

Vysoká škola zdravotnická, o. p. s., Praha 5

**TRANSPLANTACE DĚLOHY – PŘELOMOVÁ METODA,
NEBO PŘÍLIŠ VELKÝ HAZARD**

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Zuzana Rogožníková

Praha 2017

VYSOKÁ ŠKOLA ZDRAVOTNICKÁ, o. p. s., PRAHA 5

**TRANSPLANTACE DĚLOHY – PŘELOMOVÁ METODA,
NEBO PŘÍLIŠ VELKÝ HAZARD**

Bakalářská práce

Zuzana Rogožníková

Stupeň vzdělání: bakalář

Název studijního oboru: Porodní asistentka

Vedoucí práce: PhDr. Ivana Jahodová

Praha 2017



VYSOKÁ ŠKOLA ZDRAVOTNICKÁ, o. p. s.
se sídlem v Praze 5, Duškova 7, PSČ 150 00

Rogožníková Zuzana
3. A PA

Schválení tématu bakalářské práce

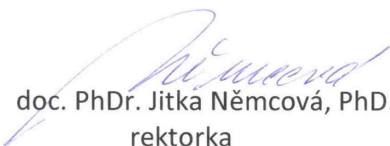
Na základě Vaší žádosti ze dne 11. 3. 2016 Vám oznamuji
schválení tématu Vaší bakalářské práce ve znění:

Transplantace dělohy – přelomová metoda, nebo příliš velký hazard

Uterus Transplantation – a Breakthrough Method or Too Big a Risk

Vedoucí bakalářské práce: PhDr. Ivana Jahodová

V Praze dne: 1. 11. 2016


doc. PhDr. Jitka Němcová, PhD.
rektorka

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracoval/a samostatně, že jsem řádně citoval/a všechny použité prameny a literaturu a že tato práce nebyla využita k získání stejného nebo jiného titulu.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své bakalářské práce ke studijním účelům.

V Praze dne

podpis

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych touto cestou poděkovala vedoucí práce PhDr. Ivaně Jahodové za odborné vedení, trpělivost, vstřícnost a cenné rady.

Dále děkuji MUDr. Romanu Chmelovi za jeho čas a ochotu.

ABSTRAKT

ROGOŽNÍKOVÁ, Zuzana. *Transplantace dělohy - přelomová metoda, nebo příliš velký hazard*. Vysoká škola zdravotnická, o. p. s. Stupeň kvalifikace: Bakalář (Bc.). Vedoucí práce: PhDr. Ivana Jahodová. Praha. 2017. 40 s.

Tématem bakalářské práce je novinka na poli orgánových transplantací - transplantace dělohy. Práce je rozdělena na teoretickou a praktickou část. Teoretická část práce definuje potenciální pacientky pro transplantaci, zabývá se historií transplantace dělohy, problematikou dárcovství dělohy, etickými aspekty souvisejícími s transplantací, riziky pro příjemkyně dělohy a pro plod. Praktická část je tvořena kazuistikou první ženy s transplantovanou dělohou, která donosila a porodila dítě. Následuje diskuze mezi odborníky na předem stanovená témata vycházející z problematik nastíněných kazuistikou.

Klíčová slova

Transplantace dělohy. Absolutní uterinní faktor infertility. Etika transplantace. Dárcovství.

ABSTRACT

ROGOŽNÍKOVÁ, Zuzana. *Uterus transplantation - a Breakthrough Method or Too Big a Risk*. Medical College. Degree: Bachelor (Bc.). Supervisor: PhDr. Ivana Jahodová. Prague. 2017. 40 pp.

Topic of bachelor thesis is a new method in transplantation field - uterus transplantation. The thesis consists of two parts - theoretical and practical. Theoretical part defines potential patients for transplantation and contains topics such as uterus transplantation history, issues with uterus donation, ethical aspects in transplantation, risks for uterus transplant recipient and risks for foetus. Practical part consists of case report about a first livebirth after uterus transplantation, followed by a discussion among experts on topics introduced in the case report.

Key words

Uterus transplantation. Absolute uterine factor infertility. Transplantation ethics. Organ donation.

OBSAH

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

SEZNAM POUŽITÝCH ODBORNÝCH VÝRAZŮ

ÚVOD	12
1 HISTORIE.....	15
1.1 NĚMECKO.....	15
1.2 SAÚDSKÁ ARÁBIE	15
1.4 TURECKO	16
1.5 ŠVÉDSKO.....	16
1.6 ČESKÁ REPUBLIKA.....	16
1.8 USA	17
2 POTENCIÁLNÍ PACIENTKY.....	18
2.1 ABSOLUTNÍ UTERINNÍ FAKTOR INFERTILITY (AUFİ).....	18
2.1.1 VROZENÉ MALFORMACE A ABSENCE DĚLOHY.....	18
2.1.1.1 VROZENÉ MALFORMACE	19
2.1.1.2 MRKH	19
2.1.2 STAVY PO HYSTEREKTOMII.....	19
2.1.2.1 LEIOMYOM.....	19
2.1.2.2 KARCINOM CERVIXU	19
2.1.2.3 HYSTEREKTOMIE PO PORODU	20
2.1.3 INTRAUTERINNÍ ADHEZE.....	20
3 PROBLEMATIKA DÁRCOVSTVÍ.....	21
3.1 VHODNÁ DĚLOHA	21
3.2 DÁRKYNĚ	21
3.3 DĚLOHA OD ZEMŘELÉ DÁRKYNĚ.....	22
3.5 DĚLOHA OD ŽIJÍCÍ DÁRKYNĚ	23
3.6 RIZIKA PRO DÁRKYNĚ.....	23

4	TRANSPLANTACE DĚLOHY JAKO ETICKÁ OTÁZKA	
	25	
4.1	TRANSPLANTACE A ETIKA	25
4.3	MOTIVACE PACIENTEK.....	26
4.4	INFORMOVANÝ SOUHLAS	26
4.5	ALTERNATIVY K TRANSPLANTACI DĚLOHY	27
5	RIZIKA	29
5.1	RIZIKA PRO PŘÍJEMKYŇ	29
5.1.1	REJEKCE	29
5.2	RIZIKA PRO PLOD	30
5.2.1	TĚHOTENSTVÍ PO TRANSPLANTACI	30
5.2.2	VLIV IMUNOSUPRESIV NA PLOD	31
6	TRANSPLANTACE DĚLOHY A PSYCHOLOGIE	32
6.1	PSYCHOLOGICKÉ VYŠETŘENÍ PŘÍJEMKYŇ A JEJICH PARTNERŮ	32
6.1.1	OBLASTI PSYCHOLOGICKÉHO ZKOUMÁNÍ POTENCIÁLNÍCH PŘÍJEMKYŇ PŘED TRANSPLANTACÍ	33
6.1.1.1	<i>MOTIVACE PACIENTKY</i>	<i>33</i>
6.1.1.2	<i>INFORMOVANOST PACIENTKY O JINÝCH MOŽNOSTECH.</i>	<i>33</i>
6.1.1.3	<i>PSYCHICKÁ STABILITA</i>	<i>34</i>
6.1.1.4	<i>DOBŘE KOGNITIVNÍ FUNKCE</i>	<i>34</i>
6.1.1.5	<i>SCHOPNOST DODRŽOVAT PŘEDEPSANOU LÉČBU</i>	<i>34</i>
6.1.1.6	<i>PODPORA OKOLÍ PACIENTKY.....</i>	<i>34</i>
6.2	PSYCHOLOGICKÉ VYŠETŘENÍ DÁRKYŇ	35
7	DISKUZE NAD KAZUISTIKOU PRVNÍ ŽENY S TRANSPLANTOVANOU DĚLOHOU, KTERÁ PORODILA DÍTĚ	36
7.2	DISKUZE.....	40
8	DISKUZE	49

ZÁVĚR.....	51
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	52
PŘÍLOHY	

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

AUFIabsolutní uterinní faktor infertility

BMIbody mass index

ICSIintracytoplazmatická injekce spermie

IVFin vitro fertilizace

hCG.....lidský choriogonadotropin

HPV.....lidský Papillomavirus

MRKH...Mayer-Rokitansky-Küster-Hauserův syndrom

WHO.....Světová zdravotnická organizace

(Velký lékařský slovník On-Line)

SEZNAM POUŽITÝCH ODBORNÝCH VÝRAZŮ

ageneze - vrozené nevyvinutí orgánu či části těla

anastomóza - přirozené anatomické spojení mezi dvěma cévami, popř. uměle založená spojka

infertilita - neschopnost ženy donosit a porodit životaschopné dítě při zachované schopnosti otěhotnět

karyotyp - soubor chromozomů

malformace - znetvoření, vrozená úchylka tvaru vzniklá za nitroděložního vývoje zárodku

rejekce - odvržení transplantátu

(Velký lékařský slovník On-Line)

ÚVOD

Reprodukční medicína zaznamenala ve druhé polovině dvacátého století velký pokrok. Rozvoj metod asistované reprodukce, zejména IVF a ICSI, znamenal pro mnoho do té doby neplodných párů šanci mít vlastní dítě. Ani tento pokrok však nedokázal pomoci ženám, které se narodily bez dělohy nebo o dělohu během svého života přišly (JOHANNESSON et al., 2016).

Pokud tyto ženy touží po dítěti, mají možnost adopce, nebo si mohou najít náhradní matku, která pro ně dítě odnese, což je cesta ne ve všech zemích legální a právně ošetřená. Transplantace dělohy je pro tyto ženy nadějí, jak mít vlastní dítě a zároveň moci prožít i těhotenství (HAMPLOVÁ, 2015).

Pokusy transplantovat dělohu nejsou ve světě medicíny úplnou novinkou, dosud se však nepodařilo v transplantované děloze úspěšně donosit plod. Až v roce 2014 ohromil veřejnost švédský tým lékařů pod vedením profesora Brännströma narozením prvního dítěte z transplantované dělohy (BRÄNNSTRÖM et al., 2015).

Česká republika se v dubnu 2016 stala druhou evropskou zemí, ve které se uskutečnila transplantace dělohy (IKEM, 2016).

Jakkoli je tato metoda průlomová v oblasti medicíny, nese s sebou i řadu rizik pro matku a dítě.

Tato bakalářská práce je rozdělena na část teoretickou a část praktickou. Teoretická část bakalářské práce se zabývá historií transplantace dělohy, problematikou dárcovství dělohy, riziky pro matku a plod a etickou problematikou spojenou s tímto druhem transplantace. Praktická část je tvořena diskuzí mezi odborníky nad švédskou kazuistikou první úspěšné transplantace dělohy a porodu dítěte.

Pro tvorbu teoretické části bakalářské práce byly stanoveny následující cíle:

Cíl 1:

Předložit dohledané publikované poznatky o historických pokusech transplantovat dělohu.

Cíl 2:

Předložit dohledané publikované poznatky o etické problematice spojené s transplantací dělohy.

Cíl 3:

Předložit dohledané publikované poznatky o rizicích těhotenství s transplantovanou dělohou pro matku i plod.

Pro tvorbu praktické části bakalářské práce byly stanoveny následující cíle:

Cíl 1:

Zpracovat kazuistiku ženy s transplantovanou dělohou.

Cíl 2:

Stanovit diskuzní otázky.

Cíl 3:

Porovnat názory odborníků na stanovené otázky.

Vstupní literatura:

ROB, L., A. MARTAN a K. CITTERBART. *Gynekologie*. 2., dopl. a přeprac. vyd. Praha: Galén, c2008. ISBN 978-80-7262-501-7.

Popis rešeršní strategie:

Vyhledávání odborných publikací pro bakalářskou práci proběhlo v období od dubna 2016 do března 2017. Pro vyhledávání byly použity databáze Bibliographia medica Českoslovac, Medvik, PubMed, Theses.

Jako klíčová slova byla zvolena v českém jazyce: transplantace dělohy. V anglickém jazyce byla zvolena slova: uterus transplantation, uterus transplant, uterine factor infertility.

Hlavním kritériem pro zařazení článku do zpracování bakalářské práce byla relevantnost článku vzhledem k tématu práce a dostupnost úplného textu článku v českém, slovenském nebo anglickém jazyce.

Vyřazovacím kritériem byla obsahová nekompatibilita s cíli bakalářské práce.

1 HISTORIE

Ve druhé polovině dvacátého století došlo k velkým pokrokům na poli reprodukční medicíny (JOHANNESSON et al., 2016).

První transplantace solidního orgánu v roce 1954 a první porod po IVF v roce 1978 se staly milníky, které otevřely cestu novým metodám v transplantační chirurgii i reprodukční medicíně (BRÄNNSTRÖM et al., 2010), (MERRIL et al., 1956), (STEPTOE et al., 1978).

Moderní výzkum transplantace dělohy začal po první transplantaci lidské ruky v roce 1998, která otevřela cestu i pro transplantace orgánů, které nejsou nezbytně nutné pro život (BRÄNNSTRÖM et al., 2015).

1.1 NĚMECKO

K údajně prvnímu pokusu transplantovat dělohu u člověka došlo již v roce 1931 v Německu. Případ byl rovněž unikátní tím, že příjemcem transplantátu byla transsexuální žena. Pacientka však zemřela tři měsíce po zákroku (MURPHY, 2015).

1.2 SAÚDSKÁ ARÁBIE

V roce 2000 byla transplantována děloha 26leté ženě v Saúdské Arábii. Pacientka o svou vlastní dělohu přišla šest let před transplantací kvůli masivnímu krvácení po porodu císařským řezem (FAGEEH et al., 2002).

Ačkoli pacientka měla svá vlastní funkční ovaria, po transplantaci nikdy nedošlo ke spontánnímu nástupu menstruace. Tři měsíce po transplantaci došlo k prolapsu do pochvy a z důvodu nekrózy dělohy musela být provedena hysterektomie. Johannesson se domnívá, že prolaps mohl být způsoben špatně provedenou fixací dělohy. Následně podle ní při prolapsu došlo k utlačení děložních cév s následnou masivní trombózou (JOHANNESSON et al., 2014).

Švédský tým považuje tento pokus o transplantaci dělohy za předčasný, podložený nedostatečným výzkumem (JOHANNESSON et al., 2014).

1.4 TURECKO

K prvnímu případu otěhotnění s transplantovanou dělohou došlo v roce 2011 v Turecku. Pacientkou byla 23letá žena s MRKH syndromem. Pacientka začala po stimulaci exogenními hormony menstruovat 20 dní po zákroku. Byly provedeny dva embryotransfery. Jedenáct dní po prvním embryotransferu bylo na základě měření hladiny hCG biochemicky potvrzeno těhotenství. Po dalších čtyřech dnech však začala hladina hCG klesat. Po druhém embryotransferu bylo zdvojnásobením hladiny hCG a vaginálním ultrazvukem potvrzena gravidita, gestační stáří 5 týdnů. Gestační váček se však v následujících sedmi dnech přestal vyvíjet. Cytogenetická analýza potvrdila normální karyotyp (AKAR et al., 2013).

1.5 ŠVÉDSKO

Ve Švédsku proběhlo v roce 2013 devět transplantací dělohy. Osm pacientek byly ženy s MRKH, jedna pacientka prodělala před více než pěti lety před transplantací rakovinu děložního hrdla (JOHANNESSON et al., 2014).

Jedné z pacientek musela být děloha odejmuta již tři dny po transplantaci z důvodu trombózy jejích cév. Tři a půl měsíce po transplantaci musela být děloha vyjmuta u další pacientky, tentokrát z důvodu perzistující intrauterinní infekce (JOHANNESSON et al., 2014).

U čtyř ze zbývajících sedmi pacientek se objevily epizody mírné rejekce, které však byly potlačeny léčbou kortikosteroidy. Do dvou měsíců po transplantaci začalo všech sedm pacientek menstruovat (JOHANNESSON et al., 2014), (BRÄNNSTRÖM et al, 2015).

Pět pacientek již údajně porodilo zdravé děti (IKEM, 2016).

1.6 ČESKÁ REPUBLIKA

První transplantace dělohy v České republice proběhla v dubnu 2016. Tímto byla zahájena studie v jejímž rámci je v plánu celkem 20 transplantací (IKEM, 2016).

1.8 USA

Americký tým lékařů plánuje studii s deseti pacientkami. První transplantace byla provedena v únoru 2016. V březnu však musela být děloha vyjmuta (CLEVELAND CLINIC, 2016).

2 POTENCIÁLNÍ PACIENTKY

Transplantace dělohy je zákrok vhodný zejména pro ženy, které nemají dělohu, ale mají jinak funkční reprodukční systém (ALTCHEK, 2003).

U některých žen je absence dělohy vrozená (MRKH syndrom), jiné ženy o dělohu během svého života přišly. Ženy po hysterektomii, které již byly jednou gravidní, mají díky zvětšeným cévám větší šanci na lepší prokrvení transplantátu (ALTCHEK, 2003).

Podle Altcheka by vhodná kandidátka na transplantaci dělohy měla splňovat následující kritéria:

- intenzivně toužit po těhotenství,
- chápat všechna známá rizika spojená s transplantací dělohy a následnou imunosupresí
- mít velmi dobrý zdravotní stav
- být ve věku pod 35 let
- být emocionálně vyspělá
- být schopná dát informovaný souhlas s výkonem

Zároveň by měl být splněn předpoklad, že žena se bude řídit doporučeným režimem, užívat imunosupresiva a absolvovat předepsané prohlídky. Nemělo by také být přítomno důvodné podezření, že žena nebude schopna být dobrou matkou (ALTCHEK, 2003).

2.1 ABSOLUTNÍ UTERINNÍ FAKTOR INFERTILITY (AUFİ)

Tímto problémem trpí údajně jedna z 500 žen ve fertilním věku, což odpovídá asi 200 000 pacientkám v Evropě. Tento typ neplodnosti má mnoho příčin a může být vrozený i získaný (BRÄNNSTRÖM et al., 2014), (JOHANNESSON et al., 2014).

2.1.1 VROZENÉ MALFORMACE A ABSENCE DĚLOHY

Existuje mnoho typů malformací dělohy, které mají základ v odlišném vývoji Müllerových duktů nebo v jejich patologickém splývání (JOHANNESSON et al., 2014), (ROB a kol., 2008).

2.1.1.1 VROZENÉ MALFORMACE

Nejčastější vrozenou malformací je uterus septus. U žen s touto vadou dochází k častým spontánním potratům, část z nich zůstává infertilní i po resekci septa (CHMEL a kol., 2017a).

2.1.1.2 MRKH

Nejvzácnějším typem anomálií Müllerových ductů je ageneze dělohy a trpí jí jedna ze 4500 žen. Tento syndrom se nazývá Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrom (MRKH) nebo jen Rokitanského syndrom. Ženy s tímto syndromem mají funkční ovaria (JOHANNESSON et al., 2014).

2.1.2 STAVY PO HYSTEREKTOMII

Mladé ženy po hysterektomii představují nejpočetnější skupinu potenciálních pacientek pro transplantaci dělohy. Jedná se o ženy po hysterektomii z důvodu gynekologických malignit, leiomyomů nebo o ženy po akutní peripartální hysterektomii (CHMEL a kol., 2017a).

2.1.2.1 LEIOMYOM

Leiomyom bývá nejčastějším příčinou AUFÍ. Prevalence leiomyomů u žen v reprodukčním věku se pohybuje mezi 6 a 20 % (JOHANNESSON et al., 2014).

Ženy s konzervativně neléčitelnými leiomyomy jsou údajně ideálními adeptkami na kombinovanou operaci – tj. abdominální hysterektomii a transplantaci dělohy. Výhodou této kombinace by mohlo být zachování části vlastních uterinních artérií a vén, které by poté usnadnily vytvoření anastomóz s cévami transplantované dělohy (CHMEL a kol., 2017a).

2.1.2.2 KARCINOM CERVIXU

Karcinom cervixu je nejčastějším typem gynekologické malignity a 30 až 40 % pacientek je v době diagnostiky ve fertilním věku. Primární metodou léčby je chirurgický výkon, jehož rozsah závisí na stádiu onemocnění. U pokročilých stádií onemocnění je doporučena radikální hysterektomie. Kombinace

radioterapie a chemoterapie pak poškozuje pacientčiny vaječníky a pacientka zůstává infertilní (JOHANNESSON et al., 2014).

2.1.2.3 HYSSTEREKTOMIE PO PORODU

Žena může o svou dělohu přijít i v důsledku závažného děložního krvácení z důvodu ruptury dělohy, děložní atonie nebo invazivní poruchy placentace. Předpokládá se, že incidence hysterektomie při porodu se bude zvyšovat se zvyšujícím se počtem císařských řezů a s tím souvisejícím rizikem invazivních poruch placentace při dalším těhotenství (JOHANNESSON et al., 2014).

2.1.3 INTRAUTERINNÍ ADHEZE

Intrauterinní adheze jsou rovněž jednou z příčin AUFÍ. Přibližně 50 % žen s adhezemi v děložní dutině zůstává infertilních i po hysteroskopické adhesiolýze (JOHANNESSON et al., 2014).

3 PROBLEMATIKA DÁRCOVSTVÍ

Dělohu lze transplantovat od žijících i zemřelých dárkyň. Podle WHO by se při darování orgánů zemřelými dárci měl naplno využít potenciál takového dárcovství. Nicméně z důvodu nedostatku vhodných orgánů od zemřelých dárců jsou k transplantacím využíváni i žijící dárci. Darování orgánu od žijícího dárce s sebou však nese určitá nezanedbatelná rizika (JOHANNESSON et al., 2016).

3.1 VHODNÁ DĚLOHA

V ideálním případě má darovaná děloha normální velikost, pochází od dárkyně v přibližném věkovém rozmezí 15 – 45 let. Problém s těhotenstvím by neměl být ani u dělohy žen, které již prodělaly menopauzu (ALTCHEK, 2003).

Johannesson udává, že děloha vhodná k transplantaci je děloha, která již prošla těhotenstvím a porodem a prokázala tedy svoji funkčnost (JOHANNESSON et al, 2016).

Před transplantací dělohy by se měla dárkyně podrobit celé řadě vyšetření, která mají za cíl určit, že děloha je zdravá. Jedná se zejména o pátrání po změnách na cervixu, hyperplázii endometria, leiomyomech a infekci HPV. Dárkyně by v ideálním případě měla být očkována proti HPV, aby se vyloučila infekce HPV před darováním dělohy (JOHANNESSON et al., 2016).

3.2 DÁRKYNĚ

Darovaná děloha vhodná k transplantaci může pocházet od žijící i zemřelé dárkyně (JOHANNESSON et al., 2014).

Altchek zmiňuje, že v některých situacích by mělo darování dělohy obzvláště smysl. Jako příklad uvádí hysterektomii u žen, které již netouží po dalším těhotenství a vyskytl se u nich prolaps dělohy. Děloha vyjmutá v podobných případech by se podle něj dala použít k transplantaci a zároveň by získání dělohy v takovém případě s sebou neneslo další rizika pro dárkyně.

Mnoho zdravotních komplikací, které by byly indikací k hysterektomii, tak může být zároveň příležitostí darovat dělohu (ALTCHEK, 2003).

Dárkyní by podle Altcheka měla být žena, která si přeje darovat dělohu a je rozhodnuta nemít další děti. K takovému rozhodnutí by podle něj mohly tihnout zejména rodinné příslušnice příjemkyně. Často se stává, že matky žen s MRKH se jim nabídnou jako surogátní matky. Altchek předpokládá, že stejně tak se mohou dcerám nabídnout jako dárkyně dělohy (ALTCHEK, 2003).

3.3 DĚLOHA OD ZEMŘELÉ DÁRKYNĚ

Hlavní výhodou získání dělohy od zemřelé dárkyně je eliminace rizik spojených s operací u dárkyně. Chirurgická procedura je v tomto případě rychlejší, jednodušší a umožňuje odebrat větší část cév, což zjednodušuje provedení anastomóz u samotné transplantace (JOHANNESSON et al., 2016).

Dá se ovšem také předpokládat, že u dárkyň orgánů se bude děloha odebírat až po odebrání jiných tradičně transplantovaných orgánů a v takovém případě by získání rozsáhlejší části cévního zásobení pravděpodobně nebylo možné (JOHANNESSON et al., 2014).

Nevýhodou získání dělohy od zemřelé dárkyně je prodloužený ischemický čas ve srovnání s transplantací dělohy od žijící dárkyně. To může mít za následek snížení funkčnosti a životnosti transplantátu a také zvýšení incidence akutní i chronické rejekce (JOHANNESSON et al., 2016).

Tento způsob byl použit v případě transplantace dělohy v Turecku v roce 2011. Dárkyní byla 22letá žena, která nebyla nikdy těhotná. Stáří dělohy a možnost odebrat větší část cévního zásobení představovaly velkou výhodu, která však byla vyvážena tím, že darovaná děloha neprokázala svoji funkčnost při normálním těhotenství (BRÄNNSTRÖM et al., 2015).

3.5 DĚLOHA OD ŽIJÍCÍ DÁRKYNĚ

Získání dělohy od žijící dárkyně s sebou nese řadu výhod. Předně je možné transplantaci naplánovat a dosáhnout tak optimálních podmínek pro dárkyni i příjemkyni. Možnost naplánovat operaci poskytuje také dostatek času a příležitosti řádně vyšetřit, zda je darovaný orgán skutečně vhodný k transplantaci (JOHANNESSON et al., 2016).

U všech případů ve Švédsku byly použity dělohy od živých dárkyň, zejména od příbuzných příjemkyň (BRÄNNSTRÖM et al., 2015).

V rámci dvaceti plánovaných transplantací v České republice mají být údajně použity dělohy od živých i zemřelých dárkyň (IKEM, 2016).

3.6 RIZIKA PRO DÁRKYNĚ

Ačkoli děloha není životně důležitý orgán, dárkyně jsou vystaveny celé řadě komplikací (JOHANNESSON et al., 2014).

Již samotný chirurgický zákrok nemusí zůstat bez následků. Švédský tým se setkal u pacientek zejména s poraněním ureterů. Operace samotná je poměrně dlouhá, což má za následek zvýšené riziko komplikací. Délka operace je dána především náročností chirurgického vyjmutí cév vhodných k anastomóze. Předpokládá se, že tento problém by částečně vyřešilo zaměření se na cévy širšího průsvitu. V případě transplantace dělohy by to znamenalo odejmout s dělohou také cévy zásobující vaječníky. U živých dárkyň by se tedy musely odebrat zároveň vaječníky, což by u premenopauzálních žen vedlo k hormonální dysfunkci. Tento postup je tak vhodný jen u dárkyň po menopauze. S dalším rozvojem technik transplantace dělohy se pravděpodobně sníží riziko chirurgických komplikací, zvláště za použití méně invazivních metod, jako je laparoskopie (JOHANNESSON et al., 2016).

Dárkyně pociťují také velkou psychickou zátěž, která je navíc vázána na výsledek celé transplantace a stav příjemkyň. Johannesson udává, že studie zabývající se darováním ledviny ukazují, že v případě špatných výsledků u příjemce, zažívají dárci velké psychické vypětí, objevují se u nich symptomy deprese. Podle Johannesson by neúspěch v případě transplantace dělohy

nemusel znamenat pro dárce podobnou míru stresu. Děloha není životně důležitý orgán a tak, i když transplantace není úspěšná, nemusí to zároveň znamenat, že je příjemkyně ve špatném zdravotním stavu, jako tomu může být u jiných druhů transplantací (JOHANNESSON et al., 2016).

4 TRANSPLANTACE DĚLOHY JAKO ETICKÁ OTÁZKA

Etické problémy spojené s transplantací dělohy se dotýkají dvou bioetických problematik – rozšíření pole orgánových transplantací a vývoje v technologiích asistované reprodukce (CATSANOS et al., 2013).

4.1 TRANSPLANTACE A ETIKA

Transplantace orgánů a tkání se staly během posledních padesáti let běžnou součástí moderní medicíny. První orgánové transplantace byly určeny jen pro pacienty v přímém ohrožení života a míra přežití po operaci byla nízká. Rozvoj chirurgických technik a imunosupresivní terapie tento stav zcela změnil. Přesto zůstává transplantace invazivní metodou, s níž mohou být spojena vážná rizika týkající se nejen samotné chirurgické procedury, ale také problémů s transplantátem, jako jsou infekce nebo rejekce, a rovněž efektů dlouhodobé terapie pomocí imunosupresiv. Kvůli těmto důvodům jsou transplantace orgánů jako jsou srdce, játra nebo plíce určeny zejména pro pacienty v konečném stádiu selhávání orgánů, pro které neexistuje jiná možnost léčby. V takových případech jsou rizika spojená s transplantací orgánu převážena benefity pro pacienta a operace je eticky opodstatněná (CATSANOS et al., 2013).

Ne všechny orgánové transplantace jsou život zachraňující. Příkladem takové operace může být transplantace ledviny. Pacient může žít mnoho let na dialýze, avšak transplantovaná ledvina mu výrazně zlepší kvalitu a délku života. I tento typ transplantací je vzhledem k benefitům pro pacienta jasně opodstatněný (CATSANOS et al., 2013).

S dalším rozvojem transplantací se objevují nové výzvy pro etiku. Transplantují se například ruce. U tohoto typu operací je již těžké určit, zda benefity skutečně vyvažují rizika. Transplantované ruce vycházejí v hodnocení zručnosti v porovnání s bionickými protézami hůře. Prognóza ohledně funkčnosti transplantovaných rukou je nejistá. Přesto bylo celosvětově provedeno kolem padesáti těchto operací (CATSANOS et al., 2013).

4.3 MOTIVACE PACIENTEK

V případech transplantací orgánů, které nejsou životně nezbytné pro pacienta, je třeba pečlivě zjistit jaká je motivace pacienta podstoupit veškerá rizika s transplantací spojená (SASO et al., 2014)

Ženy, které nemají funkční dělohu, nemají poškozené fyziologické funkce. Nefunkčnost nebo nepřítomnost dělohy není na první pohled vidět a není pro ně tedy tak sociálně izolující. Tyto ženy mají také možnost adopce a v některých zemích rovněž možnost surrogátního mateřství. Mohou se tedy stát matkami. V případě náhradní matky, která jim dítě odnosi, mohou být matkami i geneticky. Hlavní motivací těchto žen k transplantaci dělohy je tedy pravděpodobně touha zažít těhotenství (CATSANOS et al., 2013).

Děloha reprezentuje symbol ženství. Pro mnoho žen je těhotenství základní součástí jejich identity jakožto žen. Těhotenství a porod je unikátní fyzická a emocionální zkušenost sdílená pouze ženami. Mnoho pacientek po hysterektomii trpí pocity ztráty své identity jako ženy (ALTCHEK, 2003).

4.4 INFORMOVANÝ SOUHLAS

Je třeba pacientky upozornit na to, že těhotenství s transplantovanou dělohou se bude v mnoha ohledech lišit od běžného těhotenství (CATSANOS et al., 2013).

U transplantace dělohy je kladen velký důraz na dostatečné cévní zásobení, nikoli však na napojení nervů. Pro gestační funkci dělohy toto napojení potřebné není. Bude však velmi měnit prožitek ženy z těhotenství. Porod s transplantovanou dělohou probíhá císařským řezem. Tyto rozdíly nejsou zanedbatelné a u některých potenciálních příjemkyň mohou oslabit touhu po těhotenství (ARORA et al., 2014).

Emocionální zkušenost může být také velmi odlišná. Pacienti po transplantaci často vnímají nový orgán s jistou měrou odcizení. Tyto pocity mohou být ještě zdůrazněny právě chybějící inervací dělohy. Děloha je vnímána jako cesta fyzického a emocionálního propojení matky s plodem.

Pocity vůči děloze jako k něčemu cizímu v pacientčině těle mohou narušit její vztah k plodu (CATSANOS et al., 2013).

Informovaný souhlas pacienta představuje základní etický požadavek při poskytování zdravotní péče. Výzkumy však ukazují, že v případě inovativních léčebných metod se pacienti více soustředí na benefity, než na možnost selhání metody nebo rizika, která s ní mohou být spojena. Optimismus pacientů pak bývá tím větší, čím více je pro ně v sázce. Tyto tendence mohou zvláště v případě transplantace dělohy velice ovlivnit případné kandidátky na transplantaci a jejich rozhodnutí transplantaci podstoupit. Transplantace dělohy je zatím experimentální metodou. Pacientky tedy podstupují rizika s velmi nejistým výsledkem ohledně případných benefitů (CATSANOS et al., 2013).

4.5 ALTERNATIVY K TRANSPLANTACI DĚLOHY

Pro ženy s AUFI existuje v současné době jediná alternativa k transplantaci dělohy, která jim umožňuje mít geneticky vlastní dítě. Touto alternativou je surogátní těhotenství (CATSANOS et al., 2013).

Ve většině zemí světa je však surogátní těhotenství považováno za eticky, medicínsky i právně kontroverzní (CHMEL a kol., 2017b).

Pro mnoho žen je surogátní těhotenství navíc pouhou teoretickou alternativou, neboť v některých zemích je ilegální. Častější je případ, kdy se zákonodárci touto problematikou vůbec nezabývají a zákony v mnoha zemích na téma surogátního těhotenství mlčí. Ani v zemích, kde existuje právní úprava surogátního těhotenství, nemusí být její výklad konzistentní. Matkou je většinou nazývána žena, která je těhotná, genetická matka pak musí dítě adoptovat. Jsou také země, kde je sice surogátní těhotenství technicky povoleno, ale dohody týkající se surogátního těhotenství nejsou právně vymahatelné (CATSANOS et al., 2013).

I když pomineme právní aspekty, zůstává surogátní těhotenství riskantní alternativou. Nabízí se mnohé otázky, jako kdo má právo rozhodovat o věcech, které ovlivňují těhotenství, zda surogátní matka či matka genetická. A na místě mohou být i pochybnosti týkající se motivů surogátních matek. Genetická matka

nemá žádnou kontrolu nad tím, jak se surogátní matka o sebe, respektive o plod v těhotenství stará. Surogátní matka má také právo pokračovat v těhotenství nebo jej ukončit za stejných podmínek jako jiné těhotné ženy (CATSANOS et al., 2013).

5 RIZIKA

Transplantace dělohy je metoda léčby určitého typu neplodnosti. Je nutno však pečlivě zvážit, zda má tato metoda naději na úspěch a naplní očekávání žen, které jsou ochotné podstoupit její rizika (CATSANOS et al., 2013).

Pokud bude úspěšná samotná transplantace, nabízí se otázka, jak bude děloha reagovat v průběhu těhotenství. Studie těhotných žen po transplantaci ledviny ukazují, že jen málo těhotenství je komplikováno rejekcí tohoto orgánu. Toto riziko je sice malé, ovšem v případě, kdy je transplantovaným orgánem děloha, může být přímo ohroženo také existující těhotenství. Může se také stát, že rejekce dělohy během těhotenství bude v porovnání s ostatními orgány větší, vzhledem k nárokům na dělohu během těhotenství (CATSANOS et al., 2013), (ARMENTI et al., 2002).

5.1 RIZIKA PRO PŘÍJEMKYNĚ

Transplantace dělohy s sebou nese větší rizika než jiné metody asistované reprodukce. Dárkyně i příjemkyně orgánu musí absolvovat velkou břišní operaci, příjemkyně dále také císařský řez a po ukončení plánovaného množství těhotenství hysterektomii (ARORA et al., 2014).

Na základě snahy o zlepšení kvality života se dnes již provádí více transplantací, které nejsou nezbytné pro záchranu života. Transplantace ruky, rohovky nebo tváře s sebou nenesou rizika velké břišní operace, ale jsou s nimi naopak spojena rizika doživotní imunosuprese, která u transplantace dělohy, vzhledem k hysterektomii po požadovaném počtu těhotenství, není nutná. V současné době neexistují studie, které by porovnávaly kvalitu života příjemkyně dělohy a ženy, která se rozhodla pro adopci nebo náhradní matku (ARORA et al., 2014).

5.1.1 REJEKCE

Příjemkyně dělohy bude také vystavena riziku rejekce orgánu. Jak velké bude toto riziko u transplantace dělohy není známo. Pokud však k rejekci dojde,

rozhodnutí o dalším postupu bude eticky i klinicky závažnější, než u jiných druhů transplantací, bude-li žena těhotná (CATSANOS et al., 2013).

Frekvence epizod akutní rejekce je různá v závislosti na druhu transplantovaného orgánu. Nejvyšší incidence akutní rejekce je u transplantací plic, srdce a střev (JOHANNESSON et al., 2016).

Diagnostika rejekce se většinou opírá o klinický obraz, ale velkou roli v monitorování funkce transplantátu hraje laboratorní diagnostika. Specifický krevní marker, který by poukázal na zhoršení děložních funkcí a tedy na počínající rejekci, však neexistuje. Rejekce dělohy tedy není takto rozpoznatelná dříve, než dojde ke značnému poškození (JOHANNESSON et al., 2016).

Transplantovaná děloha je však dobře přístupná vaginálně a využívá se tedy cervikálních biopsií. Tyto biopsie umožňují sledovat stav transplantátu i během gravidity (BRÄNNSTRÖM et al., 2015).

5.2 RIZIKA PRO PLOD

Rizika pro plod při těhotenství s transplantovanou dělohou plynou z reakce transplantátu na těhotenství a také z vlivu imunosupresiv na plod (JOHANNESSON et al., 2016).

5.2.1 TĚHOTENSTVÍ PO TRANSPLANTACI

Nejvíce informací o průběhu těhotenství po transplantaci orgánu máme od pacientek, které podstoupily transplantaci ledviny. V této skupině pacientek není významně zvýšena incidence spontánních abortů v prvním trimestru (ALTCHEK, 2003).

Mezi komplikace těhotenství po transplantaci ledviny patří prematurita a nízká porodní hmotnost novorozence u 50 % těhotenství, preeklampsie ve 30 %, infekce ve 20 % a rejekce v 10 %. Hypertenze se objevuje u 20 – 60 % těhotných žen s transplantovanou ledvinou. Není však jasné, zda je hypertenze způsobena problémy s transplantovanou ledvinou, imunosupresivy a nebo kombinací obojího (ALTCHEK, 2003).

Zatím nemáme dostatečné množství dat, abychom dokázali určit, jaký bude vliv těhotenství na transplantovanou dělohu. Studie, které zkoumaly těhotenství žen s jinými transplantovanými orgány, ukazují zvýšenou morbiditu matek během těhotenství. Imunosupresiva zvyšují náchylnost těchto žen k infekcím, z nichž některé mohou ohrozit vyvíjející se plod (CATSANOS et al., 2013).

Altchek udává, že pacientka vhodná k transplantaci dělohy by měla mít zdravé ledviny a normální krevní tlak. Podle něj dnes nevíme, zda by imunosupresivní terapie mohla způsobit hypertenzi (ALTCHEK, 2003).

5.2.2 VLIV IMUNOSUPRESIV NA PLOD

Plod je během těhotenství s transplantovanou dělohou vystaven po celou dobu těhotenství působení imunosupresiv (CHMEL a kol., 2017b).

Žádná studie však doposud nepotvrdila větší incidenci vrozených malformací u dětí žen užívajících imunosupresiva v těhotenství (CHMEL a kol., 2017b), (ARMENTI et al., 2002).

Altchek rovněž udává, že žádné evidentní nepříznivé vlivy imunosupresiv na plod nebyly zaznamenány (ALTCHEK, 2003).

6 TRANSPLANTACE DĚLOHY A PSYCHOLOGIE

Transplantace dělohy s sebou nese otázky nejen medicínského charakteru, ale také psychologického (JOHANNESSON et al., 2016).

V prvních dvou případech transplantace dělohy, tedy v Saúdské Arábii a v Turecku, nebyla psychologii příjemkyň ani dárkyně dělohy věnována jakákoli pozornost. Švédský tým naopak založil výběr pacientek k transplantaci nejen na fyzických kritériích, ale také na důkladném psychologickém vyšetření. Taková vyšetření mohou vést k tomu, že část žen bude ze studie vyjmuta. Hlavním důvodem psychologických vyšetření by měla být identifikace pacientek, které mají v souvislosti se zákrokem nereálná očekávání a mohly by tudíž potřebovat důkladnější psychologickou přípravu (JOHANNESSON et al., 2016).

6.1 PSYCHOLOGICKÉ VYŠETŘENÍ PŘÍJEMKYŇ A JEJICH PARTNERŮ

Ve Švédsku psycholog vedl rozhovory s páry v období asi tří až šesti měsíců před transplantací. Páry se ukázaly být psychologicky stabilní. Velmi dobře se přizpůsobily nové životní situaci zahrnující časté a dlouhé zdravotní prohlídky. Tři měsíce po transplantaci dělohy pociťovaly příjemkyně zvýšenou míru stresu, zhoršené fyzické funkce a bolest. Po šesti měsících došlo k úpravě tohoto stavu (JOHANNESSON et al., 2016).

Je velmi důležité rozpoznat zhoršení kvality života jednotlivce a nabídnout mu pomoc a to bez ohledu na výsledek transplantace (JOHANNESSON et al., 2016).

Pomoc a podporu je třeba nabídnout také ženám, které nebudou vhodnými kandidátkami pro transplantaci dělohy. K transplantaci dělohy jakožto léčby neplodnosti může mnoho žen upnout své naděje, ale metoda nebude vhodná pro všechny z nich (SASO et al., 2014).

6.1.1 OBLASTI PSYCHOLOGICKÉHO ZKOUMÁNÍ POTENCIÁLNÍCH PŘÍJEMKYŇ PŘED TRANSPLANTACÍ

Důkladný psychologický posudek potenciální příjemkyně dělohy je nezbytností. Následující parametry byly stanoveny na základě publikovaných zjištění u transplantací jiných orgánů, které nejsou nezbytně nutné pro život (SASO et al., 2014).

Tyto parametry jsou:

- motivace pacientky
- informovanost pacientky o jiných možnostech
- psychická stabilita
- dobré kognitivní funkce
- schopnost dodržovat předepsanou léčbu
- podpora okolí pacientky

6.1.1.1 MOTIVACE PACIENTKY

Transplantační tým by měl mít jasnou představu o problémech, které motivovaly příjemkyni k transplantaci dělohy a měl by znát její očekávání. Nerealistická předoperační očekávání jsou spjata se špatným přizpůsobováním se situaci po operaci. Diskuze mezi pacientkou a členem transplantačního týmu by se měly zaměřovat na rizika spjatá s chirurgií, možnou infekcí a s vlivem imunosupresiv. Transplantovaná děloha by měla zůstat v pacientčině těle maximálně dva až tři roky, aby umožnila těhotenství. I o tomto by měla být pacientka řádně informována (SASO et al., 2014).

6.1.1.2 INFORMOVANOST PACIENTKY O JINÝCH MOŽNOSTECH

Pacientka by měla být informována o alternativních metodách řešení jejích poruch plodnosti jako je adopce nebo surogátní mateřství (SASO et al., 2014).

6.1.1.3 PSYCHICKÁ STABILITA

Vhodná pacientka by měla být psychologicky stabilní a schopná se přizpůsobit nové situaci. Nelze vyloučit, že se pacientka bude muset vypořádat s negativními důsledky transplantace jako může být riziko rejekce, neúspěšné pokusy o otěhotnění nebo obtěžující zájem médií (SASO et al., 2014).

6.1.1.4 DOBRÉ KOGNITIVNÍ FUNKCE

Potenciální příjemkyně dělohy by se rovněž měly podrobit testu kognitivních funkcí. Je nesmírně důležité, aby byla pacientka schopna plně porozumět všem informacím o benefitech a rizicích transplantace (SASO et al., 2014).

6.1.1.5 SCHOPNOST DODRŽOVAT PŘEDEPSANOU LÉČBU

Zkušenosti s jinými orgánovými transplantacemi ukazují, že je velice důležité striktní dodržování předepsaných dávek léků. Dodržování správné léčby je obzvláště důležité u transplantace dělohy, vzhledem k následné snaze otěhotnět. Údajně asi 30 % příjemců transplantovaných orgánů rozvine v posttransplantačním období určitou míru nespolupráce a nedodrží předepsanou léčbu. Užitečný by tedy byl screeningový test, který by pomohl ještě před transplantací tuto skupinu pacientů odhalit a umožnil by tak transplantačnímu týmu, aby takovým pacientkám transplantaci nedoporučil nebo je adekvátně psychologicky připravil (SASO et al., 2014).

6.1.1.6 PODPORA OKOLÍ PACIENTKY

Je třeba vzít v úvahu i míru a kvalitu podpory, kterou dostává pacientka od své rodiny a přátel (SASO et al., 2014).

6.2 PSYCHOLOGICKÉ VYŠETŘENÍ DÁRKYŇ

Data zabývající se kvalitou života dárců orgánu ukazují, že dárci orgánů mají kvalitu života srovnatelnou se zdravou kontrolní skupinou. Nicméně existují i studie, podle kterých trpí dárci orgánů depresemi, úzkostmi a mají složité rodinné vztahy (JOHANNESSON et al., 2016).

Žádná z našich sledovaných dáreků však nevyjádřila lítost nad svým rozhodnutím darovat dělohu a kdyby měly dárkyně opět tu možnost, rozhodly by se údajně stejně (JOHANNESSON et al., 2016).

7 DISKUZE NAD KAZUISTIKOU PRVNÍ ŽENY S TRANSPLANTOVANOU DĚLOHOU, KTERÁ PORODILA DÍTĚ

Pacientka

Věk: 35 let

Krevní skupina: 0

Rh: +

BMI: 21

Parita: 0

Pacientkou byla 35letá žena s MRKH syndromem. Pacientka měla jen jednu ledvinu, aplázii vaginy a dělohy. Neovagina byla vytvořena selfdilatací. Pacientka byla nekuřačka s krevní skupinou 0+ a BMI 21, neužívala žádné léky.

Dárkyně

Věk: 61 let

Krevní skupina: 0

Rh: +

BMI: 20

Parita: 2

Dárkyní dělohy byla 61letá žena, rovněž s krevní skupinou 0+. Dárkyně již v minulosti dvakrát rodila a to ve věku 26 a 29 let. Oba porody proběhly spontánně vaginálně ve 41. týdnu těhotenství s porodní hmotností novorozenců 3000 g a 3250 g. Dárkyně byla zdravá nekuřačka, s BMI 20. Menopauzu prodělala 7 let před zákrokem. Dárkyni byla 3 měsíce podávána orální kontraceptiva, obsahující ethinylestradiol (30 – 40 µg denně) a levonogestrel (50 – 125 µg denně). Účelem jejich podávání bylo zvýšení průtoku krve děložními arteriemi a také prokázání, že děloha je schopna menstruat.

IVF

V období 18 – 6 měsíců před transplantací proběhla in vitro fertilizace. Pacientka podstoupila tři cykly stimulace, z nichž bylo získáno celkem 11 kryoprezervovaných embryí. Oocyty byly odebrány transabdominálně a oplodněny ICSI.

Operace a pooperační průběh

Operace odebrání dělohy od dárkyně trvala přibližně 10 hodin. Dárkyně ztratila 0,6 l krve. Operace příjemkyně trvala přibližně 5 hodin, s krevní ztrátou 0,75 l. Druhý den po operaci byl u příjemkyně diagnostikován retroperitoneální hematom a byly jí podány dvě jednotky resuspendovaného deleukotizovaného erytrocytárního koncentrátu. Dárkyně i příjemkyně byly propuštěny z nemocnice po 6 dnech pooperační péče.

Úvodní i udržovací imunosupresivní léčba po transplantaci dělohy byla vedena v souladu s doporučeními pro léčbu po transplantaci solidního orgánu.

Příjemkyně docházela pravidelně na kontroly, v prvním měsíci po operaci dvakrát týdně, od druhého do šestého měsíce po operaci jednou za dva týdny, dále jednou měsíčně. Kontroly sestávaly z gynekologického vyšetření s vizuální inspekcí cervixu, stěru z cervikálního kanálu a občasných odběrů cervikální biopsie. Termíny biopsií byly předem stanoveny na 1., 2. a 4. týden po transplantaci a následně pravidelně jednou měsíčně. Biopsie by také byla odebrána v případě patologických znaků (abnormálního vaginálního výtoky, horečky, vizuálních změn na cervixu nebo bolesti břicha), které by mohly poukazovat na infekci nebo rejekci. Pacientka byla rovněž vyšetřována ultrazvukem a to transabdominálně i transvaginálně. Při ultrazvukových vyšetřeních byla sledována přibližná velikost dělohy, tloušťka endometria a jeho echogenicita. Během těchto prohlídek byl u pacientky sledován rovněž krevní tlak, váha a laboratorní hodnoty: hladina kreatininu v séru, jaterní enzymy, hemoglobin, leukocyty, trombocyty, železo a glukóza. Dále pak hladina albumininu a kreatininu v moči. Rovněž byly sledovány hladiny imunosuprese.

Epizody rejekce

Díky cervikálním biopsiím byly zpozorovány dvě epizody mírné rejekce (9 dní po transplantaci a 6 měsíců a 24 dní po transplantaci) a jedna hraniční (2 měsíce a 28 dní po transplantaci). Na rejekci nepoukazovaly žádné klinické symptomy. Diagnostika rejekce se opírala o histologii. Epizody rejekce byly potlačeny kortikosteroidy.

Biopsie provedená 8 měsíců a 12 dní po transplantaci ukázala skvamózní epiteliální dysplázii a koilocytózu. HPV typizací byl indentifikován subtyp 31 a následovala minikonizace.

Těhotenství a porod

K nástupu menstruace došlo u pacientky spontánně 43. den po transplantaci a trvala 4 dny. Cyklus byl dále pravidelný, menstruace se opakovala v rozmezí 26 až 36 dnů. Rovněž endometrium vykazovalo typické změny tloušťce v průběhu cyklu.

Přibližně 12 měsíců po transplantaci byl v luteální fázi menstruačního cyklu proveden embryotransfer, po pěti týdnech bylo potvrzeno těhotenství ultrazvukem.

Sledování těhotenství se kromě úpravy dávek imunosupresiv (takrolimus, azathioprin, kortikoidy) v závislosti na výsledcích biopsií hrdla nelišilo od běžného těhotenství zdravé ženy.

Těhotenství probíhalo dále normálně až do 31. tt, pacientka přibrala 8 kg, hodnota hemoglobinu byla 100 g/l, krevní tlak byl v normě, stejně tak jako hladina glukózy v krvi. Hodnoty kreatininu byly zvýšené již před těhotenstvím a zůstaly zvýšené i v těhotenství. Od 27. tt neklesla koncentrace kreatininu pod 100 $\mu\text{mol/l}$. Ultrazvukovým vyšetřením byla potvrzena hydronefróza ledviny.

Pacientka byla přijata do nemocnice ve 31 + 5 tt z důvodu preeklampsie, s krevním tlakem 180/120 mm Hg, mírnou bolestí hlavy, proteinurií (18 mg/l) a poklesem koncentrace trombocytů ($96 \times 10^9/l$).

Pro kardiokografický nález s variabilními deceleracemi při sílících děložních kontrakcích byl za 16 hodin od přijetí proveden císařský řez. Sekce byla provedena ve spinální analgezii. Plod se nacházel v pozici podélné koncem pánevním.

Porodní váha novorozence byla 1775 g, délka 40 cm, APGAR skóre 9 – 9 – 10, pH v pupečnickové arterii bylo 7, 21.

Matka byla po porodu v dobré kondici, došlo ke spontánní normalizaci krevního tlaku. Pacientka byla popuštěna z nemocnice 3 dny po sekci. Koncentrace kreatininu klesla ze 143 $\mu\text{mol/l}$ (v den porodu) na 98 $\mu\text{mol/l}$ (5 dní po porodu).

(BRÄNNSTRÖM, 2015)

7.2 DISKUZE

V souvislosti s kazuistikou první ženy s transplantovanou dělohou, která porodila dítě, byly stanoveny následující otázky:

- Pacientce byla transplantována děloha od žijící dárkyně. Považujete za vhodnější k transplantaci dělohu od žijící nebo zemřelé dárkyně?
- Záleží na stáří darované dělohy?
- Pacientka měla jen jednu ledvinu. Považujete to za riskantní?
- Zkoumáte předoperačně stav čípku a HPV?
- Myslíte si, že v případě transplantační dělohy od zemřelé dárkyně může být nějaké riziko rozvinutí změn na děložním hrdle během těhotenství?
- První IVF proběhla u pacientky již 18 měsíců před operací, je to standardní postup? Jak dlouho před transplantační by měla IVF proběhnout?
- Jak dlouho po transplantační je možno přistoupit k embryotransferu? Kolik embryí se transferuje?
- Kolik těhotenství bude možné s transplantovanou dělohou absolvovat?
- Předpokládáte u porodu pacientky s transplantační dělohou nějaké komplikace v porovnání s běžnou plánovanou sekcí?
- Jak dlouho po porodu bude provedena hysterektomie?
- Jaký by mohl být vliv imunosupresiv na těhotenství s transplantační dělohou?
- Pacientka byla hospitalizována s preeklampsií. Jaké rizikové faktory se na rozvoji preeklampsie u této pacientky mohly podílet?
- Je u těhotenství s transplantační dělohou zvýšené riziko předčasného porodu?
- Mohla by se tato metoda provádět jako běžný léčebný postup? V jakém časovém horizontu?
- Transplantační dělohy je hodně diskutovaná i jako etická otázka. Jednak jako transplantační orgánu, který není nezbytně nutný pro život, a také v souvislosti s plodem je považována za poněkud kontroverzní. Jak se díváte na tuto problematiku?
- Převažují podle Vás benefity transplantační dělohy nad riziky?

Pacientce byla transplantována děloha od žijící dárkyně. Považujete za vhodnější k transplantaci dělohu od žijící nebo zemřelé dárkyně?

U mnoha typů transplatací orgánů a tkání, které se dnes provádějí se využívají orgány pocházející od zemřelých dárců. Ve výše popisovaném případě byla žijící dárkyní blízká rodinná příbuzná příjemkyně. U ostatních pacientek ve studii šlo vždy o členky rodiny. Pacientčinou první volbou bylo přijetí dělohy od vlastní matky, ale vzhledem k rozdílnosti krevních skupin obou žen to nebylo možné. Používání děloh od zemřelých dárkyň by samozřejmě snížilo chirurgickou náročnost transplantace. Používání děloh od žijících dárkyň však umožňuje mnohem rozsáhlejší vyšetření dělohy a minimalizaci patologií dělohy, které by mohly ovlivnit i plodnost dělohy (BRÄNNSTRÖM et al., 2015).

Plánujeme transplantace děloh od žijících i zemřelých dárkyň (CHMEL, 2017c).

Záleží na stáří darované dělohy?

Zatím se ukazuje, že stáří dělohy nehraje roli. První žena, která porodila dítě přijala dělohu od 61leté dárkyně, což byla nejstarší dárkyně v souboru. (CHMEL, 2017c).

"Tkáň, respektive svalovina dělohy ženy ve dvaceti nebo třiceti letech má úplně jinou kvalitu, než v padesáti či šedesáti letech, jako je to v případě dárkyně," upozorňuje docent Antonín Pařízek (HAMPLOVÁ, 2015).

Podle Altcheka je ideální stáří dělohy vhodné k transplantaci takové, než dojde k arteriosklerotickým změnám (ALTCHEK, 2003).

Vyšší stáří dělohy může mít vliv na rozvoj preeklampsie (BRÄNNSTRÖM, 2015).

Věk dělohy by neměl hrát zásadní roli, roli hraje kvalita cév, které jsou na děloze. To znamená mladší cévy, méně arteriosklerózy. Čím mladší, tím lepší (CHMEL, 2017c).

„Právě podle kvality cévního zásobení se odvíjí prosperita těhotenství a vývoj plodu. Vždy bude u těchto žen více hrozit zaostávání růstu plodu, odborně hypotrofizace plodu. Dokonce více, než u žen, které mají natransplantovaný jiný solidní orgán, než dělohu, například ledviny, játra nebo slinivky,“ dodává Pařízek (HAMPLOVÁ, 2015).

Pacientka měla jen jednu ledvinu. Považujete to za riskantní?

Ano i ne. Když máme agenezi dělohy, tak další vývojovou vadou, která se vyskytuje u Rokitanského syndromu je i ageneze jedné ledviny. To je celkem běžné u těchto pacientek. I my máme v připraveném souboru pacientky, které mají jen jednu ledvinu. Žena s jednou ledvinou obecně je vystavena většímu riziku preeklampsie v těhotenství. Těhotenství u ženy s jednou ledvinou je tedy více problematické. Ale i u takové ženy je transplantace možná (CHMEL, 2017c).

Přítomnost pouze jedné ledviny by mohla mít zvyšovat riziko preeklampsie v těhotenství. To dokazují i studie zabývající se těhotenstvím žen, které ledvinu darovaly. V takové skupině žen byl až dvakrát větší výskyt preeklampsie v porovnání s těhotenstvím žen s oběma ledvinami (BRÄNNSTRÖM et al., 2015).

Vhodná kandidátka na transplantaci dělohy by měla být ve výborném zdravotním stavu. Musí mít normální ledviny a normální hodnoty krevního tlaku (ALTCHEK, 2003).

Zkoumáte předoperačně stav čípku a HPV?

U žijících dárců ano. U zemřelých dárcyň je to problematické, v rychlosti nejsme schopni vše řádně vyšetřit. Proto se upřednostňuje spíše transplantace od žijících dárců (CHMEL, 2017c).

Před transplantací dělohy by se měla dárkyně podrobit celé řadě vyšetření, která mají za cíl určit, že děloha je zdravá. Jedná se zejména o pátrání po změnách na cervixu, hyperplázii endometria, leiomyomech a infekci HPV. Dárkyně by v ideálním případě měla být očkována proti HPV,

aby se vyloučila infekce HPV před darováním dělohy (JOHANNESSON et al., 2016).

Myslíte si, že v případě transplantace dělohy od zemřelé dárkyně může být nějaké riziko rozvinutí změn na děložním hrdle během těhotenství?

S tím nemáme zatím žádnou zkušenost. Je jen jedna děloha, která byla transplantovaná v roce 2011 v Turecku, která byla od zemřelé dárkyně a která údajně ještě v loňském roce byla v těle příjemkyně, ale nemáme o ní další informace. My doufáme, že z hlediska krátkodobé přítomnosti dělohy v těle, by nemělo dojít ke vzniku patologických změn (CHMEL, 2017c).

V rámci předtransplantačních vyšetření se snažíme vyloučit patologie na děloze, které by mohly vést k prekancerózním změnám. Dárkyně i příjemkyně byly testovány na HPV a obě byly negativní. Dysplázie a přítomnost HPV devět měsíců po transplantaci byla tedy velmi nečekaná. Důvod HPV pozitivy a sekundární dysplázie není znám (BRÄNNSTRÖM et al., 2015).

Předpokládáte u porodu pacientky s transplantovanou dělohou nějaké komplikace v porovnání s běžnou plánovanou sekcí?

V zásadě ne. Očekáváme stejný proces. Rozdíl je jen v tom, že běžnou sekci děláme z Pfannenstielova řezu, tady jsou všechny operace dělány dolní střední laparotomií (CHMEL, 2017c).

„Samotný císařský řez na transplantované děloze bude jistě rizikovější než v obvyklých případech,“ udává docent Pařízek (HAMPLOVÁ, 2015).

První IVF proběhla u pacientky již 18 měsíců před operací, je to standardní postup? Jak dlouho před transplantací by měla IVF proběhnout?

Pacientka by měla podstoupit proceduru IVF před transplantací. Důvodem je ujištění, že pár je potenciálně plodný. IVF procedura provedená až po transplantaci by byla rizikovější kvůli změněné cévní anatomii a riziku pánevní infekce v souvislosti s imunosupresí. Bylo by velmi důležité se

vyvarovat závažnému hyperstimulačnímu syndromu ovarií s hyperkoagulačním stavem a rizikem trombózy (BRÄNNSTRÖM et al., 2010).

Z prvního IVF cyklu se nám podařilo získat jen jedno embryo. Pacientka byla stimulována velkými dávkami gonadotropinu (BRÄNNSTRÖM et al., 2015).

U žen s atypickou formou Rokitanského syndromu byla pozorována horší odpověď na stimulaci při IVF v porovnání se ženami s typickou formou Rokitanského syndromu (RAZIEL et al., 2012).

Odběr vajíček se dělá rok i více před transplantací. Někdy musí pacientky podstoupit více cyklů, abychom získali dostatečné množství embryí. Za dostatečné množství považujeme alespoň deset zamražených embryí. Poté pacientku přijímáme do transplantačního programu, 2 měsíce po posledním IVF jsme schopni již transplantovat (CHMEL, 2017c).

Jak dlouho po transplantaci je možno přistoupit k embryotransferu? Kolik embryí se transferuje?

Přibližně rok po transplantaci. Děloha je přihojená výrazně dříve, můžeme tedy začít transferovat i dříve. Uvažujeme o tom mezi 9. a 12. měsícem od transplantace, pokud je vše v pořádku, nejsou známky rejekce a hladiny imunosuprese jsou stabilní (CHMEL, 2017c).

K embryotransferu u pacientky došlo přibližně po roce od transplantace. Hned první embryotransfer byl úspěšný, navzdory tomu, že šance že by se to stalo v pacientčině věkové skupině byly kolem 16 %. Transferuje se samozřejmě pouze jedno embryo, aby se vyloučila rizika mnohočetného těhotenství, což by byl zbytečný risk (BRÄNNSTRÖM et al., 2015).

Kolik těhotenství bude možné s transplantovanou dělohou absolvovat?

Plánujeme jedno až dvě těhotenství. V současné době budeme rádi, že bude jedno. Sami nevíme, jaká bude situace ohledně druhých těhotenství. Ve Švédsku se údajně blíží k porodu jedna z žen, která je již podruhé těhotná. My také máme napsáno ve studii, že může žena родit až dvakrát, ale bude to

záviset na mnoha faktorech. Nesmí to být život ani zdraví ohrožující pro příjemkyni dělohy (CHMEL, 2017c).

Jak dlouho po porodu bude provedena hysterektomie?

Pokud by byla děloha viditelně nefunkční, je možné ji udělat přímo u porodu. Jinak zhruba za tři měsíce po porodu (CHMEL, 2017c).

Transplantace dělohy je prvním typem transplantace, která je pouze dočasná. Děloha může být odstraněna po narození jednoho nebo dvou dětí. Odstranění dělohy znamená také eliminaci rizik plynoucích z dlouhodobých vedlejších účinků imunosuprese. Pacientka byla informována, že vyjmutí dělohy může být ze zdravotních důvodů doporučeno ještě před druhým pokusem o otěhotnění. Takové rozhodnutí by však nemělo proběhnout v prvních měsících po porodu, kdy může dojít ke spontánní úpravě stavu (BRÄNNSTRÖM et al., 2015).

Jaký by mohl být vliv imunosupresiv na těhotenství s transplantovanou dělohou?

Imunosuprese může zvyšovat riziko preeklampsie. U těhotenství žen po transplantacích ledviny se rozvine preeklampsie u více než 20 %. To je podobné případu pacientky ve výše uvedené kazuistice. Pacientka také měla jen jednu ledvinu a byla na imunosupresi. Během těhotenství se u pacientky objevila období, kdy trpěla anémií, leukopenií a zvýšenou koncentrací kreatininu, což bylo pravděpodobně vedlejším efektem imunosuprese. Při plánování těhotenství u žen s transplantovanou dělohou by se tedy nemělo zapomínat na možné vedlejší účinky imunosupresiv (jako je např. nefrotoxicita) a embryotransfer by se měl pečlivě naplánovat v závislosti na medikaci (BRÄNNSTRÖM et al., 2015).

Pacientka byla hospitalizována s preeklampsii. Jaké rizikové faktory se na rozvoji preeklampsie u této pacientky mohly podílet?

Neznáme důvod, proč došlo u pacientky k rozvoji preeklampsie, ale v tomto případě existuje několik faktorů, které zvyšují riziko preeklampsie. Je to imunosupresivní terapie, fakt, že pacientka měla jen jednu ledvinu, věk dělohy. Preeklampsie se také vyskytuje ve větší míře u těhotenství po IVF (BRÄNNSTRÖM et al., 2015).

Riziko vzniku preeklampsie v těhotenství ve zdravé populaci žen je mimo jiné spojeno s věkem, paritou, komorbiditami, apod. Riziko vzniku preeklampsie v graviditě žen po transplantaci ledviny dosahuje až 22 %. Tuto statistiku můžeme aproximovat i na populaci žen s transplantovanou dělohou, protože zmíněná pacientka s předčasným porodem zdravého plodu měla vrozeně jen jednu ledvinu a byla rovněž na imunosupresivní léčbě. Riziko preeklampsie však stoupá rovněž s věkem samotné dělohy, což dokumentuje například studie z roku 2002, která prokázala sedminásobně zvýšené riziko preeklampsie u těhotných žen ve věku 50-60 let. Preeklampsie je rovněž častější u žen po oplození cestou IVF než po přirozeném otěhotnění (CHMEL a kol., 2017a, str. 33).

Je u těhotenství s transplantovanou dělohou zvýšené riziko předčasného porodu?

Existuje riziko předčasného porodu. Prvních pět dětí porozených z transplantovaných děloh ve Švédsku se narodilo mezi 32. a 36. gestačním týdnem, s porodní hmotností od 1800 gramů do 3000 gramů. Porody po transplantaci dělohy jsou sice jistě velkým úspěchem, ale riziko předčasného porodu a nezralosti novorozenců nelze rovněž podceňovat (CHMEL a kol., 2017b, str. 41).

Mohla by se tato metoda provádět jako běžný léčebný postup? V jakém časovém horizontu?

Naše demonstrace porodu po transplantaci dělohy otevírá nové možnosti, jak léčit mladé ženy s děložním faktorem infertility (BRÄNNSTRÖM et al., 2015).

Domnívám se, že by mělo být uděláno alespoň 100 transplantací ve světě, abychom byli schopni dát pacientkám nějakou orientační úspěšnost jednak samotného zákroku a pak kolik z děloh, které se udržely, byly schopny těhotenství a porodu. V současné době můžeme říct, že u těch žijících dárců se to alespoň trochu ví od Švédů, i když sami Švédové jsou překvapeni, že mají tolik dětí z těch transplantovaných děloh. Ale vůbec nevíme, jak to bude v případě zemřelých dárcyní. Protože byla těhotná zatím jen jedna žena s dělohou od zemřelé dárcyně, v Turecku, a tam šlo o zamklý potrat. Netušíme jestli to byla náhoda, nebo jestli to bude pravidlo. Nikdo neví. Takže v tuto chvíli si myslím, že to bude trvat ještě dlouho. Ve světě je poměrně málo center, které se tomu systematicky věnují tak jako my. Mají různé problémy, nejsou na to připraveni po technické stránce, jiným to nedovoluje udělat jejich legislativa, mají problémy s financováním apod. My jsme jedna z mála zemí, která ten program reálně rozeběhla. Čili já se bojím, že bude trvat ještě tak pět, šest let minimálně, než se ukáže, že to má smysl. A to říkám ještě optimistické číslo. Ale opravdu těch transplantací musí být uděláno dost (CHMEL, 2017c).

Transplantace dělohy je hodně diskutovaná i jako etická otázka. Jednak jako transplantace orgánu, který není nezbytně nutný pro život, a také v souvislosti s plodem je považována za poněkud kontroverzní. Jak se díváte na tuto problematiku?

Etické otázky jsou u transplantace z hlediska příjemkyně dělohy, dárcyně dělohy, z hlediska partnera příjemkyně i dítěte, které se má narodit z transplantované dělohy. Těch otázek je poměrně hodně. Na všem se dá najít nějaké mínus. Svým způsobem transplantace dělohy soutěží se surogátním těhotenstvím, které je podle mého názoru ještě více kontroverzní. Většina

specialistů na etiku nepovažuje transplantaci dělohy za kontroverzní (CHMEL, 2017c).

Až se transplantace dělohy přesune z výzkumu do klinické fáze, bude velice podstatné, aby zákonodárci, lékaři i veřejnost pečlivě zvážili možné důsledky a rizika této nové techniky pro dárkyně, příjemkyně i pro děti, které by z takových těhotenství vznikly. Transplantace dělohy představuje nové výzvy ve světě transplantační medicíny i ve světě asistované reprodukce. Zatímco potenciální benefity jsou enormní, rizika také nelze podceňovat. Je nezbytně nutné, aby byly nejprve důkladně prodiskutovány etické a právní důsledky této metody (ARORA et al., 2014).

Převažují podle Vás benefity transplantace dělohy nad riziky?

V tuto chvíli je zatím uděláno málo transplantací na to, abychom to mohli nějak hodnotit (CHMEL, 2017c).

8 DISKUZE

Transplantace dělohy je novinkou na poli orgánových transplantací. I jako taková však dává naději mnoha ženám s absolutním děložním faktorem infertility, pro které znamená možnost mít geneticky vlastní dítě a také zažít těhotenství.

Ačkoli je naprosto pochopitelná touha těchto žen po dětech a těhotenství a rovněž je pochopitelná snaha lékařů pomoci těmto ženám, je třeba brát na zřetel, že transplantace dělohy je v současné době zatím stále pouze experimentální metodou. Studie věnující se transplantaci dělohy nyní v mnoha zemích teprve začínají. Nejdále je jistě švédský tým, kterému se již podařilo u několika žen docílit porodu dítěte. Kazuistika první ženy s transplantovanou dělohou, která porodila dítě, přibližuje jak celý proces transplantace dělohy a následného těhotenství probíhá, od samotného provedení transplantace až k porodu. Ačkoli tento případ skončil úspěchem, tedy porodem zdravého dítěte, kazuistika dává tušit s kolika komplikacemi se musel švédský tým lékařů potýkat. Problematiky, které kazuistika jen vzdáleně nastiňuje, se pak projevují v diskuzi mezi odborníky. Ti mají na některé otázky přímo protichůdné názory. Tento jev je pravděpodobně jen dokladem toho, jak je celá problematika transplantace dělohy kontroverzní.

Tato bakalářská práce již svým názvem pokládá otázku, zda je transplantace dělohy přelomovou metodou, ať už v transplantační nebo reprodukční medicíně, nebo zda se jedná o příliš velký hazard se zdravím žen a v případě těhotenství i se zdravým vývojem plodu. Diskuze mezi odborníky ukazuje, že ani odborná veřejnost není v této otázce jednotná.

Existuje mnoho otázek v souvislosti s transplantací dělohy, na které nelze nyní odpovědět. Počet doposud uskutečněných transplantací netvoří významný statistický vzorek.

K prvnímu pokusu o transplantaci dělohy v moderní medicíně došlo v roce 2000. Za poměrně krátkou dobu se tedy podařilo dosáhnout v této oblasti velkého pokroku. Další vývoj závisí také na tom, jak zodpovědně budou týmy z celého světa ke studiím transplantace dělohy přistupovat. Týmy, které nebudou dostatečně připravené, ať už po stránce technické či jiné, by mohly tuto metodu zdiskreditovat velkým počtem neúspěšných zákroků. Česká studie počítá s dvaceti pacientkami. Podle Chmela je třeba, aby proběhlo alespoň sto transplantací dělohy ve světě, abychom získali alespoň nějakou představu o úspěšnosti této metody.

Každopádně bude třeba, aby diskuze mezi odborníky opět propukla před případným uvedením této metody do klinické praxe.

Zda tedy bude transplantace dělohy přelomovou metodou, která umožní ženám s absolutním uterinním faktorem infertility zažít těhotenství a mít vlastní děti, ukáže až čas.

ZÁVĚR

Cílem teoretické části bakalářské práce Transplantace dělohy - přelomová metoda, nebo příliš velký hazard bylo předložit dohledané publikované poznatky o historii transplantace dělohy, o etické problematice související s transplantací dělohy a také o rizicích pro matku a plod. Dále byla popsána problematika dárcovství dělohy včetně rizik, které z darování dělohy pro dárkyně vyplývají. V této části byla též popsána skupina žen, které by mohly přicházet v úvahu jako pacientky vhodné k transplantaci dělohy.

Cílem praktické části práce bylo zpracovat kazuistiku prvního případu ženy s transplantovanou dělohou, která úspěšně donosila a porodila dítě. Na základě kazuistiky byla stanovena témata k diskuzi mezi odborníky. Tato diskuze prokázala, že transplantace dělohy a problematiky s ní spojené, jsou někdy odborníky vnímány velice odlišně.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- AKAR, M. E. et al. Clinical pregnancy after uterus transplantation. *Fertility and Sterility*. 2013, **100**(5), 1358-1364. DOI:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.06.027>.
- ALTCHEK, A. Uterus transplantation. *Mount Sinai Journal of Medicine*. 2003. ISSN 0027-2507.
- ARMENTI, V. T. et al. Immunosuppression in Pregnancy: Choices for Infant and Maternal Health. *Drugs*. 2002, **62**(16), 2361-2375.
- ARORA, K. S. a V. BLAKE. Uterus transplantation: ethical and regulatory challenges. *J Med Ethics*. 2014, **2014**(40), 396–400. DOI: 10.1136/medethics-2013-101400.
- BRÄNNSTRÖM, M. First clinical uterus transplantation trial: a six-month report. *Fertility and Sterility*. 2014, **101**(5), 1228-1236. DOI:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.02.024>.
- BRÄNNSTRÖM, M. Livebirth after uterus transplantation. *Lancet*. 2015, **385**(14), 607-616. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61728-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61728-1).
- BRÄNNSTRÖM, M., C. A. WRANNING a A. ALTCHEK. Experimental uterus transplantation. *Human Reproduction Update*. 2010, **16**(3), 329–345. DOI: 10.1093/humupd/dmp049.
- CATSANOS, R., W. ROGERS a M. LOTZ. THE ETHICS OF UTERUS TRANSPLANTATION. *Bioethics*. 2013, **27**(2), 65–73. DOI: 10.1111/j.1467-8519.2011.01897.x. ISSN 1467-8519.
- CHMEL, R. a kol. Možnosti transplantace dělohy v České republice: indikace, výzkum a klinické zkušenosti. *Časopis lékařů českých*. 2017a, **156**(1), 28-35.
- CHMEL, R. a kol. Etické aspekty transplantace dělohy. *Časopis lékařů českých*. 2017b, **156**(1), 36-42.

CHMEL, R. Rozhovor na téma transplantace dělohy. Praha. 15. 3. 2017c

CLEVELAND CLINIC. Uterus Transplant: Procedure & Information | Cleveland Clinic. 2016. Document Moved [online]. [cit. 27.03.2017]. Dostupné z: <http://www.clevelandclinic.org/lp/uterus-transplant/index.html>

FAGEEH W. et al. Transplantation of the human uterus. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2002, **76**(3), 245–251.

HAMPLOVÁ, L. Transplantace dělohy: Obrovské naděje, ale stojí za ta rizika? - *Zdravotnický deník*. 2015. Domovská stránka - Zdravotnický deník [online]. Copyright © 2016 Všechna práva vyhrazena [cit. 10.04.2017]. Dostupné z: <http://www.zdravotnickydenik.cz/2015/11/transplantace-delohy-obrovske-nadeje-ale-stoji-za-ta-rizika/>

IKEM. Transplantace dělohy | IKEM. [online]. Copyright © Institut klinické a experimentální medicíny 2016 [cit. 27.03.2017]. Dostupné z: <https://www.ikem.cz/cs/transplantcentrum/klinika-transplantacni-chirurgie/o-nas/programy/transplantace-delohy/a-2460/>

JOHANNESSON, L. a S. JÄRVHOLM. Uterus transplantation: current progress and future prospects. *International Journal of Women's Health*. 2016, **2016**(8), 43–51. DOI: <https://doi.org/10.2147/IJWH.S75635>.

JOHANNESSON, L. et al. The future of human uterus transplantation. *Women's health*. 2014, **10**(4), 455–467. ISSN 1745-5057.

MERRIL, J. P. et al. Successful homotransplantations of the human kidney between identical twins. *J Am Med Assoc*. 1956, **160**, 277 – 282.

MURPHY, T. F. ASSISTED GESTATION AND TRANSGENDER WOMEN. *Bioethics*. 2015, **29**(6), 389–397. DOI: 10.1111/bioe.12132. ISSN 467-8519.

RAZIEL, A. et al. Surrogate in vitro fertilization outcome in typical and atypical forms of Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Hum Reprod*. 2012, **27**, 126–30.

ROB, L., A. MARTAN a K. CITTERBART. *Gynekologie*. 2., dopl. a přeprac. vyd. Praha: Galén, c2008. ISBN 978-80-7262-501-7.

SASO, S. et al. Psychological assessment tool for patients diagnosed with absolute uterine factor infertility and planning to undergo uterine transplantation. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2014, **34**(8), 504–507. DOI: 10.3109/01443615.2014.914899. ISSN 1364-6893.

STEPTOE, P. C. et al. Birth after reimplantation of a human embryo. *Lancet* 1978, **2**, 366.

Velký lékařský slovník On-Line. Výrazy od a | Velký lékařský slovník On-Line [online]. Copyright © Maxdorf 1998 [cit. 20.04.2017]. Dostupné z: <http://lekarske.slovniky.cz>

PŘÍLOHY

Příloha A - Rozhovor s MUDr. Romanem Chmelem, Ph.D.	II
Příloha B – Čestné prohlášení studenta k získání podkladů	VIII

PŘÍLOHA A - ROZHOVOR S MUDR. ROMANEM CHMELEM, PH.D.

Jak jsme se jako ČR stali jednou z mála zemí, kde transplantace dělohy již proběhla?

Jako všechno vzniká v životě náhodou, tak i tohle vzniklo náhodným spojením docenta Froňka a mě. Jsme se asi před třemi nebo čtyřmi lety setkali poprvé na nějakém speciálním školení, kam jsme chodili společně několik mnoho měsíců, slovo dalo slovo. On uvažoval o transplantaci dělohy, protože transplantaci dělohy jednou v životě viděl ve Švédsku. Ve Švédsku dělali v roce 2012 a 2013 devět transplantací a u jedné té dvouoperace byl. My jsme měli na naší klinice pacientky operované neovaginy u děvčat s Rokitanského syndromem, čili s aplázií dělohy. A po půlročním dohadování jsme se rozhodli, že se na to vrhneme. Začali jsme se připravovat teoreticky, papírově, prakticky a v polovině roku 2015 nám ministerstvo zdravotnictví umožnilo nastartovat studii ověřování tzv. nezavedené metody transplantace dělohy v léčbě děložního faktoru neplodnosti, tzv. uterinního faktoru infertility.

Jakou skupinu žen vidíte jako potenciální „kandidátky“ na transplantaci dělohy?

Skupinka je jasná, jsou tam vrozené vady, např. Rokitanského syndrom, nebo některé jiné vady dělohy, při kterých děloha je přítomna, ale není schopna donosit těhotenství, to jsou různé jednorohé, dvourohé nebo jinak deformované dělohy apod. To je jedna skupinka těch vrozených vad, tzn. chybějící děloha nebo děloha, která není z hlediska těhotenství funkční a za druhé jsou to stavy po hysterektomii, např. pro myomy nebo karcinomy děložního hrdla, endometriózu a další gynekologické choroby. A pak je to děloha, která vypadá, že je normální, ale je nefunkční, například z důvodu Ashermanova syndromu. To jsou srůsty v děloze, často po tuberkulózách, u nás to není tak časté. Je to dnes problém spíše v afrických zemích, kde je ještě stále existující tuberkulóza i gynekologických orgánů a po té mohou být srůsty v děloze, takže děloha není schopna otěhotnění.

Kolika žen by se tato metoda u nás týkala?

Těžko říct, Rokitanskeho syndromu by mělo být narozeno v České republice ročně ne více než 20. Jsou statistiky které říkají, že v Evropě by mělo být zhruba asi 200 tisíc žen, které nemají dělohu a chtějí dítě. Tyto ženy by mohly podstoupit transplantaci dělohy, kdyby byly vhodné, měly dárkyně a tak dále, tedy zájemců by mohlo být poměrně hodně.

Musí být žena zcela zdravá? První případ ze Švédska byla žena, která neměla jednu ledvinu. Považujete to za riskantní?

Ano i ne. Když máme agenezi dělohy, tak další vývojovou vadou, která se vyskytuje u Rokitanskeho syndromu je i ageneze jedné ledviny. To je celkem běžné u těchto pacientek. I my máme v připraveném souboru pacientky, které mají jen jednu ledvinu. Žena s jednou ledvinou obecně je vystavena většímu riziku preeklampsie v těhotenství. Těhotenství u ženy s jednou ledvinou je tedy více problematické. Ale i u takové ženy je transplantace možná.

Kolik transplantací v současné době v ČR již proběhlo?

Jsme domluveni, že to nebudeme ventilovat. V plánu je 20 operací. Máme jich zatím uděláno dost, ale ještě stále ne 20.

Plánujete transplantace s dělohami od žijících nebo zemřelých dárkyň?

Deset od žijících, deset od zemřelých. Máme už udělané transplantace od žijících i zemřelých dárkyň.

Jaká specifika by měla mít děloha vhodná k transplantaci?

Bez karcinomu a bez myomu.

Transplantujete jen dělohy, které už jednou rodily?

Ne. Nemáme to v podmínkách studie.

Jsou v případě starších dárkyň po menopauze zvýšená nějaká rizika, např. preeklampsie?

Zatím se ukazuje, že stáří dělohy nehraje roli. První žena, která porodila dítě přijala dělohu od 61leté dárkyně, což byla nejstarší dárkyně v souboru. Věk dělohy by neměl hrát zásadní roli, roli hraje kvalita cév, které jsou na děloze. To znamená mladší cévy, méně arteriosklerózy. Čím mladší, tím lepší.

Jak dlouho trvá operace?

Švédům trval odběr dělohy 10 – 13 hodin, my máme odběry u žijících dárců mezi 5 – 7 hodinami, transplantace do těla příjemkyně asi 5 hodin.

Jak dlouho před operací děláte IVF?

Odběr vajíček se dělá rok i více před transplantací. Někdy musí pacientky podstoupit více cyklů, abychom získali dostatečné množství embryí. Za dostatečné množství považujeme alespoň deset zamražených embryí. Poté pacientku přijímáme do transplantačního programu, 2 měsíce po posledním IVF jsme schopni již transplantovat.

Zkoumáte předoperačně stav čípku a HPV?

U žijících dárců ano. U zemřelých dárkyň je to problematické, v rychlosti nejsme schopni vše řádně vyšetřit. Proto se upřednostňuje spíše transplantace od žijících dárců.

Myslíte si, že v případě transplantace dělohy od zemřelé dárkyně může být nějaké riziko rozvinutí změn na děložním hrdle během těhotenství?

S tím nemáme zatím žádnou zkušenost. Je jen jedna děloha, která byla transplantovaná v roce 2011 v Turecku, která byla od zemřelé dárkyně a která údajně ještě v loňském roce byla v těle příjemkyně, ale nemáme o ní další informace. My doufáme, že z hlediska krátkodobé přítomnosti dělohy v těle, by nemělo dojít ke vzniku patologických změn.

Jak vypadá pooperační průběh po transplantaci? Jak často jsou kontroly, co se při nich vše sleduje?

V počátku po týdnu se kontrolují hladiny imunosuprese a dělá se biopsie z děložního hrdla za účelem detekce rejekce orgánu. Při normálních nálezech se pak intervaly prodlužují. Zpočátku po týdnech, pak měsíc se dělají kontroly po 14 dnech, poté se dělají kontroly po měsíci.

Jak dlouho po transplantaci přistupujete k embryotransferu? Jen jedno embryo?

Přibližně rok po transplantaci. Děloha je přihojená výrazně dříve, můžeme tedy začít transferovat i dříve. Uvažujeme o tom mezi 9. a 12. měsícem od transplantace, pokud je vše v pořádku, nejsou známky rejekce a hladiny imunosuprese jsou stabilní.

Kolik těhotenství bude možné s transplantovanou dělohou absolvovat?

Plánujeme jedno až dvě těhotenství. V současné době budeme rádi, že bude jedno. Sami nevíme, jaká bude situace ohledně druhých těhotenství. Ve Švédsku se údajně blíží k porodu jedna z žen, která je již podruhé těhotná. My také máme napsáno ve studii, že může žena родit až dvakrát, ale bude to záviset na mnoha faktorech. Nesmí to být život ani zdraví ohrožující pro příjemkyni dělohy.

Vidíte dvě těhotenství s transplantovanou dělohou jako maximum?

Určitě. Není smysluplné riskovat. Existuje riziko předčasného porodu. Švédové měli porody mezi 32. a 37. týdnem těhotenství. Transplantace by měla zajistit dosažení alespoň jednoho dítěte neplodné ženě. Ale ne za každou cenu.

Jak bude žena sledována v těhotenství? Budou kontroly častější?

Neliší se od běžného těhotenství. Pouze budeme sledovat biopsii dělohy kvůli známčám rejekce. Ta se v těhotenství neočekává, ale nikdo neví. Kontroly v těhotenství jsou zhruba stejné, možná budou v častějších intervalech. Ale nemělo by to být zásadně odlišné od běžného těhotenství.

Jak dlouho po porodu bude provedena hysterektomie?

Pokud by byla děloha viditelně nefunkční, je možné ji udělat přímo u porodu. Jinak zhruba za tři měsíce po porodu.

Předpokládáte nějaké komplikace v porovnání s běžnou plánovanou sekcí?

V zásadě ne. Očekáváme stejný proces. Rozdíl je jen v tom, že běžnou sekci děláme z Pfannenstielova řezu, tady jsou všechny operace dělány dolní střední laparotomií.

Mohla by se tato metoda provádět jako běžný léčebný postup? V jakém časovém horizontu?

Domnívám se, že by mělo být uděláno alespoň 100 transplantací ve světě, abychom byli schopni dát pacientkám nějakou orientační úspěšnost jednak samotného zákroku a pak kolik z děloh, které se udržely, byly schopny těhotenství a porodu. V současné době můžeme říct, že u těch žijících dárců se to alespoň trochu ví od Švédů, i když sami Švédové jsou překvapeni, že mají tolik dětí z těch transplantovaných děloh. Ale vůbec nevíme, jak to bude v případě zemřelých dárekyní. Protože byla těhotná zatím jen jedna žena s dělohou od zemřelé dárekyně, v Turecku, a tam šlo o zamlklý potrat. Netušíme jestli to byla náhoda, nebo jestli to bude pravidlo. Nikdo neví. Takže v tuto chvíli si myslím, že to bude trvat ještě dlouho. Ve světě je poměrně málo center, které se tomu systematicky věnují tak jako my. Mají různé problémy, nejsou na to připraveni po technické stránce, jiným to nedovoluje udělat jejich legislativa, mají problémy s financováním apod. My jsme jedna z mála zemí, která ten program reálně rozeběhla. Čili já se bojím, že bude trvat ještě tak pět, šest let minimálně, než se ukáže, že to má smysl. A to říkám ještě optimistické číslo. Ale opravdu těch transplantací musí být uděláno dost.

Ke zmíenkám o transplantaci dělohy se upínají i transsexuální ženy? Jak se díváte na tuto problematiku?

Já nejsem úplně zastáncem toho, aby se o tom v tuto chvíli diskutovalo. Protože je to příliš brzy, teď chceme tuto metodu uvést do praxe samu o sobě a nezdiskreditovat ji. Teď by se měla dělat tato metoda dělat na eticky co nejčistším souboru pacientů, což jsou ženy s Rokitanského syndromem a mladé ženy po karcinomu děložního hrdla.

Transplantace dělohy je hodně diskutovaná i jako etická otázka. Jednak jako transplantace orgánu, který není nezbytně nutný pro život, a také v souvislosti s plodem je považována za poněkud kontroverzní. Jak se díváte na tuto problematiku?

Etické otázky jsou u transplantace z hlediska příjemkyně dělohy, dárkyně dělohy, z hlediska partnera příjemkyně i dítěte, které se má narodit z transplantované dělohy. Těch otázek je poměrně hodně. Na všem se dá najít nějaké mínus. Svým způsobem transplantace dělohy soutěží se surogátním těhotenstvím, které je podle mého názoru ještě více kontroverzní. Většina specialistů na etiku nepovažuje transplantaci dělohy za kontroverzní.

Převažují podle Vás benefity transplantace dělohy nad riziky?

V tuto chvíli je zatím uděláno málo transplantací na to, abychom to mohli nějak hodnotit.

Děkuji za rozhovor.

PŘÍLOHA B – ČESTNÉ PROHLÁŠENÍ STUDENTA K ZÍSKÁNÍ PODKLADŮ

ČESTNÉ PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem zpracovala údaje/podklady pro praktickou část bakalářské práce s názvem

Transplantace dělohy - přelomová metoda, nebo příliš velký hazard v rámci studia/odborné praxe realizované v rámci studia na Vysoké škole zdravotnické, o. p. s., Duškova 7, Praha 5.

V Praze dne

.....
podpis studenta