelini A, et al. Clinicopathological profiles of progressive heart failure in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2010;32:2111-23.
78. Biagini E, Spirito P, Leone O, et al. Heart transplantation in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2008;101:387-92.
79. Maron MS, Kalsmith BM, Udelson JE, et al. Survival after cardiac transplantation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2010;3:574-9.
80. Kato TS, Takayama H, Yoshizawa S, et al. Cardiac transplantation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2002;110: 568-74.
81. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Circulation* 2010;121:1533-41.
82. Pinamonti B, Dragos AM, Pyxaras SA, et al. Prognostic predictors in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: results from a 10-year registry. *Eur Heart J* 2011;32:1105-13.
83. Dalal D, Nasir K, Bomma C, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: a United States experience. *Circulation* 2005; 112:3823-32.
84. Lakdawala MK. Big data for a rare disease: Examining heart transplantation for non-compactness in the UNOS Registry. *J Heart Lung Transpl* 2015;34:759-60.
85. Blumberg EA, Rogers CC; and the AST Infectious Diseases Community of Practice. Human immunodeficiency virus in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013;13:169-78.
86. Rodger AJ, Lodwick R, Schechter M, et al. Mortality in well controlled HIV in the continuous antiretroviral therapy arms of the SMART and ESPRIT trials compared with the general population. *AIDS* 2013;27:973-9.
87. Grossi PA. Update in HIV infection in organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2012;17:586-93.
88. Sims DB, Uriel N, González-Costello J, et al. Human immunodeficiency virus infection and left ventricular assist devices: a case series. *J Heart Lung Transpl* 2011;30:1060-4.
89. Castel MA, Pérez-Villa F, Miró JM. Heart transplantation in HIV-infected patients: more cases in Europe. *J Heart Lung Transpl* 2011;30:1418.
90. Uriel N, Nahumi N, Colombo PC, et al. Advanced heart failure in patients infected with human immunodeficiency virus: is there equal access to care? *J Heart Lung Transpl* 2014;33:924-30.
91. van Maarseveen EM, Rogers CC, Trofe-Clark J, van Zuilen AD, Mudrikova T. Drug-drug interactions between antiretroviral and immunosuppressive agents in HIV-infected patients after solid organ transplantation: a review. *AIDS Patient Care STDS* 2012; 26: 568-81.
92. Bestetti RB, Lattes R. Chagas Disease in Cardiothoracic Transplantation. In: Mooney ML, Hannan MM, Husain S, Kirklin JK, editors. *Diagnosis and management of infectious diseases in cardiothoracic transplantation and mechanical circulatory support*. Philadelphia: Elsevier; 2011. p. 305-12.
93. Chin-Hong PV, Schwartz BS, Bern C, et al. Screening and treatment of Chagas disease in organ transplant recipients in the United States: recommendations from the Chagas in transplant working group. *Am J Transplant* 2011;11:672-80.
94. Kransdorf EP, Czer LS, Luthringer DJ, et al. Heart transplantation for Chagas cardiomyopathy in the United States. *Am J Transplant* 2013; 13:3262-8.
95. Morales P, Santos M, Hadjiliadis D, et al. Mycobacterial infections in cardiothoracic transplantation. In: Mooney ML, Hannan MM, Husain S, Kirklin JK, editors. *Diagnosis and management of infectious diseases in cardiothoracic transplantation and mechanical circulatory support*. Philadelphia: Elsevier; 2011. p. 161-73.
96. Rose G. The risk of tuberculosis transmission in solid organ transplantation: Is it more than a theoretical concern? *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2005;16:304-8.
97. Subramanian AK, Morris MI; AST Infectious Diseases Community of Practice. Mycobacterium tuberculosis infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013;13(Suppl 4):68-76.
98. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America. (IDSA), September 1999, and the sections of this statement. *Statement of the ATS and the CDC. Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:S221-47.
99. Kohli A, Shaffer A, Sherman A, et al. Treatment of hepatitis C: a systematic review. *JAMA* 2014;312:631-40.
100. Feeney ER, Chung RT. Antiviral treatment of hepatitis C. *BMJ* 2014; 348:g3308.
101. Li LF, Shi KQ, Lin YQ, et al. Factors associated with efficacy of pegylated interferon- $\alpha$  plus ribavirin for chronic hepatitis C after renal transplantation. *Gene* 2014;544:101-6.
102. Gaetano JN. Benefit-risk assessment of new and emerging treatments for hepatitis C: focus on simeprevir and sofosbuvir. *Drug Healthc Patient Saf* 2014;6:37-45.
103. Nishimura K, Kishikawa H, Yoshida Y, et al. Clinical and virologic courses of hepatitis B surface antigen-negative and hepatitis B core or hepatitis B surface antibody-positive renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2013;45:1600-2.
104. Danziger-Isakov L, Kumar D. Vaccination in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013;13(Suppl 4):311-7.
105. Kumar D, Blumberg EA, Danziger-Isakov L, et al. Influenza vaccination in the organ transplant recipient: review and summary recommendations. *Am J Transplant* 2011;11:2020-30.
106. Goldberg SW, Fisher SA, Wehman B, Mehra MR. Adults with congenital heart disease and heart transplantation: optimizing outcomes. *Heart Lung Transpl* 2014;33:873-7.
107. Dipchand AI, Kirk R, Edwards LB, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: sixteenth official pediatric heart transplantation report-2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transpl* 2013;32:979-88.
108. Vonder Muhll I, Liu P, Webb G. Applying standard therapies to new targets: the use of ACE inhibitors and B-blockers for heart failure in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2004;97(Suppl 1): 25-33.
109. Voeller RK, Epstein DJ, Guthrie TJ, et al. Trends in the indications and survival in pediatric heart transplants: a 24-year single-center experience in 307 patients. *Ann Thorac Surg* 2012;94:807-16. Bhama JK, Shulman J, Bermudez CA, et al. Heart transplantation for adults with congenital heart disease: results in the modern era. *J Heart Lung Transpl* 2013;32:499-504.
110. Morrow WR, Frazier E, Naftel DC. Survival after listing for cardiac transplantation in children. *Prog Pediatr Cardiol* 2000;11:99-105.
111. Prasad SK, Soukias N, Hornung T, et al. Role of magnetic resonance angiography in the diagnosis of major aortopulmonary collateral arteries and partial anomalous pulmonary venous drainage. *Circulation* 2004;109:207-14.
112. Krishnan US, Lamour JM, Hsu DT, et al. Management of aortopulmonary collaterals in children following cardiac transplantation for complex congenital heart disease. *J Heart Lung Transpl* 2004;23:564-9.
113. Petäjä J, Lundström U, Sairanen H, et al. Central venous thrombosis after cardiac operations in children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:883-9.
114. Gazit AZ, Canter CE. Impact of pulmonary vascular resistances in heart transplantation for congenital heart disease. *Cur Cardiol Rev* 2011;7:59-66.
115. Mahle WT, Tresler MA, Edens RE, et al. Allosensitization and outcomes in pediatric heart transplantation. *J Heart Lung Transpl* 2011;30:1221-7.
116. Rossano JW, Morales DLS, Zafar F, et al. Impact of antibodies against human leukocyte antigens on long-term outcome in pediatric heart transplant recipients: an analysis of the United Network for Organ Sharing database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140:694-9.
117. Holt DB, Lublin DM, Phelan DL, et al. Mortality and morbidity in pre-sensitized pediatric heart transplant recipients with a positive donor crossmatch utilizing peri-operative plasmapheresis and cytolytic therapy. *J Heart Lung Transpl* 2007; 26: 876-82.

119. Stehlik J, Islam N, Hurst D, et al. Utility of virtual crossmatch in sensitized patients awaiting heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:1129-34.
120. Diller GP, Dimopoulos K, Okonko D, et al. Exercise intolerance in adult congenital heart disease: comparative severity, correlates, and prognostic implication. *Circulation* 2005;112:828-35.
121. Inuzuka R, Diller GP, Borgia F, et al. Comprehensive use of cardiopulmonary exercise testing identifies adults with congenital heart disease at increased mortality risk in the medium term. *Circulation* 2012;125:250-9.
122. Kempny A, Dimopoulos K, Uebing A, et al. Reference values for exercise limitations among adults with congenital heart disease. Relation to activities of daily life—single centre experience and review of published data. *Eur Heart J* 2012;33:1386-96.
123. Davies RR, Russo MJ, Mital S, et al. Predicting survival among high-risk pediatric cardiac transplant recipients: an analysis of the United Network for Organ Sharing database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:147-55:155.e1-2.
124. Ohuchi H, Diller GP. Biomarkers in adult congenital heart disease heart failure. *Heart Fail Clin* 2014;10:43-56.
125. Kilner PJ. The role of cardiovascular magnetic resonance in adults with congenital heart disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2011; 54:295-304.
126. Wu MH, Lu CW, Chen HC, Chiu SN, Kao FY, Huang SK. Arrhythmic burdens in patients with tetralogy of Fallot: A national database study. *Heart Rhythm* 2015;12:604-9.
127. Chokshi A, Cheema FH, Schaeffle KJ, et al. Hepatic dysfunction and survival after orthotopic heart transplantation: application of the MELD scoring system for outcome prediction. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:591-600.
128. Matthews JC, Pagani FD, Haft JW, Koelling TM, Naftel DC, Aaronson KD. Model for end-stage liver disease score predicts left ventricular assist device operative transfusion requirements, morbidity, and mortality. *Circulation* 2010;121:214-20.
129. Assenza GE, Graham DA, Landzberg MJ, et al. MELD-XI score and cardiac mortality or transplantation in patients after Fontan surgery. *Heart* 2013;99:491-6.
130. Suk KT. Hepatic venous pressure gradient: clinical use in chronic liver disease. *Clin Mol Hepatol* 2014;20:6-14.
131. Kilic A, Grimm JC, Whitman GJ, et al. The survival benefit of simultaneous heart-kidney transplantation extends beyond dialysis-dependent patients. *Ann Thorac Surg* 2015;99:1321-7.
132. Bernstein D, Naftel D, Chin C, et al. Pediatric Heart Transplant Study. Outcomes of listing for cardiac transplantation for failed Fontan: a multi-institutional study. *Circulation* 2006;114:273-80.
133. Davies RR, Sorabella RA, Yang J, et al. Outcomes after transplantation for "failed Fontan: a single-institution experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143: 1183-92.
134. Mondésert B, Marcotte F, Mongeon FP, et al. Fontan circulation: success or failure? *Can J Cardiol* 2013;29:811-20.
135. Brancaccio G, Carotti A, D'Argenio P, Michielon G, Parisi F. Protein-losing enteropathy after Fontan surgery: resolution after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:484-6.
136. Gossett JG, Almond CS, Kirk R, et al. Outcomes of cardiac transplantation in single-ventricle patients with plastic bronchitis: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:985-6.
137. Simpson KE, Cibulka N, Lee CK, Huddleston CH, Canter CE. Failed Fontan heart transplant candidates with preserved vs impaired ventricular ejection: 2 distinct patient populations. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:545-6.
138. Lindsay I, Johnson J, Everitt MD, Hoffman J, Yetman AT. Impact of liver disease after the Fontan operation. *Am J Cardiol* 2015; 115:249-52.
139. Hollander SA, Reinhartz O, Maeda K, Hurwitz M, N Rosenthal D, Bernstein D. Intermediate-term outcomes after combined heart-liver transplantation in children with a univentricular heart. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:368-70.
140. Simpson KE, Esmaeeli A, Khanna G, et al. Liver cirrhosis in Fontan patients does not affect one year post-heart transplant mortality or markers of liver function. *J Heart Lung Transplant* 2014;33:170-7.
141. Lamour JM, Kanter KR, Naftel DC, et al. Cardiac Transplant Registry Database; Pediatric Heart Transplant Study. The effect of age, diagnosis, and previous surgery in children and adults undergoing heart transplantation for congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:160-5.
142. Davies RR, Russo MJ, Hong KN, et al. Increased short- and long-term mortality at low-volume pediatric heart transplant centers: should minimum standards be set? Retrospective data analysis. *Ann Surg* 2011;253:393-401.
143. Coffman KL. The debate about marijuana usage in transplant candidates: recent medical evidence on marijuana health effects. *Curr Opin Organ Transplant* 2008;13:189-95.
144. Hamadeh R, Ardehali A, Locksley RM, York MK. Fatal aspergillosis associated with smoking contaminated marijuana, in a marrow transplant recipient. *Chest* 1988;94:432-3.
145. Marks WH, Florence L, Lieberman J, et al. Successfully treated invasive pulmonary aspergillosis associated with smoking marijuana in a renal transplant recipient. *Transplantation* 1996; 61:1771-4.

Drage kolege i prijatelji,

Uredništvo časopisa Srce i krvni sudovi želi da vas pozove da pišete i šaljete radove. Sve nam je dragoceno. Prikazi slučajeva, originalni radovi, aktuelne teme, revijalni radovi. Naročito su nam značajna iskustva i radovi koji reprezentuju naše ustanove, kao što su radovi koji su objavljeni u ovom broju časopisa gde su na izvanredan način prikazani rezultati rada kateterizacionih sala u Valjevu, Užicu i Zaječaru.

Ako vam nije jasno kako nešto da napišete, prezentujete, objasnite, slobodno nas kontaktirajte jer ćemo pokušati da vam pomognemo u pisanju radova u želji da zajedno napredujemo.

Naročito bismo želeli da podstaknemo mlade kardiologe da nam šalju svoje radove, svoje zamisli, kako nešto da se uradi, kako da se objavi... Potrudićemo se da im u svemu pomognemo u njihovom stručnom i naučnom napredovanju.

Vaše Uredništvo

