

A kombinált máj-vese transzplantáció túlélését befolyásoló egyes tényezők vizsgálata

Doktori értekezés

Dr. Fehérvári Imre

Semmelweis Egyetem
Pathologiai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Kóbori László egyetemi docens Ph.D

Hivatalos bírálók: Dr. Darvas Katalin egyetemi tanár Ph.D
Dr. Szederkényi Edit egyetemi adjunktus Ph.D

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Nemes Attila egyetemi tanár D.Sc
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Tihanyi Tibor egyetemi tanár Ph.D.
Dr. Csapó Zsolt főorvos, Ph.D.

Budapest
2011

TARTALOMJEGYZÉK

Tartalomjegyzék	2
Rövidítések jegyzéke	4
1.1 Irodalmi háttér	7
1.2 Kombinált máj-vese átültetés indikációi	10
1.2.1 Anyagcsere betegségek	10
1.2.2 Vírusbetegségek	11
1.2.3 Izolált máj és vesebetegségek	12
1.2.4 Örökletes cisztás máj és vesebetegségek	12
1.2.5. Egyéb kórképek	13
1.3. Sebészi technika	13
1.3.1. Máj	13
1.3.2. Vese	18
1.4 Immunszuppresszív kezelés	20
1.4.1 Calcineurin inhibítorok	20
1.4.2 Indukciós kezelés	21
1.4.3 DNS szintézis gátlók	23
1.4.4 Szteroidok	24
1.5 Rejekció	25
1.5.1 A rejekció kezelése	27
2. Célkitűzések	29
3. Módszerek	30
3.1 Kombinált máj-vese transzplantációs protokoll	30
3.2 MELD pontszám a kombinált máj-vese transzplantációban	30
3.3 Immun-mediált hemolízisek szervtranszplantációkban	33
3.4 Transzplantáció intraoperatív immunológiája	34
4. Eredmények	35
4.1 Kombinált szervátültetésen átesett betegek - eredmények	35
4.2 MELD pontszám a kombinált máj-vese transzplantációban	41
4.3.1 Számítógépes program kidolgozása, Európai Regiszter	41

4.3.2 Összegzett eredmények	45
4.3 Immun-mediált hemolízisek májültetett betegnél	53
4.4 Intraoperatív immunológia májtranszplantáció során	57
5. Megbeszélés	61
5.1. Kombinált máj-vese protokoll kidolgozása.....	61
5.2 MELD pontszám a kombinált máj-vese transzplantációban – Európai Regiszter létrehozása	63
5.3 Immun-mediált hemolízisek jelentősége.....	65
5.4 Intraoperatív immunológia jelentősége	69
6. Következtetések	73
6.1 Javaslatok:	75
7. Összefoglalás	76
8. Summary	78
9. Irodalomjegyzék	79
10. Saját publikációk jegyzéke	85
10.1 A disszertációhoz kapcsolódó közlemények.....	85
10.2 Disszertációhoz kapcsolódó könyvfejezetek.....	89
10.3 Disszertációhoz nem kapcsolódó közlemények	90
11. Köszönetnyilvánítás	92

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ADPCV – autoszomális domináns policisztás vesebetegség
ALD – alkoholos májbetegség
ALG – anti-limfocita globulin
ARPCV – autoszomális recesszív policisztás vesebetegség
ATG – anti-timocita globulin
CCC – kolangiocellularis carcinoma
CLKT – kombinált máj-vese átültetés
CMV –cytomegalovírus
CRP - C-reaktív protein
CT - computer tomograf
CVVH - continous veno-venous hemofiltration
ELTR – European Liver Transplant Registry
ESOT – Európai Szervátültetési Társaság
GFR – glomerularis filtrációs ráta
HBV – hepatitis B vírus
HCC – hepatocellularis karcinóma
HCV –hepatitisz C vírus
HD - hemodialízis
HRS – hepato-renális szindróma
IL – interleukin
IEA – immediate early antigene
MELD – Model for End Stage Liver Disease
OKT3 – ortoklonális T3 limfocita ellenes globulin
OLTx –májátültetés
PBC – primer biliaris cirrhózis
PCR - polimerase chain reaction
PCT – prokalcitonin
PLS – passanger limfocita szindróma
PTLD - post transplant lymphoproliferative disease
SBC – szekunder biliaris cirrhózis
TIPS – transzjugularis porto-szisztémás sönt

TNF – tumor nekrosis faktor

TTS – Transplantation Society

UNOS - United Network of Organ Sharing

1. BEVEZETÉS

Az elmúlt évtizedek során a szervátültetés általánosan alkalmazott gyógyító beavatkozássá vált szerte a világon. Nem extrémítás, hanem a napi betegellátás integráns részévé lett Magyarországon is. Célja, hogy a funkciójában súlyosan károsodott szervet egy új, minden tekintetben jól működő szervvel pótolja. A transzplantáció szükségessé teszi a sebész, aneszteziológus, radiológus, belgyógyász és szinte valamennyi társszakma magas szintű, folyamatos együttműködését a beteg teljes rehabilitációja céljából, hiszen mára a szervátültetés elfogadott és elvárt feladata, hogy a betegek a transzplantációt követően teljes életet tudjanak élni. A műszervvel folytatott kezelés -amennyiben az adott szerv vonatkozásában létezik ilyen - a betegek számára megterhelő, a finanszírozó egészségbiztosító számára költséges beavatkozást jelent. A művesekezelés a halálig tartó folyamatos, heti többszöri, többnyire intézeti kezelést igényel. A transzplantáció ezzel szemben egyszeri műtéti beavatkozást, majd az átültetett vese kilökődését gátló gyógyszeres terápiát jelent a betegek számára. Van használható műszív, mely lehetővé teszi az átmeneti kezelést az elvégzendő transzplantációhoz (bridging), de mind a mai napig nem sikerült számos kísérlet ellenére a tartósan működő műmáját megalkotni. A transzplantáció utáni életminőség javulás mellett a finanszírozó számára is megtakarítást jelent a szervátültetés végzése (1). Ha a fentiekhez hozzátesszük, hogy a növekvő életkor és a következményesen gyakoribbá váló krónikus megbetegedések miatt a társadalomban jogos igény alakult ki a transzplantációk számának növelése iránt, érthető hogy a szervátültetés a klinikai innováció húzóágává fejlődött mindenütt a világon.

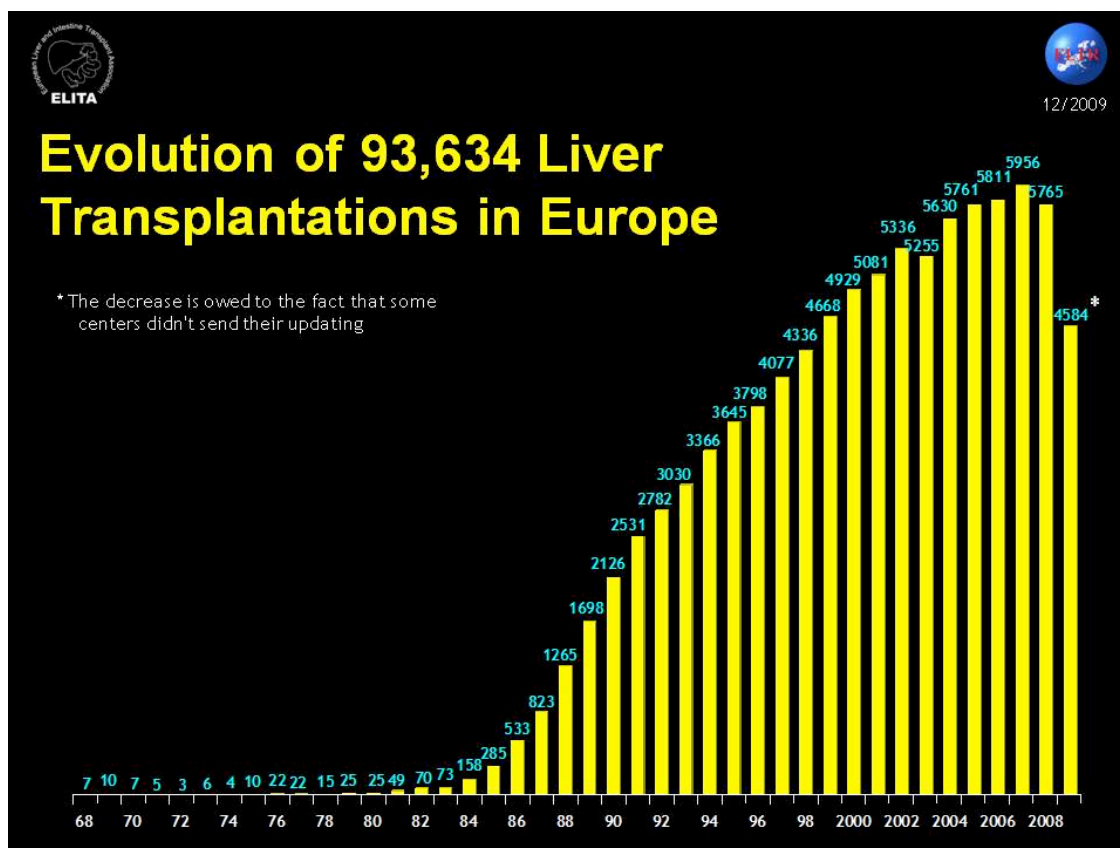
Napjainkra a leggyakrabban végzett transzplantáció, a veseátültetés éves száma a világon az 50000-et meghaladja. 2008-ban a májátültetések száma az USA-ban több mint 7000 volt (2), míg Európában közel 6000 májtranszplantáció történt (3). A szívátültetések száma a korábbi évekhez képest csökkent az invazív radiológia fejlődésének eredményeként, mégis a világon 2007-ben 3095 transzplantáció végzésére került sor (4). Az önmagában is sikerként értékelhető nagy számok mellett azonban ismételten előfordul, hogy a betegek élete egy szerv átültetésével nem

menthető meg, életminősége nem javítható. Az alapbetegség progressziója, vagy sajátossága miatt több szervrendszer válik érintetté, és egyetlen szerv átültetése a műtėti terhelés és a műtétet követő immunszupresszió miatt a transzplantáció eredményét önmagában kétséssé teszi.

Viszonylag korán, a transzplantációs éra kezdeti szakában felmerült az igény a kombinált szervátültetés iránt. Az első kombinált szervátültetést 1966-ban Kelly és munkatársai végezték (5), akik végállapotú diabeteses nefropátiában szenvedő fiatal férfiba transzplantáltak vesét és hasnyálmirigyet. Az ezt követő évtizedekben különböző szervek átültetése történt kettes és hármas kombinációkban, klinikai jelentőséget azonban csak a kombinált máj-vese (CLKT), szív-vese és hasnyálmirigy-vese, illetve máj-vékonybél átültetés ért el, évtizedekkel később. A sikeres klinikai alkalmazáshoz szükség volt a sebészi technika jelentős fejlődésére, az immunológiai alapok megismerésére, az immunszupresszió személyre szabottá válására, és nem utolsósorban korszerű aneszteziológiai-intenzív terápiás háttér kialakulására.

1.1 Irodalmi háttér

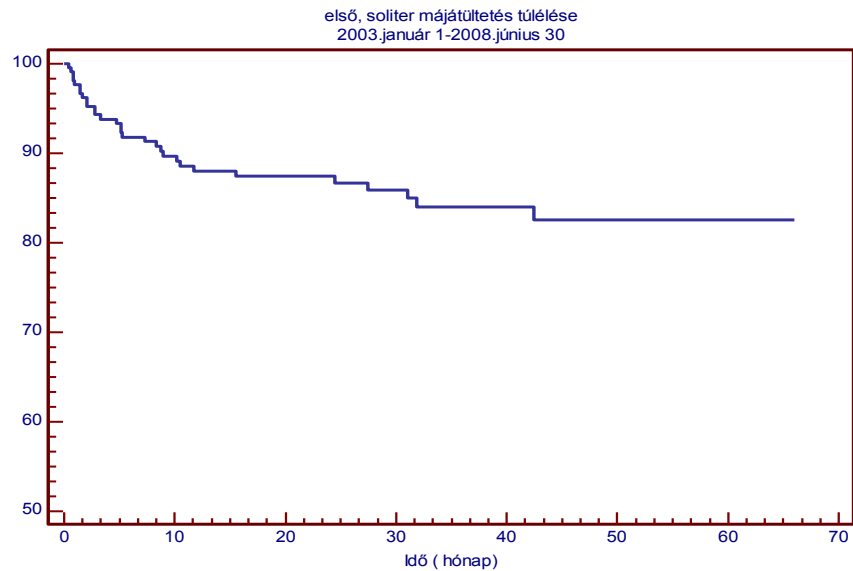
A májátültetések száma Európában csakúgy, mint a világ számos részén, igen lendületes fejlődést mutat. (1. ábra). Az európai regiszterbe Magyarország csak a májtranszplantációs program 1995 évi indulását követően küld adatokat, a korábbi transzplantációk a regiszterből hiányoznak.



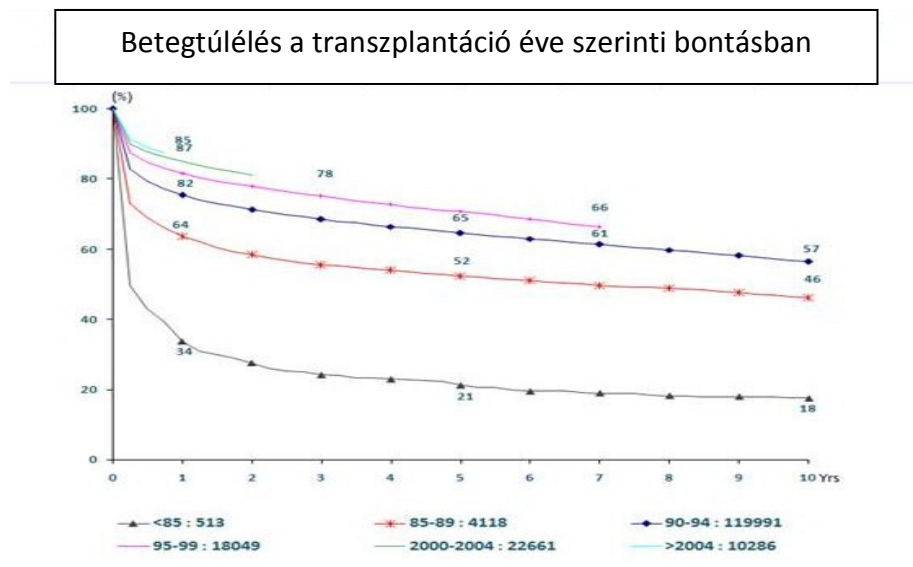
1.ábra ELTR májtranszplantációs aktivitási adatok

Májátültetést először Magyarországon Szécsény Andor professzor végzett 1983-ban a SOTE I.sz. Sebészeti Klinikáján, mely technikailag sikeres beavatkozás volt, ám a beteg CMV infekcióban elhunyt. Ezt az évek során további 3 transzplantáció követte, köztük az első szegment májátültetés, melyek sajnos a beteg túlélés tekintetében kudarcnak bizonyultak. Ez utóbbi 3 műtétben asszisztensként magam is részt vettem. Számos, döntően külső ok vezetett oda, hogy valódi májátültetési program nem valósulhatott meg. A Semmelweis Egyetem új Transzplantációs és Sebészeti Klinikáján 1995-ben indult el a program szerinti májátültetés Perner Ferenc professzor vezetésével. 1995. január 1 és 2008. június 30 közötti időszakban 372 májátültetés történt. A beteganyag és eredményeink feldolgozása számos publikációban megjelent. (8-10) Közülük 7 betegnél történt kombinált máj-vese átültetés. Az eltelt időszak alatt 2 jól elhatárolható periódus különíthető el. 2003 előtti időszak a tanulóévek idejének tekinthető, melyben a transzplantációk száma évi 20 körül mozgott (11). Az ezt követő időszakban a 30-at mindig meghaladta, és ez az éves transzplantációs aktivitás, ahol a transzplantációt

végző csoport állandó készenléte, a napi rutinná váló gyakorlata homogén, jól vizsgálható csoportot eredményez.(12) E csoport összesített túlélése meghaladja az európai átlagot, és igen jó eredményt mutat. (2.ábra). Az európai adatok az Európai Májtranszplantációs Regiszterből származnak, és hasonló módon az adott időszak tisztítatlan betegtúlélését mutatják.(3.ábra)



2. ábra Májtranszplantáltak túlélése (n=209) az SE Transzplantációs és Sebészeti Klinikán



3. ábra ELTR túlélési adatai periódusok szerinti bontásban

Kombinált máj és veseátültetést Margreiter és munkatársai publikáltak először 1984-ben(13). Bár az indikációk és a túlélési eredmények a kezdeti időkben jelentős szórást mutattak, az első összefoglaló elemzések 1997-ben jelentek meg (14, 15), és hosszú időn keresztül a legjelentősebb áttekintést és viszonyítási alapot szolgáltatották. Jeyarajah és munkatársai UNOS adatok elemzése során arra a következtetésre jutottak, hogy amennyiben a májátültetés előtt a beteg szérum kreatinin értéke $180\mu\text{mol/l}$ értéket meghaladta, a CLKT-ben részesült betegek 2 és 5 éves túlélése 70% és 62% volt szemben a csak májátültetésben részesült betegek 58% és 50%-os túlélésével. Bár a szignifikáns különbség egy adott centrum adatainak elemzése során nem mindig volt megfigyelhető, publikációja „gold standard”-dá vált. Az Egyesült Államokban 2002-ig a CLKT végzése indokolt volt, amennyiben az egyébként indokolt májátültetés mellett a betegek vesefunkciós értékei a vese alapbetegsége miatt meghaladta a $180\mu\text{mol/l}$ értéket és/vagy 4 hétnél hosszabb ideig igényelt vesepótló kezelést. A fenti kritériumok mellett 1998-2002 között évente mintegy 120 CLKT történt az Egyesült Államokban.

1.2 Kombinált máj-vese átültetés indikációi

1.2.1 Anyagcsere betegségek

A kombinált máj-veseátültetés indikációi az ezredfordulóra letisztulttá váltak (15). Az anyagcsere betegségek közül egyértelmű javallattá vált az I. típusú hiperoxaluria. A betegség oka a máj peroxisomális enzimrendszerében lévő alanin-glioxilát-aminotranszferáz enzim csökkent aktivitása, mely hiperoxaluriához vezet. Az autoszomális recesszív öröklésmentű betegség génje a 2-es kromoszóma q36-37 régiójában helyezkedik el, és a szekvencia több mutációja ismert. A betegség jellemző tünete, az oxalát túlprodukció és retenció miatt kialakuló szisztémás oxalózis, mely gyorsan veseelégtelenséghez vezet. Az oxalát kristályok nemcsak a vesében rakódnak le, és ezzel a glomerularis filtrációs ráta progresszív csökkenését okozzák, hanem osteosclerosis, polineuropátia, kardiomiopátia kialakulásához is vezetnek. A progresszió folytán hamar dialízis kezelésre kerülő betegek számára az izolált

veseátültetés nem megoldás, hiszen a hibás májenzim rendszer miatt az oxalát túlprodukció változatlan, és a vesegraft rapid elégtelenségéhez vezet. A kombinált máj-vese átültetés azonban a kiváltó okot szünteti meg, igen jó túlélési eredményekkel.

Az egyéb anyagcsere betegségek esetén egyedi mérlegelést igényel a CLKT javallata (17) annak függvényében, hogy a kombinált szervátültetést követően mennyiben várható a kiváltó ok megszűnése, és nem utolsósorban a beteg végleges gyógyulása.

1.2.2 Vírusbetegségek

A májcirrhzissal együtt előforduló glomerularis vesebetegségek több mint 40 éve ismertek. A hepatitis B és C vírusok okozta máj cirrhózis mind Európában, mind az Egyesült Államokban a májátültetésre váró betegek mintegy 40-50 %-nál képezik a transzplantációs indikációt. Így korántsem meglepő, hogy az első kombinált máj-vese transzplantáció HBV talaján kialakult végstádiumú máj és vesebetegség miatt történt (13).

Az idült HCV fertőzés leggyakrabban krioglobulinémiás mezangiokapillaris glomerulonefritissel jár együtt, de előfordul krioglobulin nélküli forma is. Kialakulásában a biopsziás anyagban jól megfigyelhető IgM, IgG és C3 tartalmú immun komplexek vesznek részt, melyek a kapillárisfalban lerakódnak. Klinikailag a jellemző komplement szint csökkenés mellett akár a nefrozis szindrómáig súlyosbodó proteinuria jellemzi. Emellett hepatitis C fertőzésben membranosus glomerulonephritis is előfordul, mely enyhébb proteiuriával és normális tartományba eső komplement szinttel jellemezhető.

A cirrhozishoz vezető HBV fertőzés mellett kialakult vesekárosodásokban biopsziával igazoltan a HBV antigén tartalmú immun komplexek vesznek részt. Ezek a tartós virális expozíció mellett részben a keringésben keletkezve, részben lokálisan kialakulva subepiteliálisan rakódnak le a glomerulusban, és hozzájárulnak a vesekárosodáshoz. Az immunkomplexek általában IgG, ritkábban IgM és IgA tartalmúak. A klinikai képet a proteinuria mértéke határozza meg, és jellemzően a

keringésben kimutathatóak az immunkomplexek a komplement szintjének csökkenése mellett.

1.2.3 Izolált máj és vesebetegségek

A kombinált máj és veseátültetést végző centrumok adatait elemezve mintegy 14-15 %-ban fordul elő transzplantációs indikációként a két szerv független megbetegedése, mely az együttes előfordulás miatt csak a kombinált szervátültetés végzését teszi lehetővé (18). A vese betegségeit illetően növekvő számban fordulnak elő a nem vírusfertőzéshez kötődő glomerulopátiák, illetve kisebb gyakorisággal az idült pyelonephritishez vagy intersticiális nephritishez társuló végstádiumú vesebetegség. Amennyiben a beteg vesebetegsége miatt krónikus vesepótló kezelést igényel, ez együtt a végstádiumú májbetegséggel a kombinált máj-vese transzplantáció indikációja.

1.2.4. Örökletes cisztás máj és vesebetegségek

Az örökletes cisztás vesebetegségek sajátja, hogy gyakran a más cisztás elfajulásával járnak együtt és így elvileg potenciális recipiensként szerepelnek a kombinált máj-vese átültetésre. Lényegi különbséget kell azonban tenni az autoszomális domináns policisztás vese betegség (ADPCV - felnőttkori policisztás vesebetegség) és az autoszomális recesszív policisztás vesebetegség (ARPCV - gyermekkori típus) között. ADPCV ritkán jelentkezik gyermekkorban, típusosan a betegség a 3.-4. évtizedben okoz tüneteket. A kezdeti tünetek jelentkezését követően további 10-20 év telik el a veseelégtelenség kialakulásáig, ám nem ritkán a betegek a 7. évtizedben is tünetmentesek maradhatnak. A májciszták kialakulása hasonló dinamikát mutat: a 16. életév alatt ADPCV-ben szenvedő betegnél májcisztát kimutatni nem sikerült. 20-29 év között a betegek 10 %-ánál, 60 év felett mintegy 75%-ánál mutatható ki a máj cisztás elfajulása. Jellemző módon a méretében akár extrém módon megnagyobbodott máj kiváló parenchimas működést mutat, és portális hipertenzió tünetei is csak ritkán észlelhetőek. ADPCV esetén kombinált máj-veseátültetés csak jelentős kompressziós tüneteket, légzési nehezítettséget okozó májnagyobbodás esetén lehet indokolt, amennyiben egyéb beavatkozások (ciszták punkció, ciszták szklerotizáció) nem vezettek eredményre.

ARPCV esetén azonban a betegség sajátja a szimultán portális fibrosis kialakulása, mely korán portális hipertenzió kifejlődéséhez vezet. Ez a juvenilis forma kombinált szervátültetés nélkül a portális hipertenzió és a lassan progrediáló veseelégtelenség miatt még a pubertás előtt a beteg halálához vezet.

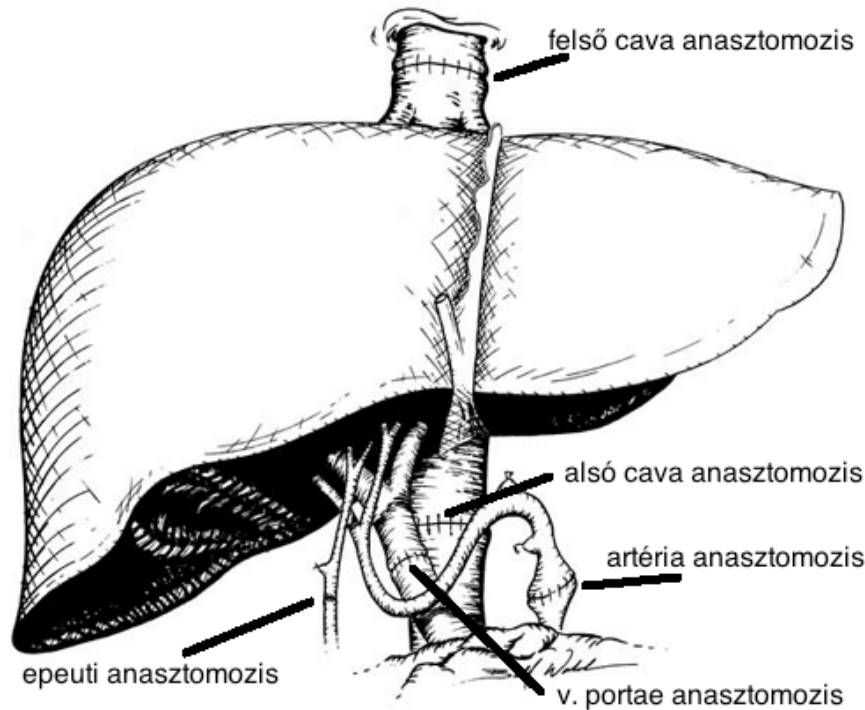
1.2.5. Egyéb kórképek

A hepatorenalis szindróma (HRS) klasszikus definíció szerint a veseműködés jelentős beszűkülése vagy megszűnése morfológiailag ép vese mellett akut vagy krónikus májbetegség esetén. Oka alapvetően az intravasalis hipovolémia miatt kialakult katekolamin túlsúly, mely hiperdinámiás keringéshez és vasokonstrikciónak vezet. Ennek eredménye a GFR csökkenése és a diurézis csökkenése vagy leállása. Az UNOS adatok elemzése alapján azonban (16) a HRS miatt kombinált máj-vese átültetésben részesült májbetegeket túlélése nem jobb mint a csak májátültetésben részesülteké. Bár megfontolás tárgya, hogy a hosszabb ideig fennálló HRS mellett lassan kialakuló morfológiai vesekárosodás mennyire képes a transzplantáció utáni időszak szükségeszerű immunszuppresszív kezelésének nephrotoxikus hatásait elviselni, statisztikai elemzések alapján pusztán HRS miatt kombinált máj-vese átültetés végzése nem indokolt.

1.3. Sebészeti technika

1.3.1. Máj

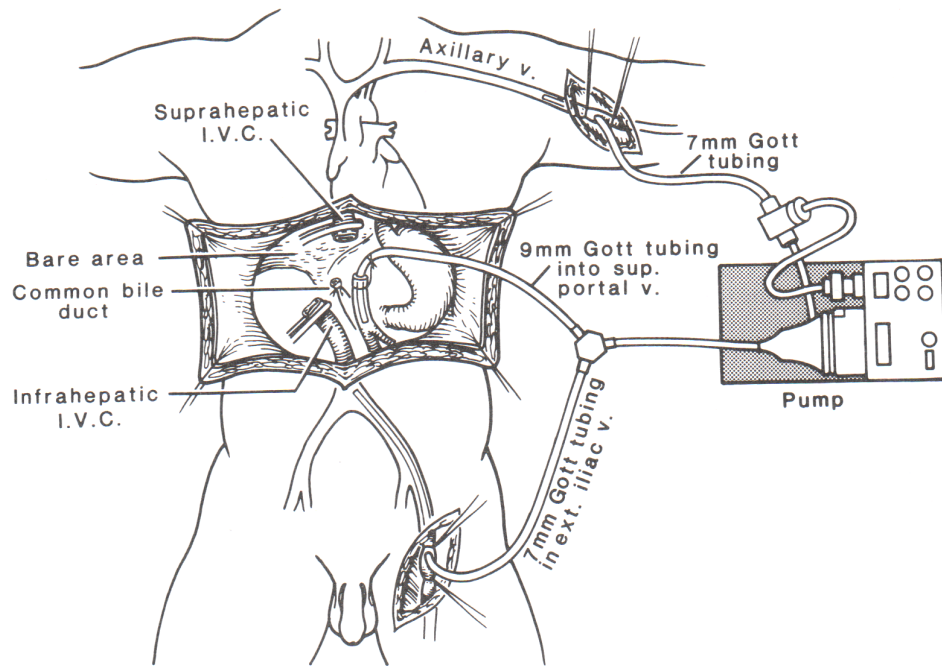
A májátültetés klasszikus technikája az 1970-es évek elejére kialakult. E technika magában foglalja az recipiens máj eltávolítását a retrohepatikus cava szegmenttel együtt, a szupra és az infracavalis v.cava lefogásával, majd az eredeti helyre történő májbeültetést, vég a véghez éranasztomózisok készítését a májgraft retrohepatikus cava szegmentje és a recipiens cava, illetve a graft és a recipiens portarendszere között. Az arteriális és epeúti anasztomózisokat az aktuális anatómiai variációnak megfelelően készítjük el, lehetőleg vég a véghez. Az epeúti anasztomózisok elkészítésénél Kehr drainaget nem végzünk(3. ábra)



3. ábra Standard ortotopikus májátültetés (forrás: billwarshart.com)

A klasszikus technikával időlegesen szétválasztásra kerül a felső és alsó testfél vénás keringése, mely a késő pubertás korig gyakorlatilag következmények nélkül elvégezhető, ám későbbi életkorban azonnali keringés összeomláshoz vezet. Ezért a műtét kezdeti szakában a recipiens masszív volumenpótlást igényel, és nem ritkán tartós katekolamin támogatás beállítása szükséges erre az időszakra. További gondot jelent, hogy a vese vénás kiáramlása gyakorlatilag megszűnik ezen időszakra, mely jelentős posztoperatív vesekárosodás kialakulásában nyilvánulhat meg. A portarendszer szükségszerű lefogása a cirrhózis miatt rendszerint kialakult kollaterális rendszer nyomását jelentős módon megemeli, mely excesszív vérzés formájában jelentkezik a műtési régióban. Mindezen nehézségek magyarázzák, hogy a kezdeti időszakban a klasszikus technika túlnyomórészt fiatalok transzplantációjánál volt sikeres, és jelenkori alkalmazásához a korszerű anesztézia teljes fegyvertárát be kell vetni.

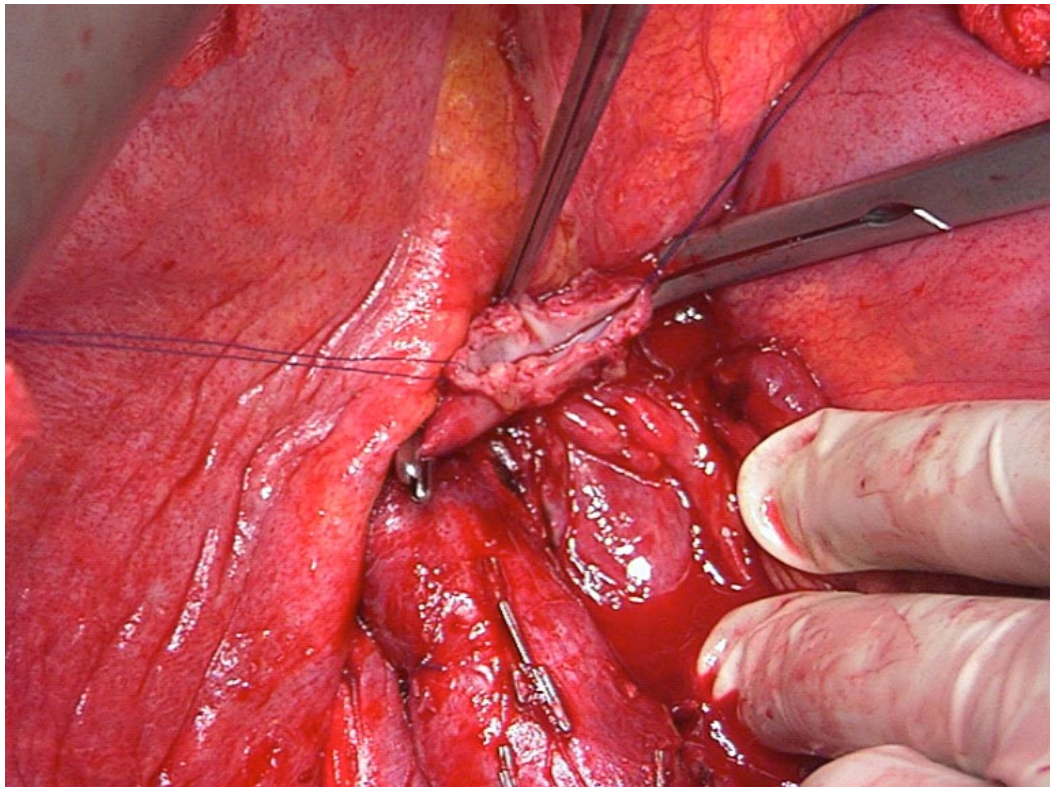
Érdemi változást és jelentős fejlődést jelentett 1980-as évek közepétől kezdődően a biopumpa alkalmazása. Ennek segítségével a műtét kezdeti szakaszában a v. iliaca és a v. axillaris rendszere között extracorporalis összeköttetést készítünk, melynek során a felső és alsó testfél vénás rendszere .(4..ábra)



4. ábra A biopumpa alkalmazása (forrás: Busuttil-Klintmalm: *Transplantation of the Liver* 1996. WB Saunders Philadelphia)

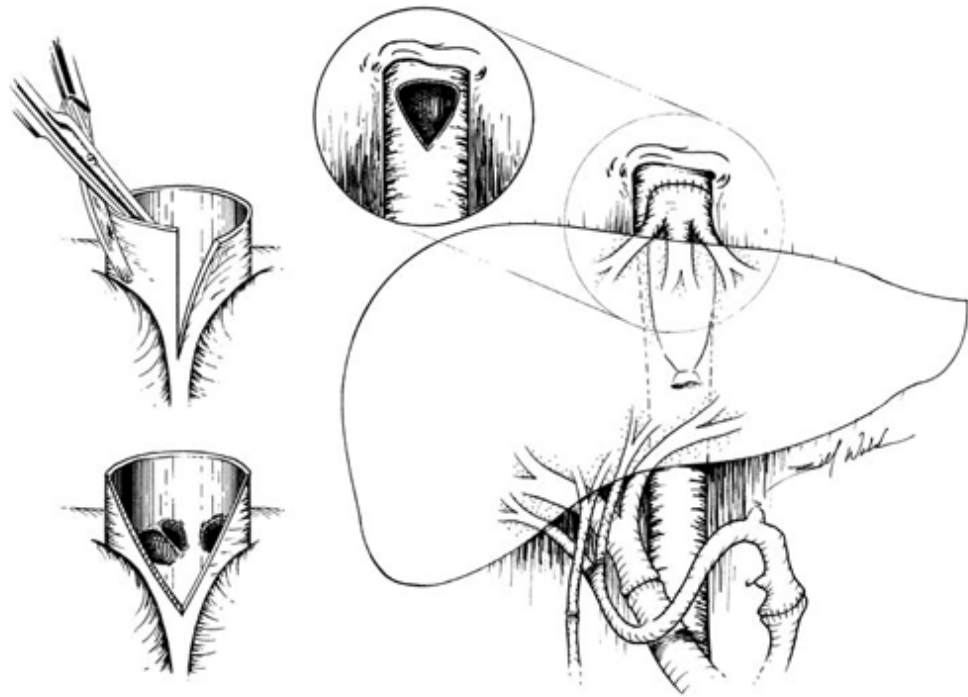
A rendszer emellett a recipiens portába vagy a véna mesenterica inferiorba vezetett kanüllel a splanchnicus rendszert is dekomprimálja, így a műtéti vérveszteség jelentős csökkenése és technikailag jelentősen könnyebb májátültetés végezhető. A by-pass könnyen elérhető 1500 ml/perces flowja mellett a cava lefogása eseménytelenül elvégezhető. Ugyancsak jelentős haszonnal jár, hogy nincs a vesékben vénás pangás. A biopumpa alkalmazásának hátrányaként a megnövekedett embólia és légembólia veszélyt, valamint a by-pass helyek utóvérzésének veszélyét említik.

Bár már 1968-ban Calne leírt egy, gyermek májátültetések során általa alkalmazott sajátos technikát (az általa adott neve: piggy back- jelentése: hátán hordoz) amely a recipiens v. cavát érintetlenül hagyja a recipiens műtét során (19), mégis ez a műtéti megoldás évtizedekre feledésbe merült. A műtét arra az alapvető sebésztechnikai felismerésre alapul, hogy a retrohepatikus cava és a máj parenchima között kis, vékony kötőszövetes réteg helyezkedik el. Amennyiben ezt a réteget sikerül megtalálni, akkor abban haladva és a kis, szegmentális v.cava ágakat egyenként ellátva a máj a v.cavaról egészen az anatómiából ismert v. hepaticák beömléséig leválasztható. Így lehetséges a máj leválasztása anélkül, hogy az a cava leszorítását igényelné. (5.ábra)



5.ábra Piggy back hepatectomia után a v.cava szabad, lefogás a bal-középső v.hepatica szájadékon (saját anyag)

A rekonstrukció során a beültetésre váró máj infrahepatikus caváját zárjuk, és a suprahepatikus graft cavat oldallagosan szájazzatjuk a recipiens cavaba.(6.ábra)



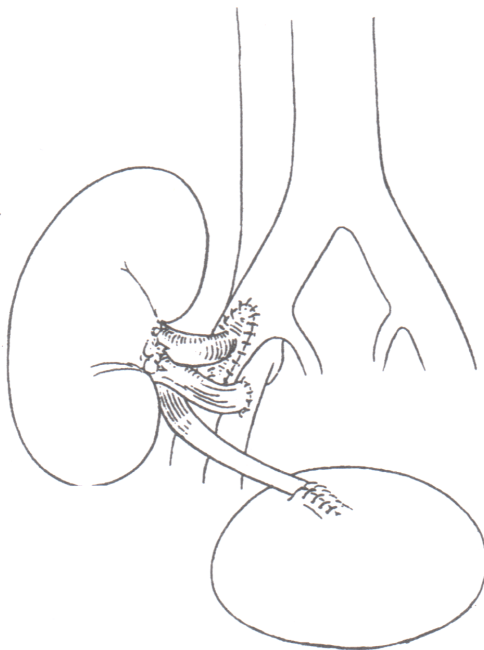
6.ábra Piggy back rekonstrukció a jobb v. hepatica elvarrásával és a középső-bal v.hepatica szájadékra készített anasztomózissal. Donor máj alsó v.cava vakon elvarrva, felső v.cava oldalagasan szájadzik a recipiens v.cavába. (forrás: billwarshart.com)

Calne eredetileg gyermekeknél leírt technikáját 1989-ben Lerut adaptálta felnőttekre (20). Az ismételt publikációt követően a technikai megoldás rendkívül népszerűvé vált, és számos módosítása történt. Az eredetileg a recipiens középső-bal v. hepatica szájadékra kidolgozott megoldás nem ritkán eredményezett cava anastomosis szűkületet és a májgraft kiáramlási pályájának szűkülete miatt grafterosodást. Ennek megelőzésére publikálta Lerut 1993-ban az oldal az oldalhoz cavo-cavalis anasztomózist (21), mely biztonságos outflowt biztosít a májgraft számára. A módszer előnye, hogy a vénás keringés a műtét egész ideje alatt intakt marad, így a műtéti vesekárosodás kialakulásának valószínűsége minimális. Összehasonlító tanulmányok alapján (22) bár a műtét ideje kismértékben növekedett, hiszen a cava preparálás időigényes, finom munkát igényel, a kevesebb, jól varrható anasztomózis a meleg ischemia csökkenését és ezáltal jobb graftműködést eredményezett. A módszer hátránya, hogy jelentősen megnagyobbodott lobus caudatus esetén nem, vagy csak aránytalanul nagy idővesztés árán végezhető el. A

piggy back technika jelentőségét nem csak az adja, hogy egy elvében új megoldás révén végezhető el a recipiens hepatectomia, hanem alkalmazásának általánossá válása alapvető feltétele az élődonoros májátültetés végzésének.

1.3.2. Vese

A vese transzplantációjának technikája évtizedek eredményein alapul. A vesét az iliacalisan ejtett bőrmetszést követően a retroperitoneumba, az iliacalis erekkel készített anasztomózisokkal transzplantáljuk. Elvileg az első transzplantáció során bármelyik oldal használható, és egy-egy intézmény saját megfontolásai és rutinja szabja meg a választandó oldalt. Az egyik megfontolás alapján mindig a jobb oldal választandó először, mert így könnyebb az iliacalis véna elérése és biztonságosabb anasztomózis készíthető. A másik elmélet szerint mindig az donorvesével ellentétes oldal választandó, azaz bal oldali donorvese esetén a jobb oldal, jobb oldali donorvese esetén a bal oldal. Ennek magyarázata az, hogy ebben az esetben az artéria hypogasticára kinking nélkül készíthető el az artériás anasztomózis. A harmadik lehetőség, hogy a donorvesével egyező oldalra történik a transzplantáció, azaz jobb oldali graftnál a jobb, bal oldali graftnál a bal oldalra. Mindenesetre e sebészeti megfontolások érdemben nem befolyásolják a túlélési eredményeket. Intézetünkben a választandó oldal – amennyiben egyéb korábbi műtéti beavatkozás nem nehezíti meg szükségtelenül az itt végzendő műtétet- a jobb oldal, függetlenül a donorvese oldalától. A graft ereinek eredése miatt ipsilateralis vese esetén a graftot fordított állásban („fejen állva”) ültetjük be, mert így biztosított a megtöretés nélküli érvarrat készítés. (7. ábra)



7.ábra Vesetranszplantáció anasztomózisai (forrás: Danovitch: Handbook of Kidney Transplantation, LWW 2001 Philadelphia)

Érdekesebb kérdés a húgyuti összeköttetés kérdése. Itt elvileg kétféle megoldás lehetséges: a hólyagba történő szájaztatás és az uretero-ureterális anasztomózis készítés. Az Egyesült Államokban és Európa túlnyomó részén a graft uréter-hólyag anasztomózist részesítik előnyben, míg döntően francia nyelvterületen – és történeti okokból Magyarországon egyedülként Intézetünkben is – az uretero-ureterális összeköttetést készítést. Gyakorlott kezekben az esetleges késői uréter szövődmények területén talán ez utóbbi több választási lehetőséget hagy, míg a korai vizeletsipoly kialakulásának esélye kisebb.

Kombinált máj vese transzplantáció esetén a két szerv transzplantációja folytatódólagosan következik. A máj átültetését követően, ha a beteg rendezett hemodinamikai paraméterekkel bír, rendezett hemosztázis mellett folytatódólagosan következik a vese transzplantációja, egy ülésben. Amennyiben a májátültetés végén a beteg hemodinamikai paraméterei csak jelentős szimptomimetikum adásával tarthatóak egyensúlyban, vagy alvadási értékei igényelnek jelentős korrekciót, általánosan elfogadott a két lépéses műtét. Ilyenkor a májátültetést követően a beteg állapotrendezés céljából intenzív osztályra kerül, és 4-6 órás kezelést követően,

második lépésben következik a vese átültetése. Ennek jelentősége, hogy a transzplantált vese stabil tenzió, és kis mértékű katekolamin expozíció mellett kerül reperfúzióra.

Bármelyik megoldást választjuk is, a kombinált átültetés nem a tanulókör műtete. Szükséges a sebész és az aneszteziológus maximális együttműködése, hiszen a műtéti terhelés mind a személyzet, mind a beteg számára nem pusztán összeadódik, hanem meghatványozódik.

1.4 Immunszupresszív kezelés

A klinikai immunszupresszió gyakorlatában a legnagyobb számban végzett veseátültetés területéről rendelkezünk a legtöbb tapasztalattal, mely a többi szervre adaptálva vonult be a klinikai gyakorlatba. Klinikánkon a máj és a kombinált szervátültetések gyakorlatában is ez a fejlődés figyelhető meg. A transzplantációk végzésének jelentős növekedését az tette lehetővé, hogy a folyamatosan javuló sebészi technika mellett az immunológiai szövődmények száma is jelentősen lecsökkent.

1.4.1 Calcineurin inhibitorok

Az immunszupresszív kezelésben érdemi ugrást a cyclosporin 1989-es általános bevezetése hozott, mely önmagában jelentősen növelte a betegtúlélést. A transzplantáció klinikai elterjedését és eredményeinek javulását a cyclosporin bevezetése tette lehetővé. A cyclosporin ciklikus endekapeptid, melyet egy talajgombából izoláltak. A cyclosporinnak igen jelentős lymphocyta proliferatio-gátló hatása van, gátolja az IL-2, IL-3, IL-4 gén transzkripciót, mely alapvetően szükséges a T- és B lymphocyta-proliferációhoz és differenciálódáshoz. Nagy előnye, hogy eközben érdemben nem befolyásolja a myelo- és erythropoesist. Legjelentősebb hátránya kifejezett nephrotoxycitasa, hypertrichosist, gingivahyperplasiát okozó mellékhatása. Mára az ugyancsak a calcineurin inhibitor csoportba tartozó tacrolimus a máj és a kombinált szervátültetés területén szerepét döntő részben átvette. 1984-ben egy talajgomba, a *Streptomyces tsukubaensis* macrolid szerkezetű izolátumával, a tacrolimusszal kezdődtek kísérletek, mely a 90-es évekre az májtranszplantáció

uralkodó immunszuppresszív szerévé vált. A Prográf néven bevezetett gyógyszer gátolja az IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, TNF és a granulocita-macrophag colonia stimuláló faktor képzését. Szintén gátolja az IL-2 és IL-7 receptorok expresszáldását. Fő hátránya diabetogen (lásd 3. számú betegünk) , nephro- és neurotoxicus mellékhatása.

Sajátos módon mindkét, a napi gyakorlatban alkalmazott calcineurin inhibitor szűk hatásspektrumú, és már e spektrum egészén belül kifejezetten nefrotoxikus hatású. Nem véletlen tehát, hogy kombinált szervátültetés esetén nemcsak az aktuális vesefunkció, hanem a meglévő funkcionális vesekapacitás is a mérlegelés tárgyát képezi az indikáció tekintetében. Klinikánkon a nemzetközi irodalommal azonos módon a 40 ml/perc kreatinin klírenszet tekintjük annak a határértéknek, mely alatt a kombinált szervátültetés indokolt.

A napi gyakorlatban alkalmazott immunszuppresszív kezelésünk során fokozott figyelmet kell fordítani arra, hogy a hideg ischémia során fokozódik az MHC antigének expressziója, ezért a rövidebb ischémias idő jobb szerv restitúciót eredményez. Ugyancsak nem elhanyagolható körülmény, hogy a transzplantáció során egy, a konzerváló oldattal és hűtéssel nyugalomba helyezett szervnek kell újra működésbe jönnie. Immunszuppresszív protokollunkban ezért a betegek az anhepatikus fázisban nagy dózisu (500 mg) intravénás szteroid kezelést kapnak, melyet lehetőleg a vesefunkció rendeződését követően egészítünk ki – nefrotoxikus mellékhatású – calcineurin inhibitorok egyikével. Jelen immunszuppresszív protokollunk alapján, mely calcineurin inhibitorokra épül, a gyógyszer adását a posztoperatív időszakban , preferáltan perorálisan a posztoperatív 1-3 napon kezdjük folyamatos gyógyszer szint monitorozás mellett. A kívánatos célértékek tacrolimus esetén 12-15 ng/ml a közvetlen posztoperatív időszakban, melyet folyamatosan csökkentünk az első fél év végére 10 ng/ ml szérum szintre.

1.4.2 Indukciós kezelés

A rendkívül sérülékeny kezdeti posztoperatív időszakban a vese megóvását szolgálja a különböző indukciós kezelések bevezetése. A jelen dolgozat keretében vizsgált időszakban az Intézetünkben végzett máj-vese transzplantációk során 3 beteg részesült indukciós terápiában. Ennek a kezelésnek a célja, hogy a szervezetben T

limfocita depléciót hozzon létre, ezáltal csökkentve a döntően T sejt eredetű, allograft okozta immunválaszt. Ezt a depléciót létrehozhatjuk poliklonális anti-T immunglobulinnal (antitimocita-glubulin: ATG, antilimfocita-glubulin: ALG) vagy monoklonális globulinnal (ortoclónalis T3 limfocita ellenes globulin: OKT3). Eseteink közül az első beteg OKT3, a következő két beteg pedig ATG indukciós kezelésben részesült. A kezelés azonban a hasznos azonnali immuszupresszív, vesekímélő hatás mellett jelentős, a műtétet és a posztoperatív időszakot érdemben befolyásoló mellékhatással is bír. A legjelentősebb ezek közül a kifejezett trombocitopéniát okozó mellékhatás. Első betegünk korrigálhatatlan alacsony trombocita számához és minden bizonnyal az ismételt reoperációkhoz vezető hasúri vérzéseikhez ez hozzájárult. Harmadik betegünk esetében az intraoperatív vérvesztés jelentős növekedéséhez vezetett az intraoperatív időszakban adott ATG, mely szinte azonnal trombocita deplécióhoz, és sebészileg igen nehezen kezelhető vérzékeny állapot kialakulásához vezetett. A későbbiek során ezt az alkalmazási protokollt kerültük.

További hátránya ezeknek az immunglobulinoknak, hogy fajidegen fehérjéből készülnek, mely későbbi alkalmazásuknak a szenzibilizálódás miatt határt szab. Az általuk kifejtett immuszupresszió mértéke nehezen mérhető, és leginkább csak a rejekció hiányából ítéltető meg a szükséges mérték elérése. Ez alól talán csak a T3 depléciót okozó OKT3 a kivétel, melynél flowcitometriával jól követhető a T3 limfocitaszám csökkenése. Hatásuk ugyanakkor nem függeszthető fel, és a túlzott immuszupresszió fertőzőes szövődmények gyakoribb kialakulásához vezet. Ismételten jelentek meg közlemények, melyek alapján a poszt-transzplantációs limfoproliferatív (PTLD) betegség előfordulása összefüggést mutat a megelőző immunglobulin indukciós kezeléssel. Intézetünk teljes májátültetett beteganyagában mindössze 5 esetben talákoztunk PTLD-vel, de ezek a betegek indukciós kezelésben nem részesültek.

Érdemi változást jelentett az indukciós kezelésben az IL-2 receptor antagonisták megjelenése. A klinikai gyakorlatba a basiliximab és a daclizumab vonult be. Ezek a monoklonális humanizált immunglobulinok nem a T limfociták ellen, hanem a rekognícióban szereplő felszíni IL-2 receptor ellenes antitestek. A transzplantáció előtt adott, majd a transzplantáció után megismételt antitesttel

elérhető az IL2 okozta kaszkád aktiválódása, és ezáltal az elhúzódó válaszreakció lehetőséget ad kimérizmus kialakulására. A korábban alkalmazott daclizumab jelenleg már nincs forgalomban, helyette az azonos hatású basiliximab nyert széleskörű alkalmazást. Kombinált szervátültetésben részesült betegeink közül a 6. betegünk részesült daclizumab kezelésben, melynek célja a minél vesekímélőbb immunszuppresszió indítás volt. Így lehetőségünk volt a 0. és a 14. napon adott daclizumab kezelés mellett calcineurin inhibitor alapú immunszuppresszióját a 2. posztoperatív napon indítani.

1.4.3 DNS szintézis gátlók

A DNS szintézis gátlók közül az azatioprin klasszikusként vonult be a transzplantáció történetébe. Alkalmazását Calne kezdte el vesetranszplantáció során, és a cyclosporin elterjedéséig a szteroidok mellett az egyedüli klinikai jelentőséget elért transzplantációs immunszuppresszív gyógyszer volt. Az azatioprinból felszabaduló 6-merkaptopurin egy purin antimetabolit, ami gátolja a purinok szintézisét elsősorban a leukocitákban. Az osztódó sejtek DNS-ébe beépülve gátolja az RNS transzkripciót. Mellékhatásként elsősorban a myelodepresszió szerepel, a fertőzésekkel szembeni fokozott érzékenység mellett. Bár Nyugat-Európában mind a mai napig nem ritka használata, Intézetünk májtranszplantációs protokolljában nem szerepel. A személyre szabott immunszuppresszió részeként 2000 óta viszont minden betegünk a szintén a csoportba tartozó mycophenolat-mofetil kezelésben részesül. Ez a korszerűbb DNS szintézis gátló a purin szintézist az inozin-monofoszfát-dehidrogenáz gátlása révén blokkolja. Az aktív szubsztát maga a mycophenolsav, mely vagy mofetil-észter, vagy nátrium só formájában került bevezetésre. Az enzim gátlása a limfociták DNS szintézisét gátolja, míg egyéb sejtek számára van elkerülő szintézis lehetőség. Előnyét az adja, hogy lényegesen kevésbé okoz myeloszuppressziót és tartós adás esetén kevésbé asszociált késői daganatos betegségekkel, mint az azatioprin. Viszonylag gyakran okoz gasztrointesztinális mellékhatást: hányást, hasmenést. Az azatioprinnal összehasonlítva csökkenti az akut kilökődési reakció előfordulását (23). Jótékony mellékhatásként a HCV recidíva előfordulását is ritkábbá teszi. Alkalmazásával lehetőségünk van a beteg számára szükséges immunszuppresszió mértékének finom beállítására, úgy, hogy az csak a kilökődést akadályozza meg, de ne szüntesse meg a fertőzésekkel szembeni védelmet.

Betegeinket a transzplantáció után a fehérvérsejt szám függvényében kezdjük el mycophenolát-mofetillel kezelni, lehetőség szerint a 2. posztoperatív napon indítva. A kezelés során napi kétszer 1g dózist alkalmazunk, melyet a myeloszuppresszió mértékének függvényében csökkentünk.

1.4.4 Szteroidok

A szteroidok transzplantáció kezdeti, kísérletes szakától alkalmazott szerek, melyeket mind a mai napig – dacára igen jelentős mellékhatásaiknak – alkalmazunk. Az első, már a 20-as évektől ismert immunszuppresszív hatású gyógyszer-csoport a glycocorticoidok csoportja volt. Az 1960-ban, Bostonban végzett vesetranszplantáció során az alkalmazott immunszuppresszív kezelés már kortizont tartalmazott, a heveny kilökődési reakció megállítására. Mára a prednizolon általános alkotórésze az immunszuppresszív kezelésnek. A szteroidok hatása az immunrendszerre összetett. Erőteljesen gátolja a limfocita T-sejt populáció specifikus antigén okozta proliferációját, valamint a limfocita-monocita interakciót. Gátolja az IL-2 gén aktivációt a T-sejteken csakúgy, mint az IL-1 és IL-6 génekét a makrofágokon. Mindezen hatások eredőjeként a szteroidok rendkívül erős immunszuppresszív hatása 1-2 órán belül érvényesül, melynek legszembetűnőbb jele a limfocita deplécio kialakulása.

Klinikánk protokollja szerint a betegek a műtét anhepatikus fázisában citotoxicus dózisú, 500 mg metilprednizolont kapnak, melyet a posztoperatív időszakban dózisfelezéssel csökkentünk napi 30 mg perorális prednizolonra. Ezt a dózist betegeink a posztoperatív 30. napig kapják, majd fél éves időszak alatt a szteroidot az elérhető legalacsonyabb szintre, a teljes elhagyásra próbáljuk lecsökkenteni. Ez általában sikeres azoknál a betegeknél, akiknél a májbetegség nem immunológiai eredetű. Az immunológiai eredetű megbetegedések esetén ismételten találkoztunk azzal a jelenséggel, hogy a betegek minimális mennyiségű (napi 5 mg) szteroidot igényelnek, mert ennek elhagyása kilökődési reakciót vált ki.

1.5 Rejekció

Szerv és szövetátültetések esetén az alkalmazott immunszuppresszió célja a kilökődési reakció megelőzése. Ezt a célt májátültetés esetén még a napjainkban alkalmazott, korszerű kombinált immunszuppresszió esetén is csak mintegy 20-30 %-ban sikerül maradéktalanul elérni. Ennek ellenére mégis jó rövid és hosszú távú beteg és graft túlélés érhető el, mert a kilökődési reakció másként, néha magától gyógyulóan zajlik le, eltérően a szív és vese átültetésnél tapasztalt rejekciótól. A folyamat során aktiválódnak a T3 és T4 limfociták, melyek a beültetett szerv MHC antigénjei ellen irányulnak. Az aktivációs folyamatban az IL-2 kulcsfontosságú citokin. A transzplantációs immunreakció megindulásakor számos aktivációs receptor (IL-2r ,TNF α IFN) expressziójának fokozódása és citokin felszabadulás vezet a kilökődési reakció jellemző klinikai tüneteire.

Hiperakut kilökődési reakció esetén a szerv revaszkularizációját követő néhány percben kialakul a preformált, keringő antitestek kötődése az erek és epeutak endoteljéhez. Ez a mechanizmus magyarázhatja a műtétet követő néhány órában jelentkező, és sebészeti technikai hibával nem magyarázható porta és artéria hepatica trombózis kialakulását. Szerencsére e kép meglehetősen ritkán fordul elő, és megjelenése összefüggést mutat a pozitív keresztreakcióval. Ugyanakkor lényegesen ritkábban látjuk ezt a képet, mint ahányszor a pozitív cross-match reakció előfordul. Szintén leírták a hiperakut kilökődési reakció és a PNF (primary non-function : be nem induló graftműködés) közötti kapcsolatot is.

Akut kilökődési reakció a transzplantációt közvetlenül követő néhány napban ritka, de menetrendszerűen fordul elő a 7.-10. posztoperatív nap között. Fizikális tünetei közül figyelemfelhívó jel lehet a korábban hiányzó ascites megjelenése vagy jelentős növekedése, hőemelkedés, ritkábban láz jelentkezése. A betegek típusosan indokolatlan feszültség érzésről panaszkodnak, mely gyakran végtag és ízületi fájdalmakkal , hasi diszkomfort érzéssel jár együtt. Laboratóriumi paraméterek közül jellemző a rapid bilirubin növekedés, együtt az emelkedő transzamináz értékekkel. Gyakran találkozunk a perifériás vérben leukocitózissal, eozinofília megjelenésével. Kevésbé emelkednek az alkalikus foszfatáz és a gammaGT enzimek. Ultrahang vizsgálat során ödémássá vált májat észlelhetünk emelkedő artériás vaszkuláris rezisztencia és változó- a korábbi trifázisosból bi- vagy monofázissá váló- vena

hepatica keringés mellett. Biztos diagnózis azonban csak májbiopsziával állítható fel. Ennek során a

1. portális traktus infiltrációja észlelhető monocitákkal illetve aktivált limfocitákkal, eozinofil sejtekkel,
2. szubendoteliális gyulladás jelei a portális és/vagy terminális hepatica vénákban valamint
3. epeúti gyulladásos infiltráció és károsodás alakul ki.

A fenti három kritérium különböző mértékű előfordulása szabja meg a kilökődési reakció súlyossági fokát.

A vesében az akut kilökődés oliguria, láz, rossz közérzet képében nyilvánul meg. A szövettani vizsgálat során intersticiális ödéma észlelhető mononuklearis sejtes infiltrációval, fokális nekrosis kialakulása reaktív neutrofil granulocita infiltrációval és eozinofil sejtek megjelenésével. Amennyiben az akut rejekció humorális dominancia formájában történik – mely szerencsére lényegesen ritkább- intimális és transzmurális arteritisz, pánvaszkulitisz, trombózis képe észlelhető obliteratív intima léziók és intersticiális vérzés kialakulása mellett.

Kialakulását számos donor és recipiens faktor befolyásolhatja: 10 évnél fiatalabb donor illetve recipiens kor, autoimmun alapbetegség a recipiensben, vagy posztoperatív CMV fertőzés kialakulása az akut rejekció előfordulását fokozza. Úgy tűnik, hogy 50 év feletti donorból származó szervek esetén, illetve IgA nefropátia esetén a transzplantált vesék kevésbé rejektálnak.

A krónikus kilökődési reakció nem időbeni behatárolódást jelent, hanem egy típusos szövettani képet, mely az elégtelen immunszuppresszió miatt alakul ki, és a késői graft vesztés leggyakoribb oka. Kialakulhat akár 3 héttel a transzplantáció után is, bár jelentkezése ilyenkor meglehetősen ritka, jellemzően a 3. posztoperatív hónaptól találkozhatunk vele.

Típusos fizikális jele nincs, a betegek rossz közérzetre panaszkodnak, láz vagy hőemelkedés előfordulása nem jellemző. Labor paraméterek közül kiemelendő a lassan de folyamatosan emelkedő bilirubin érték, domináló alkalikus foszfatáz és gammaGT emelkedés mellett. Fontos, hogy ultrahang vizsgálatral vaszkuláris eredetet a fenti eltérések hátterében igazolni nem lehet. A krónikus rejekció véleményezése egyértelműen csak májbiopszia birtokában lehetséges. Ennek során obliteratív vaszkulopatia és az epeutak progresszív degenerálódása és eltűnése észlelhető. Ez utóbbi az ún. vanishing bile duct (eltűnő epeút) szindróma, mely az irodalomban a

krónikus rejekció szinonimájaként szerepel – bár ez előfordulhat súlyos akut rejekció részjelenségeként is.

1.5.1 A rejekció kezelése

Az akut rejekció kezelésében elengedhetetlen a kezelés minél gyorsabb elkezdése a progrediáló szervkárosodás megelőzésére. Biopsziával igazolt enyhe rejekció esetén elegendő lehet az immunszuppresszió fokozása az alkalmazott bázisszer (cyclosporin/tacrolimus) vérszintjének emelésével, vagy a calcineurin antagonistá cseréje - típusosan a cyclosporinra beállított beteg konverziója tacrolimusra, vagy ritkábban fordítva. Közepes és súlyos fokú kilökődési reakciónál azonban a választandó lépés a szteroid shot kezelés, mely általánosan három egymás utáni napon alkalmazott 500 - 1000 mg metil- prednizolon iv adásából áll. A kezelés megkezdését követően órákon belül észlelhető a periférián limfocita deplécia kialakulása és az esetek túlnyomó többségében ezzel párhuzamosan a laboratóriumi paraméterek javulása majd normalizálódása. Csak mintegy 5 százalékban észlelünk a kezelés ellenére romló értékeket, mely a szteroid rezisztens rejekció kialakulását jelenti. Szükségesnek tartjuk ilyen esetben ismételt májbiopszia végzését és a rejekció előrehaladásának hisztológiai véleményezését. Amennyiben a progresszió igazolt, a következő lépés mono vagy poliklonális antilimfocita szérum alkalmazása (immunoterapia), mely a lehetséges szövődmények (anafilaxia, szepszis, pulmonalis ödéma) miatt fokozott elővigyázatosságot igényel.

Az akut rejekció immunoterápiája során más fajokban kialakított anti-humán T limfocita ellenes antitesteket használunk, mivel e sejtek játszanak döntő szerepet az akut kilökődési reakció mechanizmusában. Rendszerint 10-14 napig alkalmazunk ATG (anti-timocita globulin) vagy ALG (anti-limfocita globulin) vagy OKT3 (anti T3 antitest) készítményt, mely az aktivált vagy érett, T3 receptorral rendelkező limfocitákat blokkolja. A kezelés folytatása fokozott laboratóriumi felügyeletet is igényel, és a CD3+ sejtek számának 25 sejt/mm^3 csökkentéséig folytatandó, mert az ennél kisebb értékeknél exponenciálisan nő a szepszis veszélye. A fenti kezelés mellett a szteroid rezisztens rejekciók 90 százaléka gyógyul. Elenyésző számban fordul elő tovább haladó kilökődési reakció, amikor utolsó, elkeseredett lépésként a progresszív szervkárosodás miatt a már csak a retranszplantáció marad.

A krónikus, duktopeniához vezető rejekciónak legjobb kezelése a megelőzés. Fontos, hogy a korai szövettani igazolást követően a krónikus immunszuppresszió fokozásával a progressziót csökkentjük. Ez magában foglalja a szteroidok protokoll szerinti posztoperatív 6 hónapra való megszüntetésének elhagyását és ismételt perorális szteroid adását, illetve a korábban csökkentett calcineurin antagonisták vérszintjének ismételt emelését. A kialakult epeútvesztő szindróma gyógyszeresen érdemben nem kezelhető, az alkalmazott protokollok a az indokoltá váló retranszplantációt posztponálják.

2. CÉLKITŰZÉSEK

Jelen doktori értekezés célja, hogy ismertesse a hazai kombinált máj vese transzplantáció helyzetét, elemezze azokat a tényezőket, melyek hatással vannak a beteg túlélésre. Az értekezés során azt vizsgáltam, hogy jelenlegi ellátási gyakorlatunk, mennyiben felel meg a napjainkban alkalmazott transzplantációs metodikának.

1. Van-e különbség az általunk alkalmazott betegkiválasztás és indikációs terület és a nemzetközi trendek között?
2. Van-e a különbség az általunk alkalmazott műtéti technika és ellátás és az irodalomból megismert technika között?
3. Milyen hatással bírt az indikációs terület sürgősségi besorolása a jelenlegi, általánosan alkalmazott MELD rendszerben?
4. Milyen preoperatív paraméterek befolyásolhatják a kombinált máj-vese transzplantációra kerülő beteg túlélését?
5. Rendelkezik-e protektív hatással a kombinált szervátültetés a szoliter transzplantációhoz képest a kilökődéssel reakcióval szemben?
6. Mi a jelentősége a posztoperatív időszakban néhány betegben észlelt humorális immunválasznak?
7. Milyen dinamikája van az intraoperatív citokin felszabadulásnak, csökkenthető-e ennek mértéke protektív céllal?

3. MÓDSZEREK

A célkitűzésben megfogalmazott kérdések megválaszolásához négy, különböző módszertant igénylő vizsgálatot végeztem, melyek a következőkben kerülnek ismertetésre.

3.1 Kombinált máj-vese transzplantációs protokoll

A Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinikáján 1995. január 1 és 2008. június 30 közötti időszakban 372 májátültetés történt. Törvényszerű volt, hogy ez alatt a közel 13 év alatt sor kerül kombinált máj-vese transzplantációra. Minden új központ indulásakor óhatatlanul időbe és gyakorlat megszerzésébe telik, míg az optimális eredményt elérni sikerül. A kombinált szervátültetés bevonulása a hazai gyakorlatba rendkívüli előrelépést jelentett. Az 1999-ben történt első CLKT-t követően a 21. posztoperatív napon betegünket elvesztettük. Egyértelmű volt, hogy a sikertelenség nem lehet indoka a program feladásának, hiszen várható volt a következőkben is kombinált szervátültetési igény jelentkezése.

Az első CLKT esetet követően irodalomkutatást végeztünk és azt elemezve kidolgoztuk saját CLKT protokollunkat. A tapasztalatokat kiértékelve jelentős változásokat hajtottunk végre. Ezek célja egyértelműen a minél biztonságosabb műtéti körülmények biztosítása volt.

3.2 MELD pontszám a kombinált máj-vese transzplantációban

2002-ben a májátültetési allokációban bevezetésre került a MELD rendszer, mely drámai változásokat hozott mind az elvégzett CLKT számban, mind a túlélést illetően (16). A Mayo Klinikán kidolgozott MELD (Model for End Stage Liver Disease) model nagyszámú májátültetés elemzésén alapul, és regressziós analízis eredményeként határozza meg azokat a paramétereket, melyek figyelembevételével meghatározható az a betegcsoport, aki a legtöbbet profitálja egy májátültetésből. A modell a szérum kreatinint, a bilirubint és az INR értéket veszi figyelembe, de súlyozottan szerepelnek benne az egyes értékek (8.ábra). Ennek alapján már a

transzplantáció kockázatának vállalására és a transzplantált posztoperatív túlélésére vonatkozóan jó korreláció állítható fel.

$$\text{MELD pont} = 10 \{0.957 \ln(\text{Scr}) + 0.378 \ln(\text{Tbil}) + 1.12 \ln(\text{INR}) + 0.643\}$$

Ahol Scr a szerum kreatinin értéke mg/ dl , Tbil az összbilirubin mg/ dl értékben megadva. Ha a beteg dializált a számítás idején, a rendszer 4 mg/dl kreatinin értékkel számol. A maximális MELD érték 40 pont.

8.ábra MELD pontrendszer és számítása

Az adott beteghez tartozó adott időpontbeli értékek érvényességi ideje:

Pontszám	Érvényes	Labor paraméter kora
≥ 25	7 nap	<48 óra
24 - 19	30 nap	<7 nap

18 - 11	90 nap	<14 nap
≤ 10	1 év	<30 nap

A pontszám alkalmazásával az állíthatjuk, hogy legnagyobb eséllyel a 11 és 24 közötti pontszámú betegek profitálnak májátültetésből, míg a 10 pont alattiak számára az OLTx túl korai, a 24 pont fölöttiek számára fokozott kockázatú a májtranszplantáció. Az Egyesült Államokban tapasztalt kombinált máj-vese transzplantációs szám emelkedés, és a meglepő túlélési eredmény csökkenés, valamint az ezirányú európai hiánya adatok adta az gondolatot az európai helyzet megismerésére. Az európai májtranszplantációs adatokat az Európai Májtranszplantációs Regiszter (ELTR) tartalmazza, melyhez önkéntesen csatlakozott valamennyi központ évente jelenti az elvégzett májátültetéseket, az alkalmazott immunszuppressziót illetve a transzplantáció főbb adatait. Magyarország 1995-től, a májtranszplantációs program kezdetétől tagja a regiszternek.

Munkám során internet alapú kérdőíves adatgyűjtést végeztem, melyet mint kutatási témát az Európai Szervátültetési Társaság jóváhagyott. Ennek részeként:

1. Kidolgoztam egy internet alapú, biztonságos kapcsolaton, biztonsági szerveren működő számítógépes programot, melybe az egyes centrumok a CLKT-n átesett betegek főbb adatait felvihetik.
2. Az ELTR-től kapott lista alapján megkerestem levélben valamennyi centrumot, ahol 1984 és 2007 dec. 31 között kombinált máj-vese transzplantáció történt. A program ismertetése mellett önkéntes együttműködést kértem valamennyi központtól.
3. A kapott adatokat feldolgoztam mind a betegtúlélés, mind a transzplantációhoz vezető indikáció, az alkalmazott immunszuppresszió illetve

a vese és májgraft és beteg túlélés alapján. Ugyancsak elvégeztem a túlélési adatok időbeli változásának vizsgálatát.

Ugyancsak elemeztem a jelenleg elérhető legnagyobb adatbázisok (UNOS , ISHLT) releváns adatait, majd összehasonlítottam az európai eredményekkel. A statisztikai számítások IBM SPSS 19 statisztikai programcsomag (IBM Corporation, Route 100 Somers, NY 10589 , USA) alkalmazásával készültek.

3.3 Immun-mediált hemolízisek szervtranszplantációkban

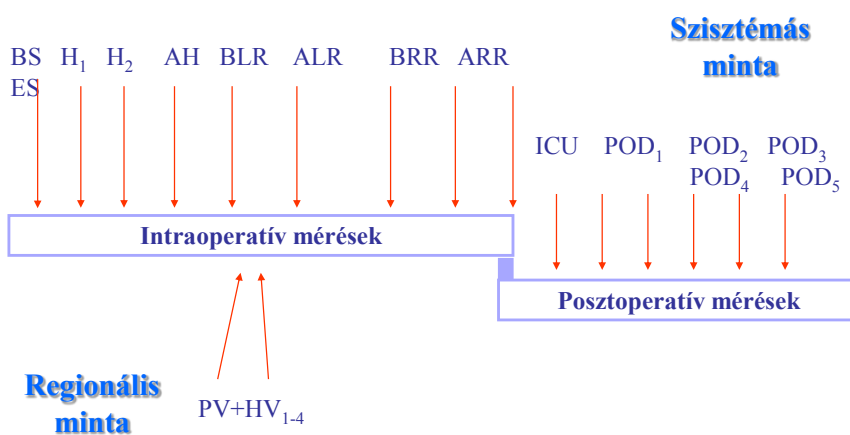
A transzplantáció után megjelenő antitestek előfordulását, specifikitását, eredetét és hatását a program első 8 évében végzett 150 májtranszplantált betegünkön vizsgáltuk. Ez a betegcsoport jól reprezentálja a késői típusú hemolitikus transzfúziós szövődmények és a PLS előfordulását. Az eredményeinkről a TTS 2004-es bécsi kongresszusán elhangzott előadásban számoltunk be (24). Ismereteink szerint ez volt az első beszámoló kombinált máj-vese transzplantáció során igazolt PLS-ről.

Betegeinknél a transzplantáció előtti immunhematológiai kivizsgálás a protokoll szerint történt (ABO RhD, Rh fenotípus, Kell antigén meghatározás, az alloimmunizáció felmérésére teljes körű irreguláris antitest vizsgálat). Amennyiben a várólistán töltött időszak alatt transzfúzió történt, ezt követően 2 héttel a vizsgálatokat megismételtük. A transzplantáció előtt minden esetben megtörténtek a kötelező pretranszfúziós kompatibilitási vizsgálatok (ABO, RhD, ellenanyagszűrés kétlépcsős papain és LISS-indirekt antiglobulin teszt, direkt antoglobulin tesztel kiegészítve). A transzplantáció előtt antitestet termelő betegeket kizártuk a vizsgálatokból.

A műtét utáni időszakban a fokozott transzfúzió igényű betegeknél végeztük el az antitest szűrést, amennyiben az anémizálódás, retikulocitózis hátterében a vérzés kizárható volt. Észlelt antitest termelés esetén a kialakult antitest titert hetente kontrolláltuk.

3.4 Transzplantáció intraoperatív immunológiája

A 2. és 3. számú CLKT-n átesett betegünk esetén többszörös mintavétellel figyeltük a pre-, intra- és posztoperatív 5 napban észlelhető gyulladásos paraméterek (PCT, CRP) és citokin (TNF α és IL-6) változásokat. Betegeinknél nem észleltünk korai nagy sebészi szövödmény (artériás vagy vénás keringészavar, máj vagy vese funkció zavar) kialakulását a posztoperatív időszakban.(25) Ugyancsak nem volt betegeinknek a vizsgált időszakban fertőzőeses szövödményre utaló klinikai tünete. Mintavételi sémánkat a 11. ábra mutatja. A máj reperfúzióját a betegeinknél saját 400 ml vérrel végeztük, a véna hepaticákból a kifolyó reperfúziós vérből száz milliliterenként vettünk mintát.(9.ábra)



Rövidítések: *szintémás minta* – bemetszés(BS), hepatektómia (H₁-H₂), anhepatikus fázis (AH), 5 perccel máj reperfúzió előtt (BLR), máj reperfúzió után (ALR), vese reperfúzió előtt (BRR), vese reperfúzió után (ARR), bőrzárás (ES), intenzív osztályra érkezés (ICU), posztoperatív napok (POD₁-POD₅); *regionális minta*: portális véna reperfúzió előtt (PV), véna hepatica reperfúzió (HV₁-HV₄)

9. ábra Mintavételi pontok

4. EREDMÉNYEK

4.1 Kombinált szervátültetésen átesett betegek - eredmények

1. beteg

A 47 éves férfibeteg anamnézisében 1993-ban nefrózis miatt cyclophosphamid kezelés, majd 1994-ben biopsziával igazolt membranoproliferatív glomerulopatia szerepel. Ikterusz és emelkedett transzamináz értékek miatt végzett vizsgálatok során előbb szerológiai, majd PCR vizsgálattal hepatitis C pozitívitas igazolódott. 1994-ben 15 hónapig, majd 1996-ban 10 hónapig kapott interferon- α 2bkezelést (3x3 millió E/hét, illetve 3x5-2,5 millió E hét) monoterápiaként. A kialakult membranoproliferatív nefropátia miatt veseműködése beszűkült, predialízis állapotába került.

Klinikánkon a belgyógyászati kezelés lehetőségeinek kimerülését követően, kombinált máj és vesetranszplantáció elbírálása céljából jelentkezett 1999 októberében. Tekintettel a szövettanilag igazolt primer vesebetegsége, a kivizsgálás kezdetén mért 38 ml/perc endogén creatinin clearance és a vascularisan, parenchymásan dekompenzált májműködésre a kombinált szervátültetést indokoltnak tartottuk. Transzplantációt megelőző kivizsgálását a DEOEC I. sz. Belgyógyászati Klinikájával közösen végeztük. A protokoll szerinti vizsgálatok során CHILD B stádiumú májcirrhosis igazolódott, ren arcuatus, III-IV.foku nyelőcső-visszeresség és a máj anatómiailag variációs (V.tipusú) artériás vérellátása. A portális hipertenzió csökkentése céljából, tekintettel a kifejezett nyelőcső visszerességre, Debrecenben TIPS beültetése történt, jó effektussal. A portocavalis shunt beültetése után 5 alkalommal történt kórházi felvétele encefalopátia miatt. Tekintettel progrediáló végstádiumú májbetegsége, valamint a predialízis állapotához vezető krónikus vesebetegsége, 2000 júniusában kombinált szervátültetési tervvel várólistára helyeztük. 2000. október 18-án multiorgan szervdonáció recipienseként behívtuk, és aktuálisan műtetre alkalmasnak találtuk. A donor és recipiens savója közötti negatív keresztpróba után kombinált szervátültetés mellett döntöttünk.

Az átültetést negatív keresztpróbát követően ABO kompatibilis és méretben identikus donorból végeztük, a máj esetében piggy back technikát

alkalmaztunk. A májátültetést követően a műtétet a vese transzplantációjával folytattuk tovább. A beteg a műtét alatt CVVH kezelést kapott, ezért a májátültetés befejezése után nem volt szükség vesepótló kezelés céljából a műtét megszakítására. A veseátültetést standard technika szerint végeztük a jobb fossa iliaca, oldallagos éranasztomosissal és Leadbetter-Politano szerint végzett neocisztostomiával. A teljes (máj + vese) hideg ischaemiás idő 612 perc, a műtét ideje 10 óra 15 perc volt, az intraoperatív transzfúziós igény 16 E választott vér és 1376 ml CellSaver által visszaadott sajátvér volt. Immunszuppressziójában ATG indukciót alkalmaztunk. A máj és veseműködés a posztoperatív időszakban azonnal indult. Cyclosporin, mycophenolat-mophetil és szteroid alapú immunszuppresszió mellett panaszmentesen bocsátottuk el a 25. posztoperatív napon. A posztoperatív HLA tipizálás során 2 AB antigén egyezés igazolódott. Az ambuláns kontrollok során de novo inzulindependens diabetes mellitus kialakulását észleltük, illetve egy alkalommal orrmelléküreg gyulladás miatt antibiotikus és lokális fül-orr-gégészeti kezelésben részesült. Hipertóniája gyógyszeres kezelés mellett egyensúlyban volt. A Rendszeres osteodensitometriai kontrollok során osteoporosis kialakulását nem észleltük. 6 hónapos rutin ellenőrző vizsgálatok során UH-Dopplert, CT-t és májbiopsziát végeztünk. Ennek során mind a beültetett máj, mind a vese jó keringést mutatott, vese és májfunkciós paraméterei a normális értékeken belül voltak. A májbiopszia szövettani lelete kilökődésre, hepatitis C reaktivációra utaló jelet és fibrosist sem igazolt (Knodell score 0/18, fibrosis index 0/6), a májstruktúra megőrzött volt. Szteroidját az általunk alkalmazott immunszuppresszív protokoll szerint leépítettük az első év végére. Az egyéves kontrollvizsgálatok kórosat nem igazoltak, a máj szövettani vizsgálata a hepatitis mérsékelt reaktivációját mutatta (Knodell 2/18), fibrosis nem igazolódott. A beteg 11 évvel a kombinált szervátültetést követően él, teljes munkaidőben dolgozik.

2. beteg

56 éves férfibeteg anamnézisében 1983-ban hematuria, albuminuria miatti vizsgálatok szerepelnek. 1991-ben diagnosztizálták köszvényét, mely miatt tartós gyógyszeres kezelésben részesült. A beteg ezt követően évekig orvosánál nem jelentkezett, rendszeresen fogyasztott alkoholt. Ismételt kontroll vizsgálatára 1996-ban került sor, amikor progresszíven romló vesefunkciós értékei miatt nefrologiai

gondozásba vétele történt. Ennek során észlelték alkoholos eredetű cirrhózisát. A beteg 2000-től kezdődően absztinensé vált, szociális háttére rendezett volt. Emelkedő albuminuriája miatt 2001-ben vesebiopsziája történt, mely IgA és C3 glomeruláris depozítumokat igazolt és betegségét Berger-féle nefropátiának véleményezte. A beállított gyógyszeres kezelés ellenére általános állapota folyamatosan romlott, 2002-ben ismételten encefalopatia miatt igényelt hospitalizációt.

Protokoll szerinti kivizsgálást követően kombinált máj-vese transzplantációs javallattal városlistára helyeztük, és 2002. június 7.-én méretben azonos, vércsoportban kompatibilis donorból származó szervekkel transzplantációját végeztük negatív keresztpróbát követően. A műtét során a 0 pozitív, CMV pozitív donorból származó májat biopumpa alkalmazásával ültettük át az A pozitív, CMV pozitív vércsoportú recipiensbe, majd a műtétet standard veseátültetéssel folytattuk CVVH védelemben. A posztoperatív HLA tipizálás során 1 AB egyezés igazolódott. Mind a máj, mind a veseműködése azonnal indult. A műtéti vérigény 18 E vörösvértest koncentrátum volt. A teljes műtéti idő 800 perc, a máj hideg ischémiás ideje 392 perc, a veséjé 524 perc volt. Immunszuppresszív kezelése a műtétet követően 6 napig adott ATG immunszuppresszió mellett a 4. naptól bevezetett tacrolimus és mycophenolat-mofetil mellett adott szteroidból állt. A sebészi szempontból eseménytelen posztoperatív időszak 2 hétben emelkedő szérumbilirubin szint mellett anémizálódását észleltük, melynek háttérében passenger limfocita szindrómát (PLS) észleltünk. Fenntartott immunszuppresszió mellett ez beavatkozást 2 E vértranszfúzió után nem igényelt és spontán rendeződött. Ápolásának 28. napján jó máj és vesefunkciós értékek mellett, szteroid, tacrolimus, mycophenolat-mofetil immunszuppresszió mellett emittáltuk. A szteroid mellett kialakult II típusú diabeteze napi 180 g szénhidrát és 2x1 tbl Glucobay mellett egyensúlyban volt.

A rendszeres kontrollok során PLS-e spontán rendeződött. 2 évvel később májenzim emelkedést és ultrahang vizsgálat során intrahepatikus epeút tágulatot észleltünk, melynek háttérében choledocholithiasis, illetve az epeúti anasztomózis szűkülete igazolódott. Felvételét követően választott időben műtétet végeztünk, melynek során az epeúti elvezetést Roux kaccsal oldottuk meg. Betegünk azóta panaszmentes, teljes mértékben rehabilitált, dolgozik.

3. beteg

11 éves fiúgyermek anamnézisében 7 hónapos korától kezdődően ismételt pyelonephritisek szerepeltek, mely miatt tartós gondozás alatt állt. Folyamatosan romló vesefunkciós értékei miatt 3 éves korában vesebiopszia történt, mely szekunder glomerulosclerosist igazolt. 5 éves korában májenzim érték emelkedést észleltek, melynek okaként előrehaladott májfibrozis igazolódott. 10 éves korában jelentős portális hipertenziója alakult ki következményes ascites képződéssel és hematemézissel. Portális hipertenziós szövödményei miatt TIPS implantációra került sor, majd a TIPS beültetést követően észlelt sztent elmozdulás miatt az előző sztentbe újabb behelyezés történt („TIPS a TIPS-ben”). A gyermeket kombinált szervátültetési javallattal várólistára helyeztük. Ambuláns kontroll során végzett mellkas RTG vizsgálaton észleltük, hogy ez utóbbi, második TIPS elmozdult, és a tricuspidális billentyűbe impaktálódott. Bár ez érdemi keringési instabilitást és tricuspidális inszufficienciát nem okozott, mégis a kombinált szervátültetés relatív kontraindikációját képezte, és felmerült a gyermek várólistáról történő levétele. Bár az irodalomban fordult már elő hasonló eset, ismételt nemzetközi konzíliumok sem tudtak biztos továbblépési utat javasolni, ezért tekintettel a korábbi 3 sikeres CLKT-ra a gyermek várólistán maradt.

1 hónappal később a 0 pozitív, CMV negatív recipiensnél méretben azonos, 0 pozitív, CMV pozitív donorból származó szervekkel a negatív keresztpróba után a szimultán máj és veseátültetést elvégeztük. A posztoperatív HLA tipizálás során 1 AB egyezés igazolódott. A májátültetés standard technikával történt, biopumpa alkalmazása nélkül, folyamatos CVVH mellett. A teljes műtéti idő 690 perc, a máj hideg ischémiás ideje 583, a vese hideg ischémiás ideje 820 perc volt, a teljes műtéti vérigény 5 E. Mind a máj, mind a veseműködés azonnal indult, a gyermek 6 órával a műtétet követően extubálhatóvá vált. Indukciós kezelésben nem részesült, cyclosporin-szteroid immunszuppresszióját indítottuk.

A 14 posztoperatív napon szteroid, cyclosporin alapú immunszuppresszió mellett, jó máj és vesefunkciós értékekkel emittáltuk. CMV protokoll szerinti profilaxisa hiperimmun humán globulinból és perorális acyclovírből állt.

Jelenleg a gyermek szakközépiskolai tanuló, megfelelő eredménnyel. Teljes mértékben rehabilitált, állandó kontrollunk alatt áll.

4. beteg

44 éves férfibeteg anamnézisében 2002 óta ismert alkoholos cirrhózis szerepel. 2004 óta absztinens. Először Intézetünkben 2005-ben jelentkezik májtranszplantációs elbírálás céljából. A kivizsgálás során derül ki jelentősen beszűkült vesefunkciója, mely miatt végzett vesebiopszia szekunder IgA nefropatiát véleményezett. Ismételten jelentkező, belgyógyászati kezelésre rezisztens ascitesz miatt 2006-ban TIPS implantációja történt, melyet követően encephalopathiás shubjai gyakoribbá váltak. Jobb oldali kizárt inguinalis sérv miatt 2006-ban vitális indikációval hasfali rekonstrukcióban részesült, melyet követően ismételt HD kezelést igényelt. Ezt követően vesefunkciós értékei $200\mu\text{mol/l}$ szérum kreatinin és 15mmol/l szérum CN értéken stagnáltak. Igen jelenős fehérje megszorítás ellenére encephalopathiája gyakorlatilag folyamatossá vált, intellektusa leépült, bírósági határozattal gondnokság alá helyezték. Transzplantációs javallatát a vesebiopszia eredményére tekintettel kombinált máj-vese transzplantációs javallatra változtattuk.

2007. december 3.-án a 0 pozitív CMV pozitív recipiens kombinált szervátültetését 0 pozitív, CMV pozitív donorból származó szervekkel végeztük el negatív keresztpróba után. A posztoperatív HLA tipizálás 2 AB 1 DR egyezést igazolt. A májátültetés piggy back technikával, a veseátültetés standard technikával történt, folyamatos CVVH kezelés mellett. A műtéti vérigény 25E vörösvérsejt koncentrárum volt. Indukciós kezelésben nem részesült, tacrolimus, mycophenolat-mofetil alapú immunszuppresszióját a műtét után indítottuk. A műtét utáni időszakban mindkét beültetett szerv működése azonnal indult. Encephalopathiája azonnal javult, tudata tisztává vált. A posztoperatív 8. napon akut kilökődési reakció klinikai tünetei miatt szteroid shot kezelésben részesültek, melyet követően átmenetileg emelkedő májenzim értékei normalizálódtak. 33. posztoperatív napon normál tartományba eső máj és vesefunkciós értékek mellett tiszta tudattal, egyértelműen javuló intellektus mellett otthonába bocsátottuk. Jelenleg általános állapota jó. Tekintettel krónikusan csökkent intellektusára, feleségének gondnoksága alatt áll, családja körében él.

5. beteg

58 éves férfibeteg anamnézisében 2002 óta mellékleletként kiderült vesebetegség szerepel, mely progrediáló vesefunkció romlást okozott. 2002 óta reguláris HD kezelésben részesült. 2003-ban csípőprotézis implantációja történt. 2003 óta ismert alkoholos májbetegsége, mely kifejezett portális hipertenzió kialakulásához vezetett. 2006 óta absztinens. Kombinált szervátültetési javallattal került várólistára 2007-ben.

2008.június 11.-én méretben és vércsoportban azonos CMV pozitív szervek átültetését végeztük negatív keresztpróbát követően. A későbbi HLA tipizálás 1 AB egyezést igazolt. A máj átültetését standard technika szerint végeztük biopumpa alkalmazása nélkül, folyamatos CVVH védelemben. Intraoperatív vérigénye 11 E vörösvérsejt koncentrátum volt. Indukciós kezelésben nem részesült, tacrolimus-mycophenolat mofetil alapú immunszuppresszióját perorálisan végeztük leépítő dózisú szteroid alkalmazása mellett. A máj működése azonnal indult, a vese azonban néhány óra megfelelő diurézis után leállt, ezért ismételt CVVH majd HD kezelést igényelt. Mindkét szerv keringése jó volt az elvégzett Doppler ultrahang kontrollok szerint. A jó májműködés mellett kialakult anuria miatt vesebiopsziát végeztünk, mely akut tubuláris nekrozist véleményezett jó regenerációs hajlammal. A 3. posztoperatív hétre diurézise megindult, poliuriássá vált, HD elhagyható volt. A posztoperatív időszak egésze alatt respirátor kezelést igényelt, és csak ideiglenesen volt extubálható, melynek hátterében valószínűleg kialakult porto-pulmonális szindrómája állt. Tekintettel az ismételt reintubációkra mini traheosztomát készítettünk, melyen át tartós gépi lélegeztetést igényelt tiszta tudattal. Máj és vesefunkciós értékei a normál tartományon belül voltak. Tartós intenzív osztályos kezelést követően lassan rehabilitálhatóvá vált, és jó általános állapotban emittáltuk Intézetünkéből.

6. beteg

17 éves leány anamnézisében csecsemőkorától észlelt progresszív májenzim emelkedés, és romló vesefunkciói hátterében ARPCV igazolódott. Vesefunkciója

jelentős mértékben beszűkült, ezért 2008. januártól CAPD kezelése indult. Ebben az időben diurézise napi 2,5 l-ről mintegy napi 0,5 literre csökkent. CLKT javallatával helyeztük várólistára 2007-ben protokoll szerinti kivizsgálást követően.

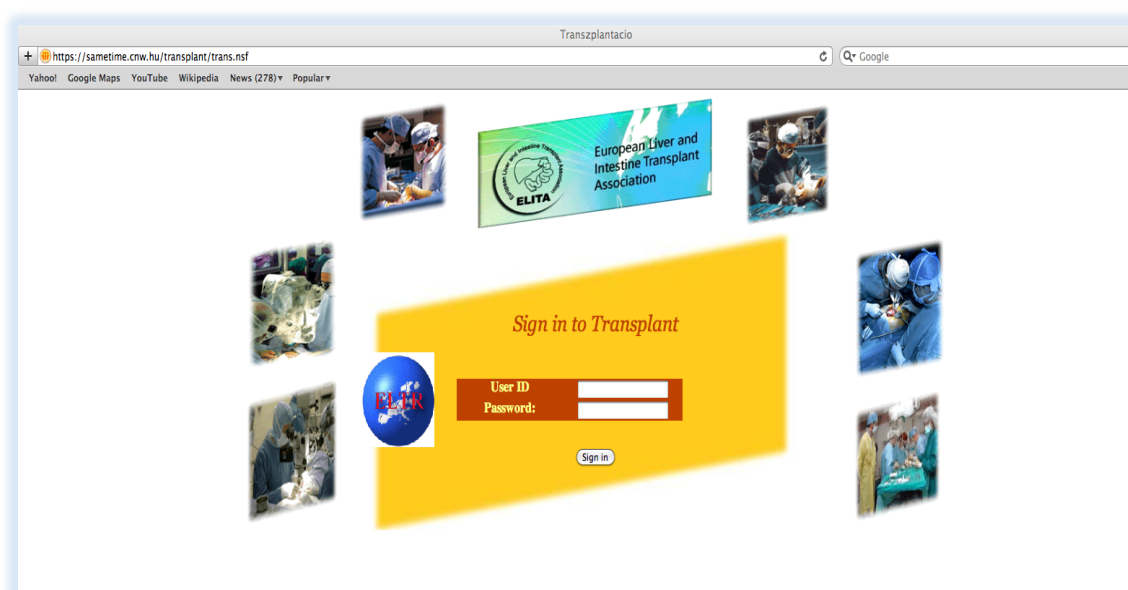
2008. június 17.-én az A pozitív, CMV pozitív recipiensnél negatív keresztpróbát követően A pozitív, CMV pozitív szervek átültetését végeztük, a máj esetében standard technikával, biopumpa alkalmazásával, vese esetében standard technikával. A későbbi HLA tipizálás antigén egyezést nem igazolt. A műtét ideje 555 perc, a máj hideg ischémiás ideje 228 perc, a vese hideg ischémiája 591 perc volt. Intraoperatív vérigénye 6 E vörösvérsejt koncentrátum volt. Immunszuppresszióját daclizumab indukcióval kezdtük, majd tacrolimus és mycophenolat-mofetil alapú fenntartó kezeléssel folytattuk. A műtéteket folyamatos CVVH kezelés mellett végeztük. Máj és veseműködése azonnal indult, azonban az első posztoperatív napon konstans májenzim emelkedést észleltünk. Ennek hátterében megtartott keringés mellett a máj II-III szegmentumának kis kiterjedésű nekrozisát igazoltuk, mely valószínűleg donációs eredetű mikroembolizáció volt. Az általános állapota ezt követően folyamatosan javult, sebési szövődmény kialakulását nem észleltük. A 14. posztoperatív napon jelentős mennyiségű véres széklete jelentkezett, melynek hátterében erozív gasztritist igazoltunk. Ismételt transzfúziót és PPI beállítását követően a 21. posztoperatív napon otthonába bocsátottuk normális tartományba eső máj és vesefunkciós értékek mellett. 2011 májusban sikeres gimnáziumi érettségit tett.

4.2 MELD pontszám a kombinált máj-vese transzplantációban

4.3.1 Számítógépes program kidolgozása, Európai Regiszter

A program kidolgozása során vezérlő elv volt, hogy betegenként a szükséges legtöbb, mégis az adatfelvivő számára a legkevésbé megterhelő mennyiségű adat kerüljön felvitelre. Tekintettel arra, hogy az adatbevitelért semmilyen térítést nyújtani nem volt lehetőség, az önkéntes adatszolgáltatás csak kérni tudtam a transzplantáló központokat. Ugyancsak fontos szempont volt, hogy a betegadatok bevitelére olyan biztonságos kapcsolaton valósuljon meg, mely az adatvédelmi szempontoknak megfelel. A hagyományos, papíralapú kérdőív ellen szövegeztünk, hogy az egyes központok

internet elérése biztosított, az adatbevitel számára kényelmesebb, akár több alkalommal megszakítható és újra kezdhető, így lehetőség van a minél nagyobb mértékű adatbevitelre. Ugyancsak ezt támogatta, hogy az adatfeldolgozás gyorsabb, kevesebb kézi munkát igényel. Munkám során igen jelentős segítséget nyújtott a CNW ZRT rendszerház, mely az informatikai háttérrel biztosította, illetve a biztonsági előírásoknak megfelelő szerveret működtette.



10. ábra bejelentkező ablak

A program működése során a bejelentkező ablakot (10.ábra) követően az adott központ által jelentett betegek (az ELTR-től megkapott) sora ugrik fel, ahol az adott centrum szabályzatának megfelelően vagy a beteg azonosítási száma, vagy nevének kezdőbetűi szolgáltak azonosításra a nem és születési dátum mellett. (11.ábra)

Transzplantacio

https://sametime.cnw.hu/TRANSPLANT/TRANS.NSF

Apple Yahoo! Google Maps YouTube Wikipedia News (55) Popular

Combined Liver Kidney Transplantation (CLKT) in Europe
A collaborative investigation of results
ELTR reported CLKT's of the centre

Please click on patient's name to select

Given Name	Family Name	Gender	Birth date	Transplant Date	Ready	USERID
a	w	Male	24/07 /1956	21/01 /1998	Don't ready	GBBIRM
A	M	Female	12/09 /1994	10/08 /2004	Don't ready	GBBIRM
A	B	Male	26/04 /1957	10/12 /2004	Don't ready	GBBIRM
a	r	Female	17/05 /1991	02/04 /2005	Don't ready	GBBIRM
A	L	Male	16/07 /2005	29/05 /2007	Don't ready	GBBIRM
A	P27039	Male	01/07 /1971	07/01 /1988	Don't ready	GBCAMB
A	R36420	Male	01/07 /1968	09/08 /1991	Don't ready	GBCAMB
A	T64343	Male	01/07 /1937	27/12 /1995	Don't ready	GBCAMB
A	D106457	Male	01/07 /1964	26/09 /2003	Don't ready	GBCAMB
A	C24375	Female	01/07 /1961	08/12 /2004	Don't ready	GBCAMB
A	C100422	Male	01/07 /1945	21/07 /2005	Don't ready	GBCAMB
A	R121647	Male	01/07 /1951	08/04 /2006	Don't ready	GBCAMB
A	F43523	Male	01/07 /1955	29/06 /2007	Don't ready	GBCAMB
A	W69690	Female	01/07 /1957	17/04 /1996	Don't ready	GBLEED
A	C32537	Female	01/07 /1967	24/04 /1999	Don't ready	GBLEED
A	R64186	Male	01/07 /1980	14/06 /1996	Don't ready	GBLOKI
A	L108351	Male	01/07 /1943	27/06 /2003	Don't ready	GBLOKI
A	M98862	Male	01/07 /1945	24/03 /2004	Don't ready	GBLOKI
A	C78441	Male	01/07 /1942	12/09 /2004	Don't ready	GBLOKI
A	L69182	Female	01/07 /1968	08/01 /1998	Don't ready	GBLORF
A	S63084	Female	01/07 /1954	13/06 /2002	Don't ready	IRDUBL
A	N125980	Female	01/07 /1947	30/06 /2006	Don't ready	IRDUBL

Start | Székely - Microsoft ... | Dokumentum1 - Micro... | Transzplantacio

HL | 10:58

11. ábra Beteg kiválasztás

A beteg kiválasztását követően az adatbevitel során a következő adatokat kértük:

- Elsődleges máj és vesebetegségre vonatkozó adatok, illetve vesepótló kezelés típusa és fennállásának ideje
- Műtéti típusra, perioperatív dialízisre vonatkozó adatok,
- Labor paraméterek, melyek preoperatív, 1 évvel a transzplantációt követően illetve 5 évvel a transzplantációt követően lehetővé teszik a MELD pontszám számítását
- Immunszuppressziós adatok posztoperatív időszakban, 1 és 5 évvel a transzplantáció után
- Máj illetve vese esetleges kilökődési reakciójára vonatkozó adatok
- Utánkövetése a máj és vesegraftnak, illetve esetleges későbbi vesepótló kezelés igénye (12.ábra)

CLKT

https://sametime.cnw.hu/transplant/trans.nsf/D49FD8DB8C832C1257545004856D5/B7499DAD102AA683C125754E01

Save And Close Close Exit

Ready And Close Don't ready And Close

Combined Liver Kidney Transplantation (CLKT) in Europe
A collaborative investigation of results
Document is Ready

Center: Universitaire Ziekenhuizen Leuven (KUL)
Abdominal Transplant Surgery
B-3000 LEUVEN
Herestraat 49
BELGIUM

Contact Person: Dr. Jacques PIRENNE

Patient Initials: ELI JAC

Patient Sex: Female

Patient date of Birth [dd/mm/yyyy]: 24/03/1946

1. Primary diagnosis liver disease

A. Cirrhosis
☐ Primary Biliary
☐ Secondary Biliary
☐ Post hepatic/ Hepatitis B
☐ Post hepatic/ Hepatitis B delta
☐ Post hepatic/ Hepatitis C
☐ Autoimmune
☐ Alcoholic
☐ Cryptogenic
☐ Other

B. Carcinoma
☐ Hepatocellular
☐ Cholangiocellular
☐ Other

C. Budd Chiari
☐ Metabolic Disease
☐ Sclerosing Cholangitis
☒ Other please specify: Poly Cystic Disease

2. Primary diagnosis for renal disease

☐ Glomerulonephritis
☐ Systemic vasculitis
☐ Uropathy (incl. chronic pyelonephritis)
☐ Diabetic nephropathy
☐ Nephrosclerosis (incl. hypertensive nephropathy)
☒ Polycystic disease
☐ Congenital nephropathy
☐ Other hereditary nephropathy
☐ Unknown
☐ Other

2.1. Need of any kind of regular renal replacement therapy before CLKT?
☒ Yes ☐ No
2.1.1. If yes
☒ Hemodialysis
☐ Peritoneal dialysis
☐ Other
2.1.2. If yes, since when?
☐ For less than 6 weeks
☐ For 6 weeks to 3 months
☐ For more than 3 months

3. Operative data

CLKT

https://sametime.cnw.hu/transplant/trans.nsf/D49FD8DB8C832C1257545004856D5/B7499DAD102AA683C125754E01

3.1. Date of CLKT (dd/mm/yyyy): 03/01/2002

3.2. Patient weight at the time of CLKT (kg): 56

3.3. CLKT method:
☒ continuous "one setting" - transplantation
☐ liver tx - ICU stabilization - second step renal tx
☐ Piggy back technique
☒ Standard technique with the of VV Bypass
☐ Standard technique without VV Bypass

3.4. LTx method:

3.5. Renal replacemet therapy (intraopetatively) during the LTX process: ☐ Yes ☒ No

3.6. Renal replacement therapy postoperatively? ☐ Yes ☒ No

4. Laboratory parameters

	Serum Creatinin (µmol/l)	Serum Bilirubin (µmol/l)	INR
Preoperative level	316	5	1.34
1 year after CLKT	89	7	1.01
5 years after CLKT	124	9	1

5. Immunosuppression treatment

5.1. Induction therapy
☐ Yes ☒ No

5.2. Immunosuppressive therapy at the END OF THE FIRST WEEK
☒ Steroid
☐ Azathioprine
☐ Cyclosporin
☐ Tacrolimus
☒ Mycophenolat mofetil
☐ Mycophenolic acid
☐ Sirolimus
☐ Everolimus
☐ Other

5.3. Immunosuppressive therapy at the END OF THE FIRST YEAR
☒ Steroid
☐ Azathioprine
☐ Cyclosporin
☐ Tacrolimus
☒ Mycophenolat mofetil
☐ Mycophenolic acid
☐ Sirolimus
☐ Everolimus
☐ Other

5.4. Immunosuppressive therapy at the END OF THE FIFTH YEAR
☒ Steroid
☐ Azathioprine
☐ Cyclosporin
☐ Tacrolimus
☒ Mycophenolat mofetil
☐ Mycophenolic acid
☐ Sirolimus
☐ Everolimus
☐ Other

6. Kidney - Follow up

6.1. Biopsy proven acute rejection episodes ☐ Yes ☒ No

CLKT

https://sametime.cnw.hu/transplant/trans.nsf/D49F0BDBC80C8B32C125754500485605/874990AD102AA683C125754E01

Apple Yahoo! Google Maps YouTube Wikipedia News (55) Popular

☐ Azathioprine ☐ Cyclosporin ☐ Tacrolimus ☒ Mycophenolat mofetil ☐ Mycophenolic acid ☐ Sirolimus ☐ Everolimus ☐ Other

☐ Azathioprine ☐ Cyclosporin ☐ Tacrolimus ☒ Mycophenolat mofetil ☐ Mycophenolic acid ☐ Sirolimus ☐ Everolimus ☐ Other

☒ Azathioprine ☐ Cyclosporin ☐ Tacrolimus ☐ Mycophenolat mofetil ☐ Mycophenolic acid ☐ Sirolimus ☐ Everolimus ☐ Other

6. Kidney - Follow up

6.1. Biopsy proven acute rejection episodes ☐ Yes ☒ No

6.2. Total number of rejection episodes during the whole follow up

7. Liver follow up

7.1. Biopsy proven acute rejection episodes ☐ Yes ☒ No

7.2. Total number of rejection episodes during the whole follow up

7.3. Detected simultaneous acute rejection episode of both organs during the whole follow up ☐ Yes ☒ No

8. Follow up

8.1. Patient survival (month)

8.2. Liver graft survival (month)

8.2.1. Liver re-transplantation ☐ Yes ☒ No

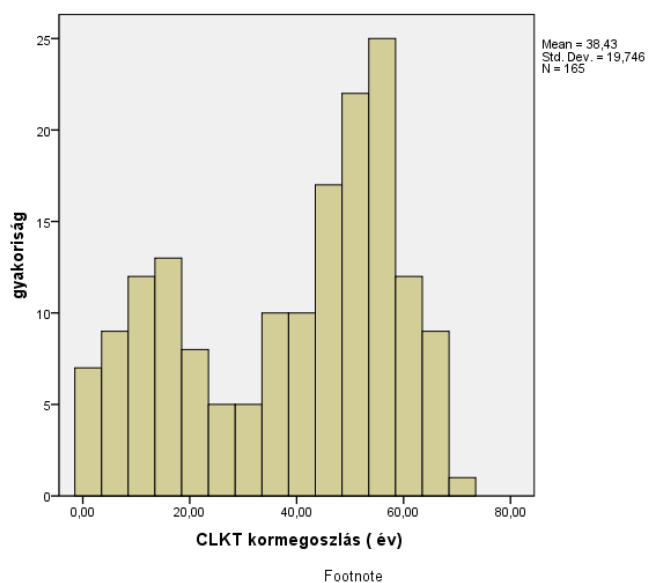
8.3. Renal replacement free period (month)

8.3.1. Kidney retransplantation ☐ Yes ☒ No

12. ábra Adatbeviteli képernyőképek

4.3.2 Összegzett eredmények

Az 1984 és 2007 közötti időszakban Európában 1525 CLKT történt összesen 126 központban. A kérdőívet 24 (19%) központ 165 betegről (10,8%) töltötte ki. A betegek között 105 férfi (63,6%) és 60 nő (36,4%) volt. Életkori megoszlásukat mutatja a 13. ábra. Az elsődleges máj és vese betegségeket az 1. és 2. táblázatban foglaltam össze.



13.ábra életkori megoszlás

Elsődleges májbetegség					
		n	%	Valid %	Cumulative %
Valid	PBC	7	4,2	4,2	4,2
	SBC	1	,6	,6	4,8
	HBV cirrhosis	11	6,7	6,7	11,5
	HBV+Delta cirrh.	2	1,2	1,2	12,7
	HCV cirrhosis	17	10,3	10,3	23,0
	Autoimmun cirrh	1	,6	,6	23,6
	ALD	25	15,2	15,2	38,8
	Cryptogen cirrh.	2	1,2	1,2	40,0
	HCC	2	1,2	1,2	41,2
	CCC	1	,6	,6	41,8
	Metabolicus	20	12,1	12,1	53,9
	PSC	2	1,2	1,2	55,2
	Polycystás máj	45	27,3	27,3	82,4
	Congenitalis fibrosis	8	4,8	4,8	87,3
	egyéb	21	12,7	12,7	100,0
	Total	165	100,0	100,0	

1. táblázat Elsődleges májbetegség

Elsődleges vesebetegség		n	%	Valid %	Cumulative %
Valid	Glomerulonephritis	19	11,5	11,5	11,5
	Uropathia (incl. chronic pyelonephritis)	3	1,8	1,8	13,3
	Nephrosclerosis (incl. hypertensive nephropathia)	7	4,2	4,2	17,6
	Polycystás vese	52	31,5	31,5	49,1
	Congenital nephropathia	3	1,8	1,8	50,9
	Egyéb hereditær nephropathia	5	3,0	3,0	53,9
	Ismeretlen	11	6,7	6,7	60,6
	HRS	7	4,2	4,2	64,8
	Hyperoxaluria	10	6,1	6,1	70,9
	Oxalosis	11	6,7	6,7	77,6
	Ismeretlen	11	6,7	6,7	84,2
	Egyéb	26	15,8	15,8	100,0
	Total	165	100,0	100,0	

2.táblázat Elsődleges vesebetegségek

A kombinált szervátültetést megelőzően 99 beteg (60%) részesült vesepótló kezelésben, mely 81 betegnél hemodialízis, 14 betegnél peritonealis dialízis, 4 betegnél mindkettő történt. A műtétet megelőzően mint 3 hónapon át 92 beteg, 3 hónap és 6 hét között 5 beteg, kevesebb mint 6 héten át 2 beteg kapott vesepótló kezelést.

A műtéti technikát illetően 51 esetben a máj átültetése piggy-back technika szerint, 52 betegnél cross-clamp technikával, míg 62 esetben veno-venozus bypass mellett történt. A transzplantációk 139 esetben egy ülésben, folytatólagos máj majd vese transzplantációként történtek. Intraoperatív vesepótló kezelés csak 9 betegnél (5,5%) történt. A veseműködés műtétet követően azonnal megfelelően indult 122 betegnél, HD kezelést 27 beteg, CVVH kezelést 13 beteg, egyéb vesepótló kezelést 3 beteg igényelt a posztoperatív időszakban.

Indukciós immunszuppresszióban 59 beteg részesült, mely jellemzően IL-2RA volt (51 beteg) mono- vagy poliklonális antitest indukció csak elvétve került alkalmazásra. A jellemző immunszuppresszió az első hét végén szteroid volt (140

eset) mely az első év végére, mely az első év végén már csak 75 beteg kezelésében volt fellelhető. Addigra a kezelésük CNI alapú volt. Az 5. posztoperatív év végén már csak 39 beteg kapott szteroidot, a CNI alapú immunszuppresszió mellett.

A teljes betegcsoportban összesen 12 betegnél (7,3%) fordult elő biopsziával igazolt vese rejekció, melyek 4 esetben az első hónapban, 4 esetben az első és harmadik hónap között, 1 esetben 3 hónappal a műtét után jelentkezett. Ismételt akut rejekciós epizód 3 beteg esetében jelentkezett. Vese retranszplantáció előfordulása 3,6% volt (6 beteg). A vesevesztés oka egy esetben akut rejekció, egy esetben krónikus rejekció, 4 esetben ismeretlen volt. A vesepótlós kezelés mentes median túlélés 50 hónap volt.

Máj esetében biopsziával igazolt akut rejekció 19 esetben fordult elő: az első hónapon belül 8 esetben, az első és harmadik hónap között 7 esetben, míg a további 4 rejekció előfordulási idejéről nincs adat. Máj retranszplantáció 8 történt: 1 esetben alapbetegség visszatérése, 1 esetben akut rejekció míg 6 esetben egyéb ok miatt.

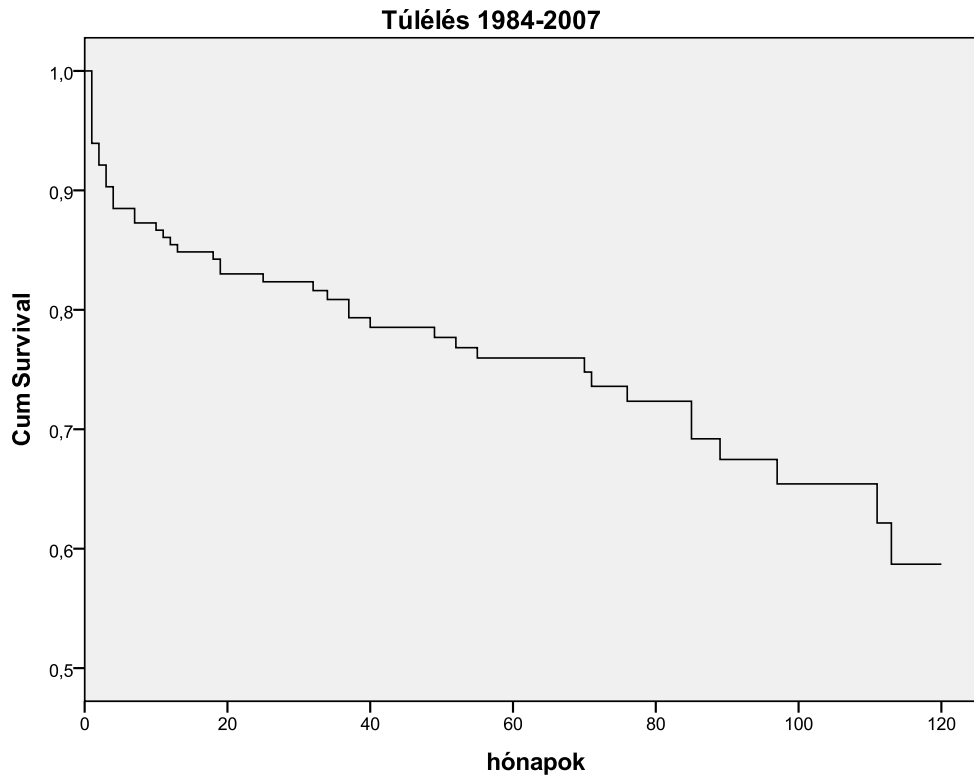
A transzplantáció idejében a beteg állapotának megítélésére a MELD pontszámban szereplő labor paramétereket kértük, melyből a pontszámot számoltuk a transzplantáció idején, 1 évvel és 5 évvel a transzplantációt követően. Eredményeket a 3. táblázat mutatja.

	N	Minimum	Maximum	átlag	Std. Deviáció
kreatinin – Preop. (µmol/l)	139	87	1078	461,73	234,937
kreatinin - 1 év után (µmol/l)	117	17	559	119,35	66,195
kreatinin - 5 év után (µmol/l)	60	15	1095	174,60	186,683
Se Bilirubin – Preop. (µmol/l)	139	3	692	43,97	105,650
Se Bilirubin – 1 év után (µmol/l)	113	2	65	12,45	9,331
Se Bilirubin - 5 év után (µmol/l)	56	3	439	19,19	57,496

INR – Preop.	119	,86	3,50	1,2783	,40965
INR - 1 év után	88	,80	3,29	1,0978	,29616
INR - 5 év után	46	1	3	1,08	,383
MELD preop.	116	10,00	39,00	22,3362	5,56533
MELD 1 év után	84	6,00	30,00	10,2857	3,81048
MELD 5 év után	44	6,00	21,00	11,2955	3,89143

3. táblázat labor paraméterek és MELD

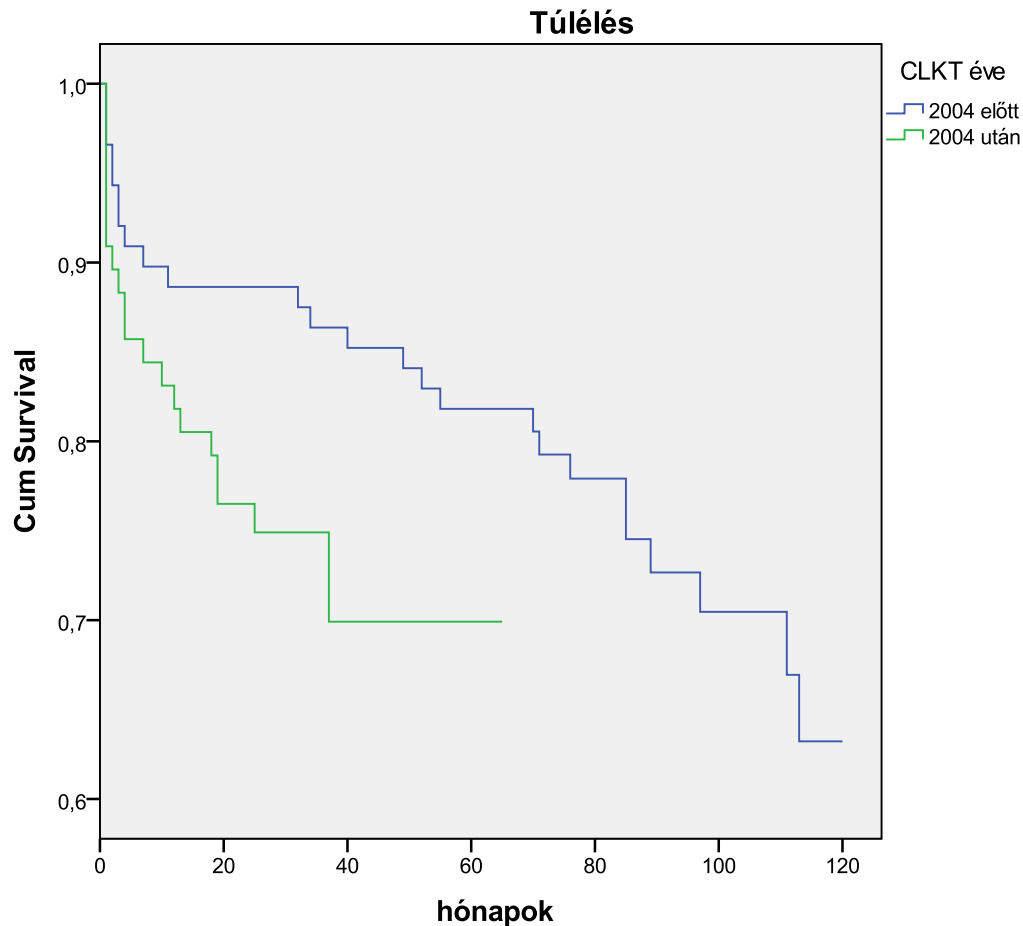
Ugyancsak elkészítettük a betegek kumulatív túlélési görbáját, melyet a 14. ábra mutat



14. ábra Összesített túlélés (n=165)

Az Egyesült Államokban 2002-től bevezetett MELD pontszám szerinti allokáció (azaz a magasabb pontszámú beteg kapja a szervet) Európában a különböző országokban eltérő időpontban került általánosan elfogadásra. A 2004 év kiválasztása bizonyos mértékig önkényes volt, ám szerencsés módon utólag kiderült, hogy két,

teljesen homogén csoportot kaptunk.(88 CLKT 2004 előtt, 77 CLKT 2004 után) A CLKT egyébként jó összesített túlélési eredményeit azonban két, 2004 előtti és utáni időszakra szétbontva azonban a két csoport között szignifikáns különbséget észleltünk, mely meglepő módon rosszabb volt 2004 után mint korábban.(15.ábra)



Overall Comparisons^a

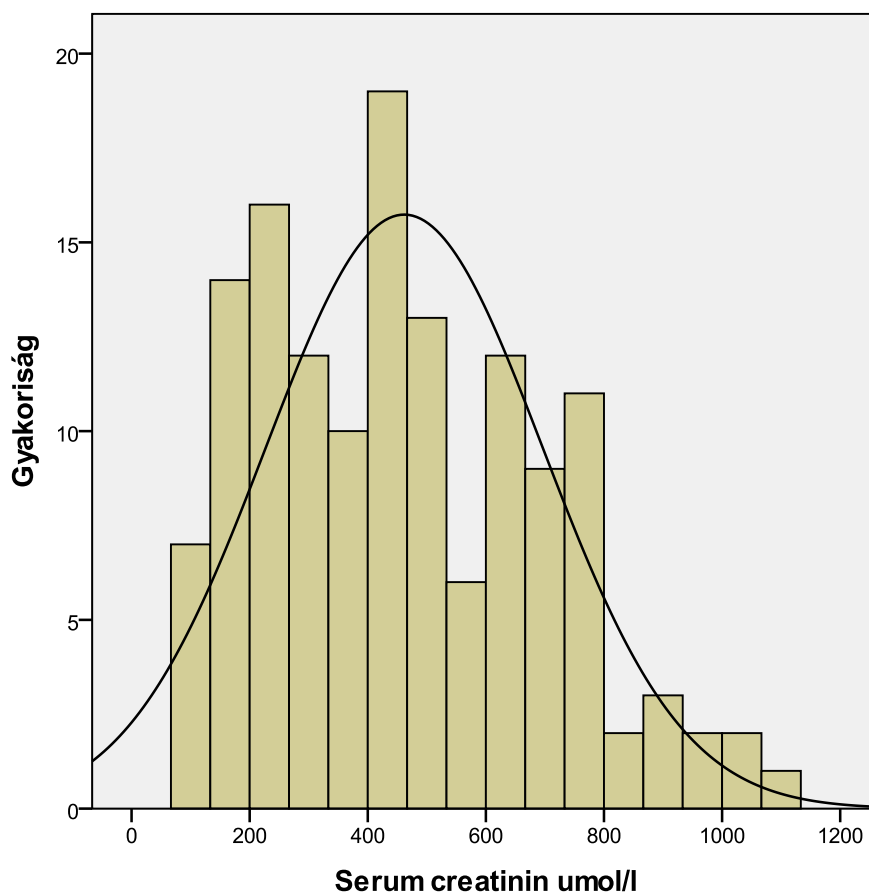
Wilcoxon (Gehan) Statistic	df	Sig.
4,065	1	,044

a. Comparisons are exact.

15.ábra Túlélés CLKT ideje szerint (n=88 CLKT 2004 előtt, n= 77 CLKT 2004 után)

Miután a vizsgált, csoportok egyéb szempontok alapján összehasonlíthatóak voltak (homogen betegcsoport $p=0,79$), és az immunszuppressziós tudásunk és gyakorlatunk fejlődése volna várható a két csoport között, joggal feltételezhetjük, hogy alapvető szerepet a MELD pontszám szerint besorolás illetve transzplantáció okozta. Azonban a MELD pontszámok összehasonlítása során a két csoport között szignifikáns eltérést nem találtunk($p> 0,05$).

Kérdésként merül fel, hogy mi okozta a meglepő, szignifikáns túlélésbeli különbséget. A választ magában a MELD pontszám számítási módjában találjuk meg. Ennek alapján definíció szerint amennyiben a beteg vesepótló kezelésben részesült, elvi kreatinin értéként $353,6\mu\text{mol/l}$ kreatinin értékkel számol a képlet. A CLKT-ra került betegek 60%-a részesült vesepótló kezelésben, így az előbbi értékkel történt MELD pontszámának számítása. A valós helyzet azonban ettől lényegesen rosszabb volt (16. ábra)



16. ábra Kombinált máj-vese transzplantációra kerülő betegek preoperatív szérum kreatinin értékeinek megoszlása ($n=165$)

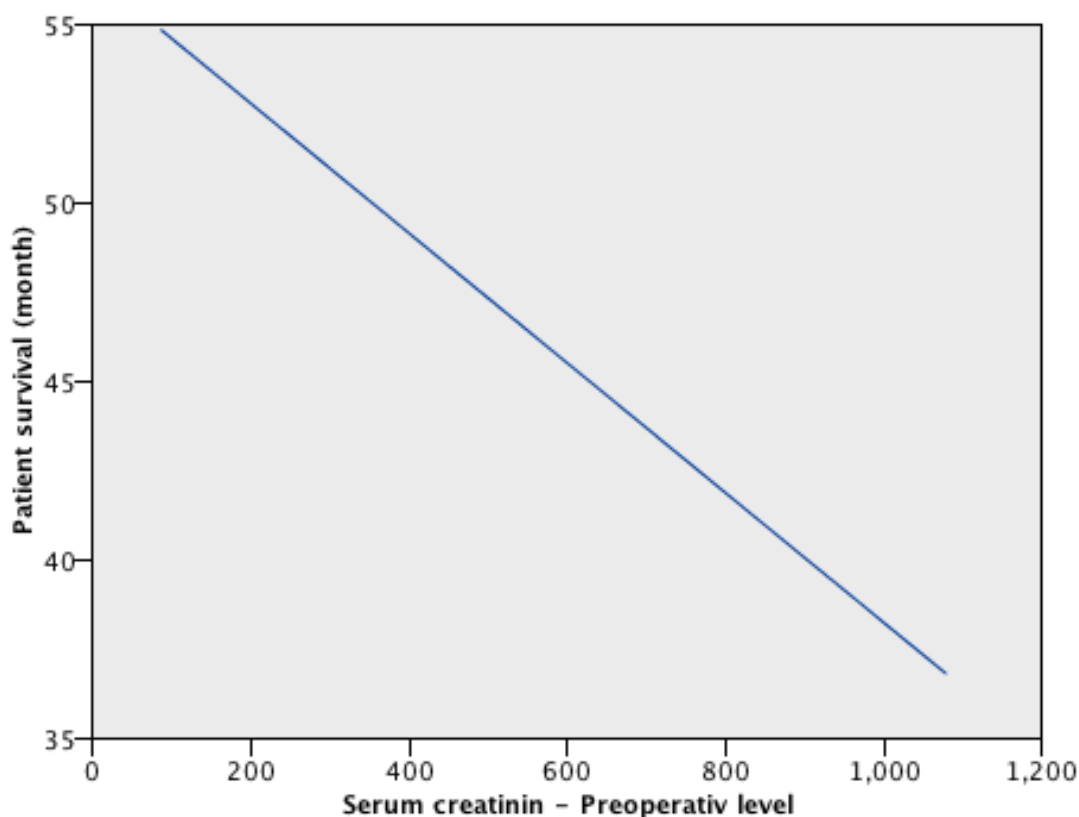
A betegek viszonylag magas (átlagosan 22) MELD pontszámuk „vesére eső részének” maximumát kapták, azonban általános állapotuk a vártnál rosszabb volt, és így kerültek kombinált szervátültetésre. Bár pusztán a pontszám alapján idejében történt a műtét, valójában általános állapotuk lényegesen gyengébb volt a remélhetőnél, és ez magyarázza a rosszabb túlélési eredményeket. A máj funkció romlásával jelentkező veseelégtelenség csak tovább fokozza az állapotromlást. Noha irodalmi adatok alapján a hepato-renalis szindróma önmagában nem, vagy csak igen korlátozott körülmények között képezi CLKT indikációját, mégis feltételezhető, hogy az igen magas preoperatív kreatinin értékek háttérében ilyen állapotromlás is jelentkezik. Mindezek eredője , hogy a pontszámban mutatkozó állapot és műtéti teherbíró képesség túlbecsülten jobb, mint a valós helyzet, és eredményezi ezen betegek túlélési eredményének romlását.

Ugyancsak elvégeztük a rendelkezésünkre álló paraméterek hatásának vizsgálatát többváltozós regressziós modelleken. Ennek során a számításba vett paraméterek: a CLKT végzésének ideje (2004 előtt vagy után), recipiens kora és testsúlya, elsődleges máj és vesebetegség, preoperatív vesepótló kezelés szükségessége és időtartama, műtéti megoldás paraméterei, preoperatív szérum kreatinin, bilirubin, INR és MELD pontszám, akut máj-vese vagy együttes kilökődés előfordulása, indukciós immunszuppresszív kezelés alkalmazása, vesepótló kezelés mentes időszak tartama a posztoperatív időszakban. A szignifikánsnak bizonyult eredményeket mutatja a 4. táblázat

	f	sign	importance
CLKT éve	141.506	0.000	0.214
posztop. vesepótló kezelés	14.608	0.000	0.118
elsődleges vesebetegség	5.807	0.004	0.116
műtéti megoldás típusa	6.80	0.01	0.112
máj akut kilökődése	5.52	0.02	0.111
elsődleges májbetegség	4.825	0.03	0.110
Szérum kreatinin preop.	4.031	0.047	0.110

4. táblázat A túlélést befolyásoló szignifikáns faktorok

Ha a szignifikáns eredményeket elemezzük, akkor ismét jelentős hatással bír a túlélésre a transzplantáció ideje. Nem meglepő, hogy a posztoperatív időszakban jól induló veséjű, és vesepótló kezelést nem igénylő betegnél hosszabb túlélésre számíthatunk. Ugyancsak hasonló a helyzet az elsődleges májbetegségnél, melyek közül a legjobb eredményt a koleisztikus májbetegségnél érték el. Némileg meglepő, hogy veno-venozus bypass alkalmazása pozitív prediktív értékkel bír. A korábban megfogalmazott állapotromlásra ad magyarázatot a műtét előtti kreatinin érték vizsgálata, melynek generált görbéje nagyon demonstratív. (17. ábra)



17.ábra Betegtúlélés (hónapok) és preoperatív szérum kreatinin (Se Creat $\mu\text{mol/l}$)

4.3 Immun-mediált hemolízisek májültetett betegnél

Vizsgálataink során áttekintettük a program első 8 évében végzett 150 primer májátültetett betegünk kórtörténetét. Betegeink alapadatait az 5. táblázat szemlélteti

150 primer májátültetett beteg (1995-2003)

nemek szerinti megoszlás	75 férfi/75 nő
életkor	5-62 év
máj alapbetegsége	
HCV	46
ALD	29
PBC/PSC/SBC	27
AIH	11
tumor (HCC, GIST)	10
criptogen	7
Wilson	4
Budd-Chiari	3
akut májelégtelenség	13

5. táblázat Demográfiai adatok

Valamennyi betegünk szteroid / calcineurin inhibitor alapú immunszuppresszióban részesült, melyet 2000-től mycophenolat-mofetillel egészítettünk ki. A graft 86%-ban ABO identikus és 14%-ban származott ABO kompatibilis donortól, RhD identikus volt 77%, RhD negatív recipiens / RhD pozitív donor 14 % és RhD pozitív recipiens / RhD negatív donor 9 %.

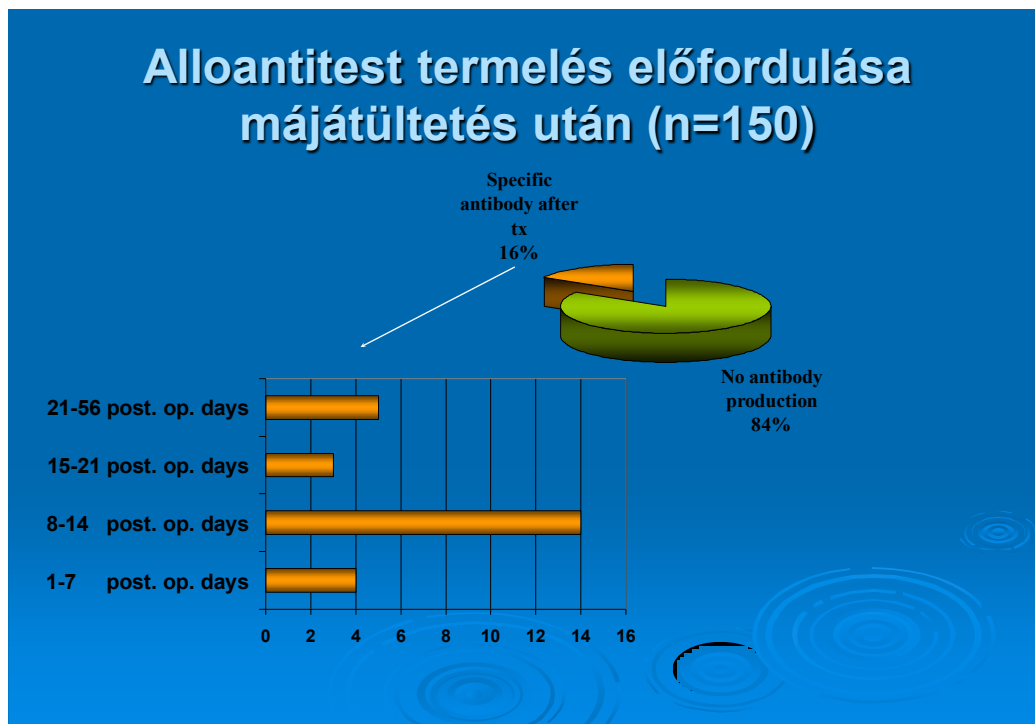
23 esetben észleltük transzplantáció után vércsoport specifikus antitest termelődést, megoszlásukat a 6. táblázat mutatja. A májtranszplantációra kerülő betegeket gyakran transfundálják már transzplantáció előtt. A transzplantációnak is az átlagosnál nagyobb a vérigénye, ezért nagyobb az alloimmunizáció kockázata is.

Tx No	Tx	Recipiens	Donor	Tx utáni antitest	Dg.	Kor
66	1999. 2. 24.	A-	A+	a-E	HCV	61,8
88	2000. 1. 26.	A-	O+	a-A(d)-PLS	Budd Chiari	22,4
25	1996. 9. 19.	A+	A+	a-ce	ACUT	14,1
97	2000. 5. 4.	A+	O-	a-A(d)-PLS? , a-K	HCV	43,8
61	1998. 9. 21.	B-	B+	a-D	HCV	46,9
79	1999. 8. 20.	AB+	A+	a-B(d)-PLS , a-E	HCV	48,4
49	1998. 4. 25.	B+	B+	a-E	HCV	43,4
53	1998. 5. 30.	O+	O+	a-E, a-Jka	HCV	43,7
55	1998. 6. 14.	A+	A+	a-E	HCV	46
67	1999. 3. 24.	B+	B-	a-Jka, a-K	HCV	49,4
6	1995. 9. 29.	O+	O+	a-E /95.10.10.	ACUT	32,9
72	1999. 5. 13.	A+	A+	a-E	AIH	42,9
113	2001. 2. 18.	B+	B-	a-DCE(d)-PLS , auto-e, a-Jkb	PSC	51,6
145	2003. 1. 16.	O+	O+	a-Jkb	PSC	49,4
139	2002. 8. 18.	AB+	O+	Non specif. autoat	HCV	46,9
138	2002. 8. 1.	O+	O+	a-E	ALD	54,2
129	2002. 1. 30.	B+	B+	a-E, a-Jka	HCV	43,3
157	2003. 6. 1.	A+	A+	a-E, a-Cw, a-Kell	PSC	48,4
140	2002. 9. 3.	A+	A+	a-E, a-c(d??)	Wilson	34,4
126	2001. 11. 18.	A+	A+	a-E	HCV	41,4
154	2003. 5. 11.	A+	A-	a-E	HCV	37,5
120	2001. 5. 18.	O+	O-	a-E, a-Cw, a-Jkb	Cryptogen	39,8
137	2002. 6. 7.	A+	O+	a-A(d)-PLS?	ALD	46,4

6.táblázat Transzplantáció után detektált autoantitestek

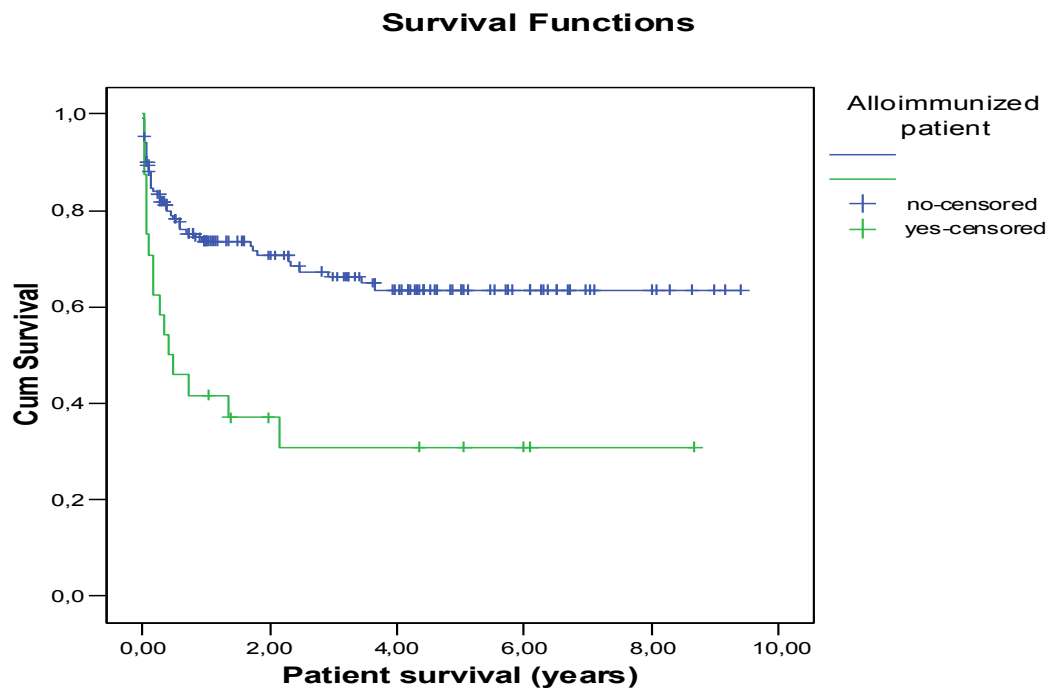
Az antitestet(ek)et termelő betegek mindegyikénél jelentkezett az anémia, és transzfúziós terápiára is szükség volt a transzplantációt követő első hónapban. Az alloantitestek transzplantáció előtt nem voltak kimutathatók, termelődésük a transzplantáció során alkalmazott transzfúziós terápia következménye. A 18. ábrán jól követhető az antitestetek megjelenési ideje. A legtöbb antitest kimutatása a 8-14. post. op. nap között történt, de az 56. napon is jelent meg új antitest. A 23 betegből 9 beteg egynél több antitestet is termelt. A transzfundált vörösvérsejtek akár 120 napig is perzisztálnak a recipiens keringésében, és addig bármikor kiválthatnak anti-donor alloantitest termelődést és hemolízist. Az 5 PLS-es betegből 4 ABO eltérés, 1 RhD különbség miatt termelt donor eredetű antitestet (anti-DCE). Az transzfúzió hatására termelődött antitestek specifitás és gyakoriság szerint: anti-D (n=1), anti-E

(n=15), anti-c (n=1) anti-ce (n=1) anti-Kell (n=4), anti-Cw (n=2) anti-Jka (n=3) és anti-Jkb (n=3).



18.ábra Alloantitest termelés megjelenése

Az transfúzió okozta anti-donor alloantitestet termelők csoportja rosszabb túlélést mutatott az alloantitestet nem termelő betegcsoporthoz képest (19.ábra) A különbség szignifikáns.

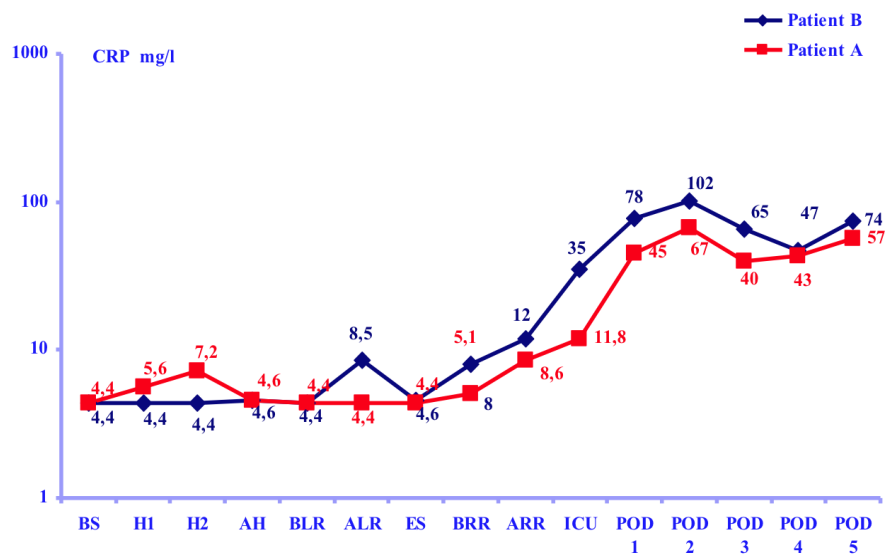


19. ábra Alloimmunizált betegek ($n=23$) túlélése a nem immunizáltakhoz ($n=127$) viszonyítva ($p < 0,003$)

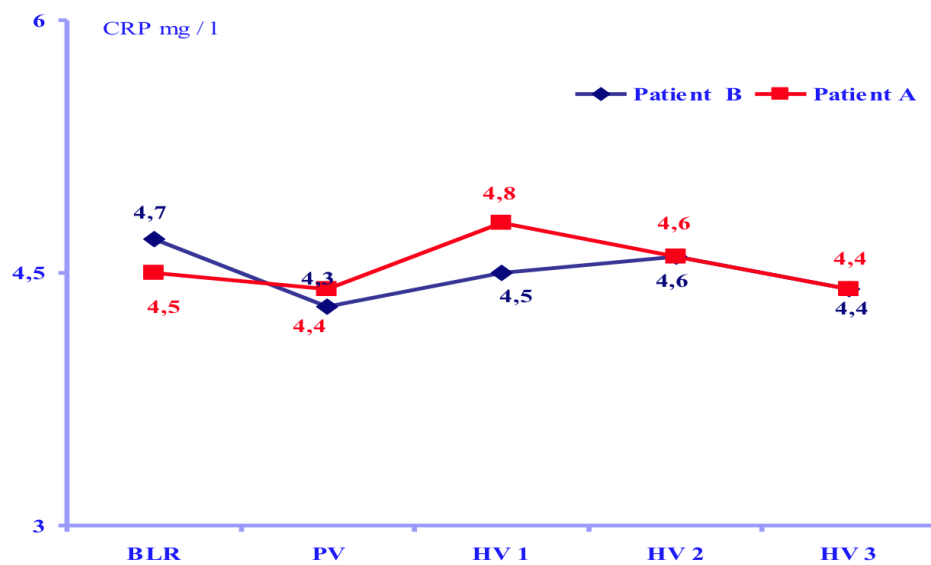
4.4 Intraoperatív immunologia májtranszplantáció során

A vizsgálatok során nem észleltünk különbséget a szisztémás és regionális CRP szintek között. CRP szint emelkedés röviddel a műtét befelyezése utánindult meg, és konstans módon folytatódott a második posztoperatív napig. A PCT szint emelkedése a májgraft reperfüziójával indult, és mintegy megerősítést nyer a második graft, a vese reperfüziója során. Ezeket a csúcsokat szövődménymentes esetekben immunológiai tényezők, nevezetesen a citokin felszabadulás okozta gyulladásos válasz magyarázza.

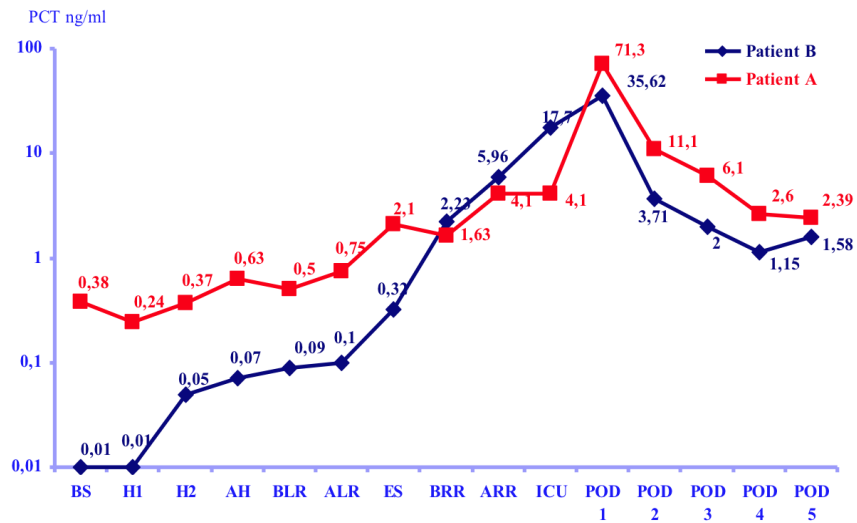
Eredményeinket a következő ábrákon foglaltuk össze (21-26. ábra)



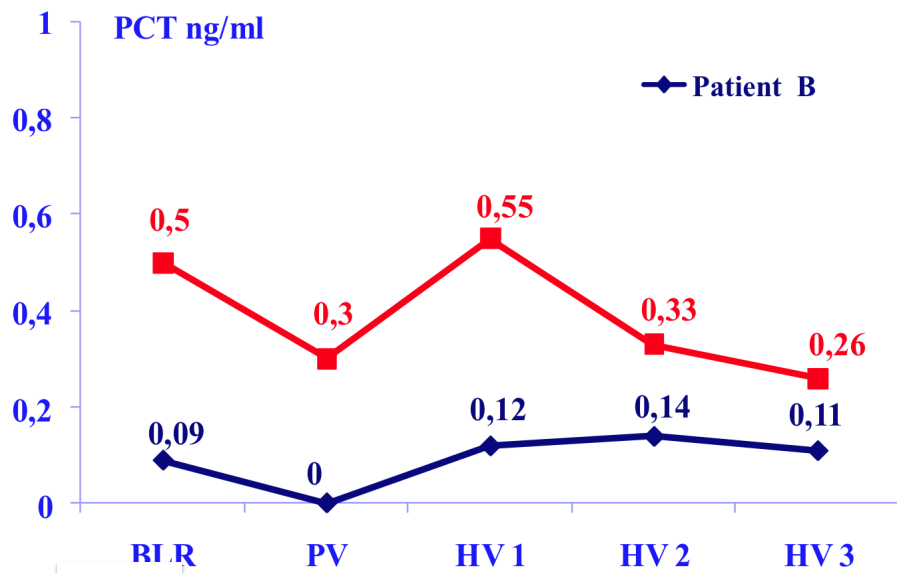
20.ábra Intraoperatív and posztoperatív szisztémás C reactive protein (CRP) szint változások.



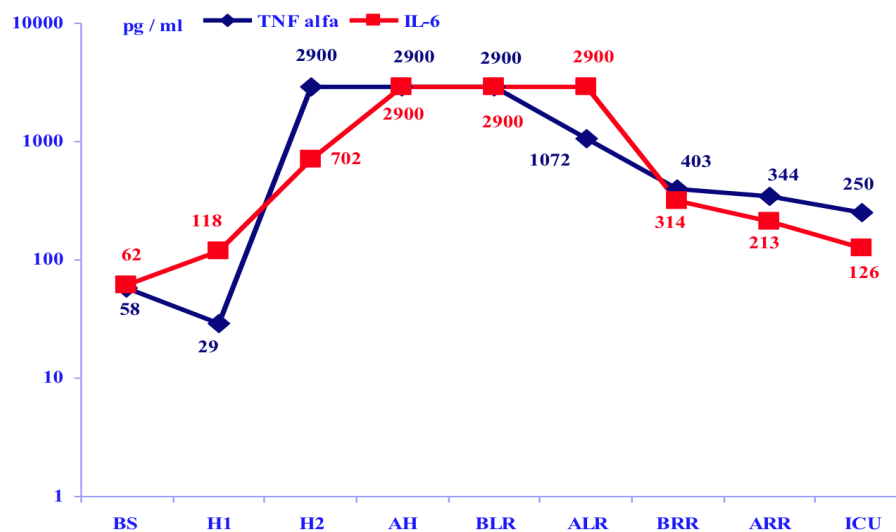
21.ábra Regionális C reactiv protein (CRP) szint változások



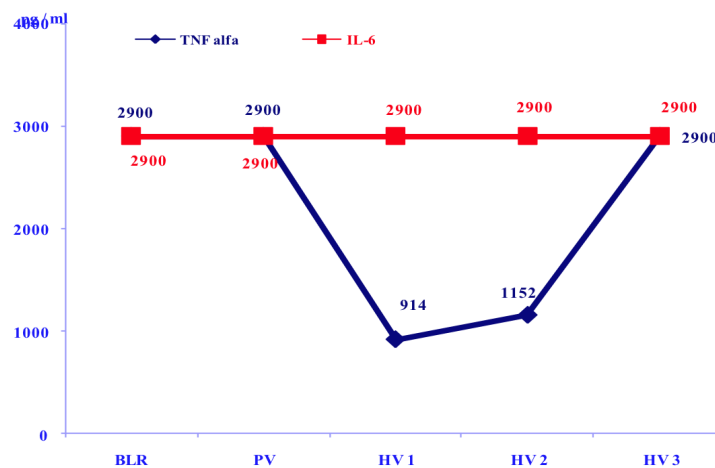
23.ábra Szisztémás procalcitonin (PCT) szint változások



24.ábra Regionális procalcitonin (PCT) szint változások



25.ábra Intraoperatív szisztémás *TNF alfa*, *IL 6* szint változások



26.ábra Intraoperatív regionális *TNF alfa* and *IL 6* szint változások

5. MEGBESZÉLÉS

5.1. Kombinált máj-vese protokoll kidolgozása

A legjelentősebb előrelépés az volt, hogy minden további betegünknel a kombinált máj-vese transzplantációt folyamatos CVVH kezelés mellett végeztük. Ennek során elérhető volt, hogy az egyébként anuriás betegek volumen egyensúlya végig megfelelően követhető és szabályozható volt. Külön előnyként szerepelt, hogy az alkalmazott dialízis membrán a citokin vihar fázisában a nagymennyiségben felszabaduló citokineket a betegek keringéséből kimosta, így a beültetett szervekre önmagában is protektív hatással bírt. Műteteink során a maximális biztonságra törekedve biopumpa alkalmazását választottuk minden olyan beteg esetén ahol jelentős portális hipertenziót észleltünk, ezzel elérve a splanchnikus terület dekompresszióját és biztosítva a már kialakult retroperitoneális kollaterális hálózat jelentős nyomáscsökkenését. Az alternatív piggy back technika alkalmazását fenntartottuk azokra az esetekre, amikor a hepatektomia könnyen, jelentősebb vérzés veszélye nélkül elvégezhető volt.

Bevezettük a klinikai gyakorlatba, hogy a még műtőasztalon lévő betegnél intraoperatív Doppler ultrahang alkalmazásával ellenőriztük a máj keringését. Amennyiben az artériás vagy vénás keringésben bármilyen, sebészi technikával korrigálható eltérést észleltünk, a korrekciót azonnal elvégeztük. Ez jelentette alkalom adtán az artériás anasztomózis szűkület radikális ellátását, az anasztomózis újra varrását is. További potenciális lehetőségként ilyen esetben felmerülhet az artériás anasztomózis elkészítése az aortára varrt érgraft felhasználásával, ezzel biztosítva a nagyobb artériás perfúziós nyomást. Bár ez a megoldás viszonylag gyakran alkalmazott májátültetés esetén, CLKT-ra került betegeinknél erre nem volt szükség.

A májátültetést követően a vese átültetését csak akkor folytattuk a beteg átizolálását követően, amennyiben a beültetett máj működése megindult, és a beteg hemosztázisa folyamatos monitorozás mellett ezt igazolta. A stabil paramétereknél végzett további veseátültetés a műtéti megterhelést csak igen kismértékben fokozta.

A műtőből az intenzív osztályra kerülő betegeknél naponta – ha indokolt volt akár többször is – Doppler UH vizsgálatot végeztünk mindkét beültetett szervén. A közvetlen posztoperatív időszakban a műtőben megkezdett CVVH kezelés folytattuk, amíg a beteg diurézise illetve intravazális mért keringő volumene ezt szükségessé tette. Az immunszuppresszív kezelés indítása során törekedtünk a nefrotoxikus gyógyszerszintek megelőzésére, bár e cél nem minden esetben sikerült elérnünk. Az indukciós kezelés tekintetében sem a legelső betegünkönél adott OKT3, sem az ATG kezelés nem váltotta be a hozzáfűzött reményeket. A betegek a megkapott immunglobulin hatására olyan mértékű trombocitopéniával reagáltak, hogy az az első betegnél korrigálhatatlan volt és ismételt sebészi reintervenciókat igényelt, míg második betegünk esetén a műtét során vezetett fokozott vérzékenység kialakulásához. Lényegesen biztatóbb az IL-2 receptor ellenes monoklonális antitestek alkalmazása (basiliximab, daclizumab) melyeknél ilyen mellékhatást sem kombinált, sem szoliter májátültetés esetén nem láttunk.

Az agresszív sebészi taktika egyben azt is jelentette, hogy utóvérzés vagy fertőzés legkisebb gyanúja esetén hasüri explorációt végeztünk, melynek során az esetlegesen fellépő kis utóvérzéseket elláttuk, illetve hasüri lavaget és direkt bakteriológiai mintavételt végeztünk. Ez az agresszív magatartás egyúttal óvatos hozzáállást jelentett antibiotikus rezsimünkben. Betegeink csak rövid – általában 72 órán át – ideig részesültek profilaktikus antibiotikum kezelésben, és az alkalmazott szer akkor is amoxicillin-klavulánsav, ciprofloxacin kombináció volt. Betegeinket tartósan ganciklovir kezelésben részesítettük, illetve CMV negatív recipiens/ CMV pozitív donor kombináció esetén előbb ganciklovir – majd a perorális szer bevonása után valganciklovir kezelésben részesültek. Jelen protokollunk alapján a fenti kombináció esetén betegeink napi 450 mg valganciklovir kezelésben részesülnek 100 napon keresztül, illetve humán anti-CMV hiperimmun globulint kapnak. A posztoperatív 3 héttől kezdve rendszeresen ellenőrizzük CMV immediate early antigen (IEA) jelenlétét, és CMV betegség kialakulása esetén intravénás ganciklovir kezelésre térünk át.

Betegeinknél akut rejekció kialakulását nem észleltük. Bár az akut rejekció diagnózisa a jellemző klinikai kép alapján is kimondható, kíváncsú annak szövettani megerősítése is. Betegeinknél rutin vesebiopsziát nem végzünk, májbiopsziát viszont

igen: az intraoperatív biopszián túl az 1. a 2. és az 5. posztoperatív évfordulókor. A kombinált máj-veseátültetés nem teszi szükségessé nagyobb mértékű immunszuppresszió alkalmazását, mint a szoliter szervátültetés. A nemzetközi irodalom egy része szerint az alacsony immunogenitású máj protektív hatással van a magas immunogenitású vesére. A posztoperatív ambuláns gondozás keretében betegeink előbb hetente, 3 hónapos kortól 2 hetente, majd fél éves kortól havonta járnak kontroll vizsgálatra. Ilyenkor a szükséges immunszuppresszív gyógyszereszt monitorizálás mellett természetesen általános vizsgálatok is történnek. Ennek célja, hogy az immunszuppresszív kezelés mellékhatásaként esetlegesen kialakuló diabétesz, hipertónia, diszlipidémia időben történő felismerése és kezelése megtörténjen

5.2 MELD pontszám a kombinált máj-vese transzplantációban – Európai Regiszter létrehozása

Az első, 1984-ben végzett CLKT-t követően kezdetben csak sporadikus történt kombinált máj-vese átültetés, de a kedvező eredmények hatására a műtéti szám gyorsan nőtt. A leggyakoribb indikáció mind a máj (27,3%), mind a vese (31,5%) esetében a polycystás betegség volt. Máj esetén ugyancsak gyakran fordult elő primer indikációként a vírusbetegség okozta cirrhosis (18,2%), míg következményes vesebetegségként a glomerulonephritis (11,5%). Ugyancsak nem meglepő a metabolikus betegségek előfordulása mind a máj mind a vese esetében. A kombinált műtétet megelőzően a betegek 60%-a részesült vesepótló kezelésben, mely döntően hemodialízis volt. A központok döntő többsége az egy ülésben végzett transzplantációt részesítette előnyben, mely alapvetően a műtét folyamatának stabil, eseménytelen voltára utal. Érdekes, hogy egyébként a szoliter májátültetésnél gyakrabban alkalmazott „crossclamp” műtéti technikával szemben a kombinált átültetést 37,5%-ban veno-venosus bypass védelemben végezték, mely arra utal, hogy a portalis hypertensio csökkentése révén a team igyekezett hemodinamikailag rendkívül stabil műtétet végezni. Ez alapvető feltétele annak, hogy a műtét stabil keringési paraméterekkel rendelkező betegnél folytatódhasson a veseátültetéssel.

Ugyancsak fontos kérdés az úgynevezett vesekímélő immunszuppresszió kérdése. A jelenleg használt calcineurin inhibitor (CNI) alapú immunszuppresszió

sajnos nephrotoxicus. Ezért érthető a törekvés, hogy a korai posztoperatív időszakban a betegek indukciós kezelésben részesüljenek, mely lehetővé teszi a később (4-6. posztoperatív napon) induló CNI kezelést, lehetőséget adva a transzplantált vese regenerálódására. Ennek tükrében meglepő, hogy a betegek mindössze 35,8%-a részesült indukcióban, mely leggyakrabban IL-2 receptor blokkoló volt. Ennek előnye, hogy szemben a polyvalens immunglobulinokkal, nem okoznak thrombocytopeniát. Az alkalmazott protokollok biztonságát mutatja, hogy a betegek 73,9%-nak veséje megfelelően indult, és a korai posztoperatív időszakban 43 betegnek volt szüksége átmeneti vesepótló kezelésre.

Az eltelt évek során ismételten jelentek meg közlemények pro és kontra a kombinált szervátültetés protektív hatására az akut rejekciókat illetően. (26, 27, 28, 29) Indukciós kezelést tartalmazó protokoll mellett nagy beteganyagon az akut rejectio előfordulása 15-21% között változik vesetranszplantáltakon. Az általunk vizsgálat anyagban impresszív a biopsziával igazolt kilökődési reakció alacsony előfordulása. Mindösszesen 9 betegnél igazoltak vese rejekciót melyek közül egy bizonyult szteroid rezisztensnek. Ez mindössze 5,5%-os előfordulást jelent. Ugyancsak alacsony számban fordult elő a máj kilökődése (11,5%), mely az döntően szteroid szenzitív volt. Ugyanakkor a rejektáló betegek közül 5 esetben észlelték a máj és a vese együttes kilökődését. Ezen adatok alapján megfogalmazhatjuk, hogy az Opelz által propagált (30, 31) protektív hatás a máj-vese transzplantáció esetén megfigyelhető. Ennek magyarázatára több elképzelés is létezik: a kivett recipiens májban levő nagymennyiségű, recipiens eredetű Kupffer sejt hatalmas immunológiai veszteséget is jelent, ami önmagában immunszupprimál, illetve a beültetéskor a donor májból szolubilis HLA I típusú antigének szabadulnak fel, amelyek a perifériás keringésbe jutva neutralizálják az anti-HLA antitesteket, továbbá kötődve a cytotoxikus sejteken levő CD8 receptorokhoz, részben inaktíválják ezeket. Hamar microchimerismus alakul ki olyan módon, hogy a beültetett máj nagymennyiségben tartalmaz donor eredetű hemopoietikus őssejtet, amelyek populációi a donor antigén tekintetében a recipiens immunsejteket kondicionálják a sajátként felismerésre és az immunválaszt így csökkentik. (32,33,34,35)

A kidolgozott európai regiszter adatai alapján a MELD pontszám jelenlegi formájában a kombinált máj-vese transzplantációra kerülő betegek állapot megítélésére nem alkalmas, az ez alapján végzett sorrend meghatározás – mint

eredményeikből is látható – nem biztosít optimális lehetőségek a betegek számára. Ugyancsak etikai szempontból megfontolandó, hogy máj és vese együttes transzplantációja indokolt-e, nem jelent-e vese „pazarlást” akkor elvégezni a transzplantációt, amikor a vese állapotromlása háttérében hepato-renalis szindróma tételezhető fel. Megfelelő időben elvégzett májátültetés önmagában eredményezni fogja a vesefunkció jelentős javulását, és nem indokolja kombinált szervátültetés végzését.

Az eredetileg a TIPS túlélésére kidolgozott, és a májátültetésre váró betegek állapotának jellemzésére használt pontrendszer egészében jól működik cirrhotikus májbetegség esetén, de már nem képes az ép parenchima mellett kialakuló szövődmények okozta sürgősség kezelésére. Ugyancsak nem alkalmas az ép parenchima mellett kialakult daganatok sürgősségi jellemzésére, és mint a fentiekben igazoltuk, a kombinált szervátültetés optimális idejének meghatározására. Mindenképpen indokolt az általunk elkezdett regiszter feltöltése, és a levonható következtetések alapján egy új pontrendszer kidolgozása.

5.3 Immun-mediált hemolízisek jelentősége

A szervátültetés kialakulása és napi gyakorlattá válása az elmúlt mintegy 50 év legnagyobb orvosi vívmányainak egyike. Mára több százezer végstádiumú szervelégtelenségben szenvedő ember számára adta vissza az élet lehetőségét és biztosította újbóli teljes élet élését. Ismereteink a sebészi technika fejlődése mellett lehetővé tették, hogy ne csak egyes szerveket, hanem akár több szervet ültessünk át egy betegbe, ezáltal biztosítva gyógyulását. A transzplantációs immunológia mára önálló tudományággá vált, mely az alapkutatástól a napi klinikai rutinig annak számos területét magában foglalja. Az immunszuppressziós kezelés obligát velejárója a szervátültetésnek, és napi gyakorlatában ugyan az az evolúció figyelhető meg, mint a sebészi technika fejlődésében. (36,37)

A korszerű immunszuppresszív kezelés eredménye, hogy a korai akut rejekciók (a T sejt mediált) száma jelentősen lecsökkent, és ezek is a fent vázolt kezeléssel az esetek túlnyomó többségében visszafordíthatóak. Ugyanakkor meglehetősen keveset tudunk a B sejt mediált humoralis rejekcióról, mely egyre inkább az érdeklődés

előterébe került.(38). Lehetőségeinek a kezelést illetően meglehetősen korlátozottak. Mindenek előtt a legfontosabb tényező, hogy valamennyi beteg esetén negatív keresztpróbát követően végeztük el a kombinált szervátültetést, azaz a recipiensek nem rendelkeztek preformált antitestekkel a donorokkal szemben. Az általunk operált relatív kis esetszám mellett ez minden esetben elvégezhető volt, de nagy esetszámú intézetekben történt már pozitív keresztpróbájú transzplantáció is. Ezekben az esetekben megoldást jelenthet a transzplantációt megelőzően végzett, majd megismételt plazmaferézis illetve immunoabszorpció (39) alkalmazása is. Ugyancsak biztató eredmények vannak az anti- CD20 monoklonális antitestek (rituximab) alkalmazásával kapcsolatban is(40). Sajátos megnyilvánulási formája a humoralis eredetű immunválasznak, mikor a 3. számú betegünkénél ismeretlen eredetű, icterust észleltünk, melynek háttérében passenger limfocita szindróma (PLS) igazolódott. Az egyéb okkal nem magyarázható ikterus, anémizálódás háttérében óhatatlanul felkelti hogy merüljön a donor eredetű B sejtek által kiváltott immunválasz. Amennyiben a kiegészítő vizsgálatokkal a reticulocitaszám növekedése mellett a szérumban haptoglobin szint csökkenése és hemoglobinuria megjelenése jár együtt, feltétlenül gondolni kell PLS-re. A biztos diagnózis kimondásához antitest screeningre vagy direkt antitest kimutatás végzésére van szükség. Jelentőségét az adja, hogy a folyamatosan fennálló immunreakció során a beteg komplement rendszere kifogy, ezáltal extrém mértékben érzékeny lesz fertőzésekkel szemben. Ezt támasztja alá az Intézetünkben végzett első 150 májátültetés részletes feldolgozása, melynek során a mortalitás kifejezett növekedését észleltük azokban az esetekben, amikor a betegben alloantitestek jelentkeztek. Bár ismételt közleményekben történt áttekintés a májtranszplantáció szerológiai problémáiról (41, 42), ám mind a mai napig ennek klinikai jelentőségét kevesen vizsgálták. Az általunk észlelt alloimmunizáció kiváltásában döntően a műtét során kapott jelentős mennyiségű transzfúzió szerepelt, korántsem kis differenciáldiagnosztikai gondot okozva a posztoperatív időszakban jelentkező, akár ismételt transzfúziót igénylő anémizálódás okát keresve.

Logikus következtetés lenne, hogy minél nagyobb egyezéssel történjen a transzfúzióra kerülő vörösvérsejt készítmények kiválasztása. Az alloimmunizáció kivédésének egyetlen módja lenne, ha a szokásos, ABO és RhD antigén egyeztetésén kívül egyéb antigénekre is egyeztetnénk a recipiens és transzfundált vörösvérsejt készítmény antigén tulajdonságait. Erre azonban nem sok lehetőség kínálkozik, mivel

a cadaver transzplantáció nem ütemezhető beavatkozás, nagyon rövid idő áll rendelkezésre a kompatibilis vérkészítmények kiválasztásához és előállításához. Az átlagosnál szigorúbb kompatibilitási szabályt alkalmazva jelentősen megnőne az ellátási idő, és ennek ellenére sem sikerülne minden riadó alkalmával biztosítani a szükséges vérkészítmény mennyiséget a rendelkezésre álló vérkészletből.

A vizsgálat eredményei alapján azonban a transzplantációs utáni kompatibilitási szabály módosult: transzplantáció után jelentkező transzfúziós igény esetén a recipiensek kimutatható alloimmunizáció nélkül is az ABO RhD tulajdonságán kívül Rh fenotípusra és Kell antigénre is kompatibilis vörösvérsejt készítményt kapnak. Tovább javítana a betegek állapotán, hogy az immunizáció korai jeleit *időben* felismerésre kerülnének, és a szükséges immuhematológiai vizsgálatok időben megtörténnek.

A retrospektív vizsgálatok során PLS 5 esetben igazolódott, ebből 3 esetben a donor O-s, a recipiens A-s volt, és anti-A specifitású anti-recipiens antitest volt kimutatható. Egy AB-s beteg A-s szervet kapott, anti-B termelődött. RhD különbség miatt egy betegben jelentek meg a donor eredetű antitestek. Az anti-recipiens antitestek anti-D,-C,-E specifitásúak voltak, és hemolizálták az RhD pozitív recipiens vörösvérsejtjeit. A kis esetszám miatt nem vizsgáltuk a májtranszplantáció után kialakult PLS hatását a graft és a beteg túlélésre. Vesetranszplantáció után azonban egy - a klinikánkon történt - korábbi retrospektív vizsgálat alkalmával jobb szerv túlélést találtak azoknál a betegeknél, akiknél a PLS kialakult, mint az ABO identikus és az ABO kompatibilis, de PLS mentes betegcsoportoknál.

PLS okozta immunhemolízis esetében a recipiens összes vörösvérsejtje inkompatibilis a donor eredetű antitestek számára. A csontvelő hiába próbálja kompenzálni a kialakult anémiát, a termelődő vörösvérsejtek is cél antigén pozitívak, ezért az anémia kezelésében nem hatékony az eritropoetin. Megfelelő túlélést csak a donor vércsoport tulajdonságával is kompatibilis vörösvérsejtek mutatnak.(43,44)

Fontos kérdés a hagyományosan „kompatibilisnek” tartott 0 vércsoportú máj transzplantációját más vércsoportú recipiensbe. 3 esetben észleltük az átvitt B limfociták által okozott, AB0 vércsoport ellenes alloantitestek kiváltotta hemolízis

kialakulását mely hatással van a túlélésre. Jelenleg kezdik csak felismerni ennek jelentőségét szórványos esetek kapcsán (45,46). Bár a megfelelően végzett szervkonzerválással, és az általunk alkalmazott revaszkularizáció előtti meleg albuminos atmoszással ennek előfordulását csökkenteni lehet, kialakulása azonban mégsem zárható ki teljesen. Ugyanez mondható el a még ritkábban kialakuló, Rh negatív donor / Rh pozitív recipiens konstelláció esetén észlelt passanger limfocita szindrómára. Ez az együttállás minden eddigi ismeretünk szerint kompatibilis, és immunológiai ok a hemolízis hátterében sokáig fel sem merült. Az itt igazolt PLS során a donorból származó limfociták Rh antigén ellenes antitest termelését sikerült bizonyítanunk. Nyilvánvalóan ez egyúttal azt is jelenti, hogy a donor Rh antigének ellen szenzitizált volt, és a transzplantáció során ezeket a memória sejteket vittük át akaratlanul a májjal.

A kialakult PLS kezelését illetően(47) alapvető a diagnózis megerősítése szerológiai vizsgálatokkal, lehetőség szerint direkt antitest kimutatással. Az irodalmi adatok alapján az esetek többségében elegendő a beteg szoros obszervációja, mert a donor eredetű B sejtek spontán eliminálódása várható. Kialakult kolonizáció esetén az immunszuppresszió fokozása, majd esetlegesen plazmaferézis, esetleg immunabszorpció végzése javasolt. Eseteinkben erre nem volt szükség, mindazonáltal CLKT-n átesett, mind a mai napig panaszmentes betegünk ebből a szempontból is egyedinek számít.

Az észlelt autoimmun hemolízisek miatt protokollt dolgoztunk ki, melynek alapján a transzplantációt követő héten a betegeinket rutin antitest szűrésben részesítjük. Amennyiben a posztoperatív időszakban vérzés nélkül anémizálódás, retikulocitózis és/vagy icterus kialakulását észleljük, ismételt antitest meghatározást végzünk.

5.4 Intraoperatív immunológia jelentősége

Az emberi szervezetet érő különböző szövetkárosító hatások, trauma, égés, fertőző ágensek mellett a műtéti beavatkozás is beindítja a lokális és a szisztémás akut fázis reakciót.

Sérülést követően 2-3 órán belül emelkedik a $\text{TNF}\alpha$, IL-6 és a többi interleukin szintje a vérben, ezt követi 8 órán belül a procalcitonin, majd kb. 24 órán belül a CRP és más akut fázis fehérjék koncentrációjának a növekedése. Az egyik célszerv a központi idegrendszer, amelynek stimulációját láz illetve a hipotalamusz-hipofízis-mellékvesekéreg tengely serkentése jelzi. Ebben az esetben a szervezet hormon termelése úgy módosul, hogy a szisztémás gyulladást gátolja. Az endokrin módon ható citokinek másik célszerve a máj ahol hatásukra módosul a máj plazmafehérje termelése.

A *C-reaktív protein (CRP)* azonos 5 alegységből álló akutfázis-fehérje, 206 aminosav alkotja, molekulásúlya 115 kDa. Képződése és felszabadulása a kiváltó inger után 4-6 óra múlva kezdődik, csúcspontját csak 36-56 óra múlva éri el. A CRP felezési ideje 19 óra, (46) májban termelődik. A CRP képződését sokféle stimulus serkenti, elsősorban az exo/endotoxinok hatására képződött IL-6 fokozza a szintézisét(48). A nekrotikus sejtek hatására szintén növekszik a mennyisége

Ismert, hogy az IL-1 stimulusra nő a CRP génexpressziója. A fokozott lipid-peroxidáció is növeli a keringő CRP mennyiségét. A bakteriális fertőzések alkalmával a bekerült mikroorganizmusok poliszacharidjainak foszforilkolin molekularészához kötődve opsonizáló anyagként szolgál, elősegíti a fagocitózis folyamatát. Endotoxin hatásra a szolúbilis proteázok kis fragmentekre hasítják a CRP-t.

A toxikus anyaggal kötött komplexként kötődik a T és B lymphocyta-khoz és a természetes killer (NK) sejtekhez, fokozva a védekező hatásukat. A CRP fokozza a thrombocyták aggregációt és a komplement aktiválódást a klasszikus útvonalon. A gyulladást követő helyreállításban úgy vesz részt, hogy a károsodott sejtmembrán fagocitózisát segíti. Kötődik a kis denzitású lipoproteinekhez (LDL), vagyis részt vesz a lipidokhoz kötött toxikus anyagok eltávolításában. A gyulladás szignálját később

jelzi, mint az IL-6, 8-10 óra múlva. A máj-graft működését is jelzi, fontosságát az is aláhúzza, hogy veleszületett hiányát még nem írták le.

Az immunrendszer és a gyulladás számos mediátorát kutatták az elmúlt évtizedben, vizsgálták alkalmasságukat a klinikai diagnosztika számára, de az eredmények alapján ezek napi gyakorlati alkalmazásra nem voltak bevezethetők. Alkalmatlanság okai a következők voltak: a paraméter nem egyértelmű értelmezése és alacsony diagnosztikai relevanciája, a hiányzó próbastabilitás, a drága meghatározási mód, a koncentrációk fluktuációja a vérmintákban.

A prokalcitonint 1993-ban írták le első alkalommal, mint a bakteriális gyulladás által indukált plazma glikoproteint, 1996-ban lett bevezetve a gyakorlatban, majd 2-3 év alatt világszerte elterjedt a használata. (49)Jelen tudásunk alapján a 11 számú kromoszómán homológ nukleotida szekvenciából álló öt kalcitonin gén ismert (CALC 1-5), de nem mindegyik felelős a kalcitonin termelődésért. (50)

A *CALC-1* gén 6 exonból áll, az első exon nem kódol ezért gyakorlatilag 5 exon biztosítja a prokalcitonin (2, 3, 4 exon expresszió - PCT), kalcitonin (4 exon expresszió - CT), kalcitonin gén rokon peptid I (5, 6 exon expresszió CGRP-I) termelését. A kalcitonin gén (CALC-1), amelynek transzkripciója a neuroendokrin sejtekben (tüdő, bél), de leginkább a pajzsmirigy C sejtjeiben exprimálódik ahol kalcitonin termelődik. Kizárólag a pajzsmirigyben ezt követően több lépés proteolitikus folyamatok következnek, amelynek során alakul ki a kalcitonin. Közvetlen kialakulása a szervezetben másutt is ismert : főleg a macrophágok, monocyták termelik májban, tüdőben, a béltraktusban, tekintettel hogy endotoxin expozíciót követően, vagy proinflammatorikus mediátorok felszabadulásának következményeként a PCT mRNS stimulálhatósága kimutatható. A PCT a leukocitákban és neurokrin sejtekben is megtalálható és a szabadgyök-reakciók hatására felszaporodó citokinek is stimulálják. . A $TNF\alpha$ és az IL-6 különösen serkenti a PCT termelődését, bizonyos korreláció áll fenn a PCT és a $TNF\alpha$, IL-6 között. A proinflammatorikus citokinek ($TNF\alpha$, IL-1, IL-6) hatására prokalcitonin indukció történik. A prokalcitonin indukciót követően a szérum szint 2-3 óra után kezd növekedni, az emelkedés csúcsát 6-12 óra múlva éri el, ezt követően ismételt indukció nélkül 1-2 nap múlva csökken le a kiinduló szérum szintre a 20-24 órás felezési időnek megfelelően. A CRP

termelődése a PCT indukcióhoz viszonyítva későbbi időpontban 8-12 óra múlva kezdődik, a maximális emelkedést 24-36 óra múlva éri el. A műtét utáni procalcitonin emelkedések oka mai napig tisztázatlan. PCT termelődést képesek indukálni és okként felmerül: az átmeneti intraoperatív bakteriális vagy endotoxin transzlokáció, a sebészi vagy egyéb trauma okozta IL-6, TNF α proinflammatorikus mediátorok magas szintje. A műtéti beavatkozás jellege, hossza, kiterjedése befolyásolja a posztoperatív procalcitonin szinteket. Major rizikótényező vagy minor rizikótényezők szummációja esetében a posztoperatív procalcitonin meghatározás naponta javasolt. A többszöri meghatározás, a változás mértéke segít differenciálni a szisztémás gyulladás okát. A normális, alacsony vagy a nagyon magas értékek értelmezése egyszerű. A műtét típusától függ a PCT emelkedés „küszöb” értéke (általában 1,5 ng/ml), amelynél nagyobb értékek potenciális fertőzésre, szepszisre vagy a sebészeti traumát követő szövődményekre utalnak. Hasi sebészeti beavatkozások (vékonybél rezekció, -colon, sygma, rectum, rezekció, gyomorműtétek) esetében a 0,5 ng/ml-t meghaladó szérumszint a betegek kétharmadánál, a 2 ng/ml szérumszint a betegek negyedénél figyelhető meg. A transzplantáció, mint sebészeti beavatkozás PCT termelődést indukál. A műtét nagysága, jellege ebben az esetben is meghatározza a PCT emelkedés mértékét. A graftban kötelező módon lezajló ischemia-reperfúziós folyamat miatt a PCT szérumszintnövekedés viszont kifejezettebb. A közvetlen korai posztoperatív referencia sávok tehát műtét és graftspecifikusak. Szívtranszplantáció esetében ez azonos a szív-műtétteknél megállapított értékekkel ($0,9 \pm 1$ ng/ml). A vesetranszplantációt követően a PCT szintemelkedés általában a preoperatív érték 50% teszi ki. Májtranszplantációnál az emelkedés kifejezettebb 3 ng/ml körüli (0,8-5 ng/ml).

A normális immunválasz transzplantáció után az immunsszupprimáló gyógyszernek köszönhetően lecsökken. Az immunszuppresszív gyógyszerek közül a szteroidok bár csökkentik az IL-6 típusú PCT indukciót, a TNF-alfa típusú indukciót nem gátolják, ezért nem befolyásolják szignifikánsan a PCT eredményeket. Az anti-lymphocita immunglobulinok, az OKT-3 alkalmazásánál is megfigyeltek PCT termelődést, amelyek, fertőzés, szepszis jelenléte nélkül 10-szeres PCT szint növekedést okoz. Májtranszplantáció során mindig kialakul egy szisztémás gyulladásos válasz a sebészeti beavatkozás és a reperfúziós szindróma miatt. A szisztémás gyulladásos válasz kiterjedésével arányosan már az első posztoperatív

napon kialakulhatnak nonspecifikus szövődmények, amelyekhez, sikertelen kezelésük esetén, hosszabb távon fertőzőes szövődmények is társulnak. A PCT a műtét utáni csúcskoncentrációt az 1-2 napon éri el, és szövődménymentes esetben egy hét alatt normalizálódik. Kuse és mtsai.(51) Lumitest módszerrel végzett vizsgálatai alapján a szövődménymentes májtranszplantációk PCT szérumszintje a korai posztoperatív időszakban: $5,2 \pm 1,23$ ng/ml volt (1,2-15,5 ng/ml). A szövődményes esetekben a rejeckció a PCT szérumszinteket nem növelte, az infekció viszont jelentős PCT szintemelkedést okozott.

A CLKT során általunk végzett intra- és posztoperatív vizsgálat a műtét jellegéből adódóan csak olyan kevés beteget érint Magyarországon, hogy a betegszám önmagában statisztikai következtetések levonására alkalmatlan. Mégis ez volt az egyetlen vizsgálat mind a mai napig, amely a kombinált szervátültetés során vizsgálta nagy felbontással a reperfúzió körüli időszak történéseit. Mindkét, a perioperatív időszakban szövődménymentesen gyógyuló, jó graft-funkciókkal rendelkező betegnél tisztán az immunológiai történések eredményeit láthattuk, és ez alkalmas arra, hogy további vizsgálatok kiindulópontja legyen.

6. KÖVETKEZTETÉSEK

A szervátültetés, mint terápiás beavatkozás már több mint 50 éve alkalmazható eljárás. Mégis tömeges elterjedésének feltétele a társadalmi igény kialakulása, azaz ismertsége, és emellett a társadalom hajlandósága a költséges gyógyító eljárás finanszírozására. Mára a közgondolkodásban a transzplantáció általánosan ismertté és elfogadottá vált Magyarországon. Az évente országosan elvégzett, több mint 300 veseátültetés, közel 50 májátültetés, és a mintegy 20 szívátültetés alapján állíthatjuk, hogy bevonult mindennapjainkba. Mégis e számok önmagukban bár jelentősek, de népszerűsége vonatkoztatott nagyságuk alapján az elvárhatótól elmaradnak. A nagyobb adatbázisok elemzése és morbiditási-mortalitási adatok alapján a 10 milliós Magyarországon mintegy 450 veseátültetésre, 120-150 körüli májátültetésre és mintegy 50 körüli szívátültetésre volna szükség. Az elvégezhetőség alapvető akadályai, a donációk számának alacsony volta, melynek oka többértű. Mindenekelőtt említendő a donációra alkalmas intenzív osztályok alacsony száma, és az ott dolgozó kollégák rendkívül jelentős, a túlterheltségből és a gyakran finansziális megszorítások által okozott apátiája a szervdonáció és a transzplantáció iránt. Mindez semmi esetre sem a még dolgozó kollégák kritikája hanem azoké a komplex összetevőké, melyek ezt a helyzetet előidézték. Van-e ma létjogosultsága Magyarországon kombinált szervátültetésről írni? Azt gondolom, hogy az elmúlt néhány oldalon ismerttetett 6 máj-vese és egy szív-vese transzplantált betegünk története egyértelműen sikertörténet. Az első kombinált máj-vese transzplantációra kerülő gyermeket elveszítettük. Kórlefolyása alapján újra és újra átgondoltuk a történeteket, elemeztük az esetleges hibákat. Ennek alapján lényegi átalakításokat vittünk végbe mind az intra-, mind a posztoperatív kezelésben, melynek eredményei bennünket igazolnak.

Téziseim

1. Először végezhettem a májtranszplantációs munkacsoport tagjaként Magyarországon sikeres, hosszú túlélésű kombinált máj-vesetranszplantációt, melyet követően 5 további történet, melyek operatőre

voltam. Protokollunk alapján mind a betegkiválasztás mind az indikációs terület a kombinált máj-vese transzplantáció tekintetében megegyezik a nemzetközileg elfogadott standardokkal. Sajátos módon első 7 betegünkkel gyakorlatilag az egész indikációs spektrumot átfogtuk, így bizonyítottuk, hogy kivizsgálási protokollunk – és eredményeink birtokában – terápiás protokollunk alkalmasságát.

2. A műtéti technika tekintetében valamennyi, az irodalomból ismert transzplantációs technikát alkalmaztuk, azokban megfelelő gyakorlattal rendelkezünk
3. Az általam kialakított európai kombinált máj-vese transzplantációs regiszter adatai feldogozva észleltük, hogy – hasonlóan az amerikai adatokhoz – a MELD rendszer bevezetését követően a kombinált máj-vese transzplantáción átesett betegek túlélése csökkent. Történt ez annak ellenére, hogy a sebészeti – intenzív terápiás ellátás, valamint immunszuppresszióra vonatkozó ismereteink fejlődése folytán javulást várnánk. Így a jelenleg alkalmazott, MELD pontszámon alapuló sürgősség meghatározás nem alkalmas a kombinált máj-vese transzplantációra váró betegek esetében a műtéti időpont meghatározására.
4. Az európai máj-vese regiszter adatainak alapján pozitív prediktív értékkel bír a posztoperatív periódusban azonnal induló, és így a transzplantáció után vesepótló kezelést átmenetileg sem igénylő vese. Ugyancsak pozitívan hat, ha az elsődleges májbetegség diagnózisa kolesztatikus májbetegség. Műtét technikai szempontból a veno-venózus bypass használata bír pozitív prediktív értékkel. Ezzel szemben szignifikáns negatív hatással bír a túlélésre a műtét előtti magas kreatinin érték, azaz a veseelégtelenség késői, vagy nem teljesen adekvát módon kezelt állapota.
5. Saját beteganyagunkban a kombinált máj-vese transzplantált betegek között akut kilökődési reakció kialakulását nem észleltük. A európai regiszterben mind a vese, mind a máj kilökődési reakciója alacsonyabb volt az adott

immunszuppresszió mellett várható értéknél.

6. Műteteink során elsőként észleltünk és közöltünk PLS esetet CLKT kapcsán. Adataink alapján a mai immunszuppresszió előterébe kerülő hormonális immunitás sajátosságaihoz szolgáltatunk adatokat. Ritka eseteink előfordulása figyelemfelkeltő, túlélésre gyakorolt hatásuk pedig mind a mai napig keveset vagy egyáltalán nem publikált összetevői eredményeinknek. Igazoltuk a transzplantáció során észlelt humorális immunválasz negatív hatását a túlélésre.
7. Ugyancsak elsőként közöltük a gyulladásos faktorok változását intraoperatív mintavételekkel igazolva kombinált szervátültetés során. Így szerzett ismereteink eddig egyáltalán nem vizsgált területről származnak, és így hozzájárulnak a transzplantáció intraoperatív immunológiájának megértéséhez és eredményeink javulásához.

6.1 Javaslatok:

A fentiek alapján szükséges a létrehozott európai kombinált máj-vese adatbázis teljes feltöltése további analízis végzése céljából. Szükséges a máj illetve a máj-vese transzplantáltak eddig kevésbé vagy egyáltalán nem vizsgált humorális immunválaszának monitorozása és szükség szerinti megelőzése-kezelése. A transzplantáció során észlelt intraoperatív citokin vihar csökkentése céljából javasolt kombinált szervátültetés esetén a reperfundáló szervek védelme.

7. ÖSSZEFOGLALÁS

A dolgozatban elemzésre kerül a hazai kombinált máj-vese transzplantáció, tartalmazza ennek értékelését és részletes vizsgálatát különös tekintettel a nemzetközi gyakorlatra. A részletes esetismertetések során feldolgozásra került a CLKT indikációs területe, illetve a hazai túlélési eredmények és immunszuppresszív stratégia.

Létrehoztam egy európai májtranszplantációs regisztert, mely jelenleg adatállományának statisztikai elemzését végeztem el. Ennek során vizsgáltam a jelenleg észlelhető túlélés romlást. Szignifikánsan rosszabb ($p=0,044$) túlélést igazoltam a 2004 előtti és utáni túlélési eredmények tekintetében. Ennek okaként a májtranszplantációs sürgősség megítélésére alkalmazott MELD pontszám hibáját igazoltam. Ez az eredmény megegyezik az Egyesült Államokbeli UNOS vizsgálatok eredményével. Ugyancsak elemeztem azokat a perioperatív paramétereket, mely pozitív vagy negatív hatással bírnak e betegek túlélésére. Ennek során igazoltam a vesekímélő műteti eljárás, az elsődleges májbetegség típusa mellett az azonnal induló vesegraft pozitív, a magas műtét előtti kreatinin szint negatív hatását a túlélésre. ($p<0,05$)

A kombinált máj-vese transzplantáció kapcsán egy sajátos humorális immunológiai válaszreakcióra figyeltünk fel. A passager limfocita szindróma bár ismert volt korábban is a szervátültetésben, mégis jelentőségét, és hatását kevesen elemezték ezidáig. Első 150 májátültetett betegünk elemzése során 23 betegünk alloantitestek kiváltotta immunhemolízisét és annak túlélésre gyakorolt hatását is elemeztem. A vizsgálatok során az alloimmunizálódott betegek szignifikánsan rosszabb túlélése igazolódott ($p<0,05$). Tudomásunk szerint először vizsgáltuk CLKT-n átesett beteg humorális immunválaszát, melynek előfordulása lényegesen gyakoribb a vártnál.

Ugyancsak lehetőséget nyújtott a kombinált szervátültetés végzése műtét során végzett citokin detektálási vizsgálatok végzésére, mely vizsgálatok min a mai napig az egyetlen ilyen vizsgálatot jelentik. Ennek jelentőségét adja, hogy a reperfüzió okozta

citokin felszabadulás rontja a transzplantált szerv regenerálódását, ezért ennek mérséklése várhatóan javítja a szerv funkciót.

8. SUMMARY

In my PhD thesis the Hungarian combined liver-kidney transplant programme and its results were overviewed. By the detailed case reports the indications and the applied immunosuppressive regime were investigated according the the literature.

During my work an European liver-kidney transplant database was build up, and this database was analyzed. The aim was the to investigate the possible causes of worse survival rate of present days. If the patients were divided according transplant time (year) to pre and post 2004 groups, significantly worse ($p=0.044$) survival rate was found in the post 2004 group. The cause of this was found in the present MELD score application. Our result matches the previously published UNOS results. The perioperative factors, which can have posivite and negative predictive value were also investigated. According to our study the use of veno-venous bypass, the primary liver disease diagnosis, the primary kidney graft functioning have positive, the high preoperative serum creatinine level negative effect ($p<0,05$) on long term patient survival.

During the combined liver-kidney transplantation we were faced to a special immunological problem, the Passenger Lymphocyte Syndrome. Although it was known from previous publications, deep analyzis were still lacking. Reinvestigating and analyzing the data of ourt first 150 liver transplant patients, we have found this syndrome in 23 patients. The alloimmunisation and the consequennce hemolysis in this syndrome caused significant worse survival of these patients ($p<0,05$). According to our best knowledge, this was the first report of PLS in CLKT patient.

The CLKT gave us the possibility to investigate the repeted cytokine release during the organ reperfusion. The importance of this release, that this cytokine storm makes worse the recovery of transplanted organ, so the decrease of cytokine level can be beneficial of it.

9. IRODALOMJEGYZÉK

1. Kalo Z. Economic aspects of renal transplantation. Transpl. Proc. 2003;35:1223-1226.
2. UNOS. OPTN/SRTR Annual Report 2007: US Department of Health & Human Services; 2008.
3. ELTR. Evolution of Liver Transplant in Europe; 2009.
4. ISHLT. 2007 Activity Report. J Heart Lung Transplant 2007;26:769-781.
5. Kelly W, Lillehei R, Merkel F. Allotransplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. Surgery 1967;61:827-837.
6. Fehervari I, Nemes B, Kobori L, Fazakas J, Matyus J. Sikeres kombinált máj- és vesetranszplantáció Magyarországon. Orv Hetil 2003;144:125-128.
7. Benko T, Fehervari I, Racz K, Friedrich O, Galfy I, Torok S, Remport A, Járay J, Bodor E, Szabolcs Z. Az első sikeres kombinált szív-veseátültetés Magyarországon. Orv Hetil 2008;149:147-152.
8. Fehervari I, Gorog D, Kobori L, Varga M, Sarvari E, Gerlei Z, Nemes B. Hepatitis B és májátültetés. Orv Hetil 2007;148:1299-1302.
9. Nemes B, Sárváry E, Kóbori L, Gerlei Z, Fehervari I, Görög D, Perner F, Ther G, Varga M, Szonyi L, Telegdy L, Schuller J, Weszelits V, Járay J. A magyar májátültetési program demográfiai, perioperatív és mortalitás jellemzői Orv Hetil 2005;146:1423-1432.

10. Margreiter R, Königsrainer A, Spechtenhauser B, Ladurner R, Pomarolli A, Hörmann Ch, Steurer W, Graziadei I, Vogel W. Our experience with combined liver-kidney transplantation: an update. *Transplant Proc* 2002;34:2491-2492.
11. Nemes B. Polak W. Ther G. Hendriks H. Kobori L. Porte RJ. Sarvary E. de Jong KP. Doros A. Gerlei Z. van den Berg AP. Fehervari I. Gorog D. Peeters PM. Jaray J. Slooff MJ. Analysis of differences in outcome of two European liver transplant centers. *Transpl Int* 2006;19:372-380.
12. Adam R, Cailliez V, Majno P, Karam V, McMaster P, Caine RY, O'Grady J, Pichlmayr R, Neuhaus P, Otte JB, Hoeckerstedt K, Bismuth H. European Liver Transplant Registry study. *Lancet* 2000;356:621-627.
13. Margreiter R, Kramar R, Huber C, Steiner E, Niederwieser D, Judmaier G, Vogel W. Combined liver and kidney transplantation. *Lancet* 1984;1:1077-1078.
14. Jeyarajah DR, Gonwa TA, McBride M, Testa G, Abbasoglu O, Husberg BS, Levy MF, Goldstein RM, Klintmalm GB. Hepatorenal syndrome: combined liver kidney transplants versus isolated liver transplant. *Transplantation* 1997;64:1760-1765.
15. Jeyarajah DR, McBride M, Klintmalm GB, Gonwa TA. Combined liver-kidney transplantation: what are the indications? *Transplantation* 1997;64:1091-1096.
16. Locke JE, Warren DS, Singer AL, Segev DL, Simpkins CE, Maley WR, Montgomery RA, Danovitch G, Cameron AM. Declining outcomes in simultaneous liver-kidney transplantation in the MELD era: ineffective usage of renal allografts. *Transplantation* 2008;85:935-942.
17. Remuzzi G, Ruggenenti P, Codazzi D, Noris M, Caprioli J, Locatelli G, Gridelli B. Combined kidney and liver transplantation for familial haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 2002;359:1671-1672.

18. Laufer G, Kocher A, Grabenwöger M, Berlakovich GA, Zuckermann A, Ofner P, Grimm M, Steininger R, Mühlbacher F. Simultaneous heart and kidney transplantation as treatment for end-stage heart and kidney failure. *Transplantation* 1997;64:1129-1134.
19. Calne RY, Williams R. Liver transplantation in man. I. Observations on technique and organization in five cases. *BMJ* 1968;4:535-550.
20. Lerut J, Gertsch P, Blumgart LH. "Piggy back" adult orthotopic liver transplantation. *Helv Chir Acta* 1989;56:527-530.
21. Lerut J, Gertsch P. Side-to-side cavo-cavostomy: a useful aid in "complicated" piggy-back liver transplantation. *Transpl Int* 1993;6:299-301.
22. Lerut JP, Molle G, Donataccio M, De Kock M, Ciccarelli O, Laterre PF, Van Leeuw V, Bourlier P, de Ville de Goyet J, Reding R, Gibbs P, Otte JB. Cavocaval liver transplantation without venovenous bypass and without temporary portocaval shunting: the ideal technique for adult liver grafting? *Transpl Int* 1997;10:171-179.
23. Woodroffe R, Yao GL, Meads C, Bayliss S, Ready A, Raftery J, Taylor RS. Clinical and cost-effectiveness of newer immunosuppressive regimens in renal transplantation: a systematic review and modelling study. *Health Technol Assess* 2005;9:1-179.
24. Jakab J, Fehervari I, Borka P, Tamas R, Soos I, Zsigmond I, Jaray J. Role of Posttransplant Alloantibodies in Patient Survival After Liver Transplantation. *Transplantation* 2004;78:91.
25. Fazakas J, Varga M, Fehérvári I, Sárváry E, Járay J. The procalcitonin serum level changes during and after combined liver-kidney transplantation : a case study approach. In: *First International Congress Sepsis and Multiorgas Dysfunction*. Berlin: Infection; 2003. 267.

26. Ingelsten M, Karlsson-Parra A, Granqvist AB, Mölne J, Olausson M, Haraldsson B, Nyström J. Postischemic inflammatory response in an auxiliary liver graft predicts renal graft outcome in sensitized patients. *Transplantation*. 2011;91:888-894.
27. Reichman TW, Marino SR, Milner J, Harland RC, Cochrane A, Millis JM, Testa G. Acute humoral rejection in an ABO compatible combined liver-kidney transplant--the kidney is not always protected. *Am J Transplant*. 2009;9:1957-1960.
28. Rana A, Robles S, Russo MJ, Halazun KJ, Woodland DC, Witkowski P, Ratner LE, Hardy MA. The combined organ effect: protection against rejection? *Ann Surg*. 2008 ;248:871-879.
29. Olausson M, Mjörnstedt L, Nordén G, Rydberg L, Mölne J, Bäckman L, Friman S. Successful combined partial auxiliary liver and kidney transplantation in highly sensitized cross-match positive recipients. *Am J Transplant*. 2007;7:130-136.
30. Opelz G, Margreiter R, Döhler B. Prolongation of long-term kidney graft survival by a simultaneous liver transplant: the liver does it, and the heart does it too. *Transplantation*. 2002;74:1390-1394
31. Opelz G, Döhler B, Süsal C. Analysis of positive kidney, heart, and liver transplant crossmatches reported to the Collaborative Transplant Study. *Hum Immunol*. 2009;70:627-630.
32. Fehr T, Sykes M. Clinical experience with mixed chimerism to induce transplantation tolerance. *Transpl Int*. 2008;21:1118-1135.
33. Golshayan D, Pascual M. Tolerance-inducing immunosuppressive strategies in clinical transplantation: an overview. *Drugs*. 2008;68:2113-2130.
34. Nardo B, Beltempo P, Montalti R, Bertelli R, Cavallari G, Ercolani G, Lauro A, Grazi G, Mikus PM, Pilato E, Mikus E, Arpesella G, Pinna A, Stefoni S, Cavallari

- A, Faenza A. Kidney transplantation combined with other organs: experience of Bologna s. Orsola hospital. *Transplant Proc* 2005;37:2469-2471.
35. Gibbons C, Sykes M. Manipulating the immune system for anti-tumor responses and transplant tolerance via mixed hematopoietic chimerism. *Immunol Rev.* 2008 ;223:334-360
 36. Montgomery RA, Locke JE, King KE, Segev DL, Warren DS, Kraus ES, Cooper M, Simpkins CE, Singer AL, Stewart ZA, Melancon JK, Ratner L, Zachary AA, Haas M. ABO incompatible renal transplantation: a paradigm ready for broad implementation. *Transplantation.* 2009;87:1246-1255.
 37. Pescovitz MD. Use of antibody induction in pediatric renal transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2008;13:495-509.
 38. Brown KA, Moonka DK. Liver transplantation. *Curr Opin Gastroenterol.* 2000;16:290-304.
 39. Shapiro R. Reducing antibody levels in patients undergoing transplantation. *N Engl J Med* 2008;359:305-306.
 40. Palmer A, Taube D, Welsh K, Brynner H, Delin K, Gjørstrup P, Konar J, Söderström T. Extracorporeal immunoadsorption of anti-HLA antibodies: preliminary clinical experience. *Transplant Proc* 1987;19:3750-3751.
 41. Vieira CA, Agarwal A, Book BK, Sidner RA, Bearden CM, Gebel HM, Roggero AL, Fineberg NS, Taber T, Kraus MA, Pescovitz MD. Rituximab for reduction of anti-HLA antibodies in patients awaiting renal transplantation: 1. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics. *Transplantation* 2004;77:542-548.
 42. Ramsey G, Cornell FW, Hahn LF, Larson P, Issitt LB, Starzl TE. Red cell antibody problems in 1000 liver transplants. *Transfusion* 1989;29:396-400.

43. Sokol RJ, Stamps R, Booker DJ, Scott FM, Laidlaw ST, Vandenberghe EA, Barker HF. Posttransplant immune-mediated hemolysis. *Transfusion* 2002;42:198-204.
44. Jakab J., Borka P.. Possible role of post renal transplant graft-versus-host antibodies in preventing acute graft rejection. *Transpl. Proc.*, 1998;30: 3981-3983
45. Borka P, Jakab J, Rajczy K, Remport A, Járay J, Hoffer I, Perner F. Temporary donor-derived B-lymphocyte microchimerism leading to hemolysis in minor AB0-incompatible renal transplantation. *Transpl Proc* 2001; 33 :2287-2289
46. Shortt J, Westall GP, Roxby D, Chen JW, Snell GI, Polizzotto MN, Magrin G, Webb A, Street AM, Borosak M, Wood EM, Cole-Sinclair MF. A 'dangerous' group O donor: severe hemolysis in all recipients of organs from a donor with multiple red cell alloantibodies. *Am J Transplant* 2008;8:711-714.
47. Yazer MH, Triulzi DJ. Immune hemolysis following ABO-mismatched stem cell or solid organ transplantation. *Curr Opin Hematol.* 2007;14:664-670
48. Pepys MB. C-reactive protein fifty years on. *Lancet* 1981;1:653-657.
49. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet.* 1993 27;341:515-518.
50. Maruna P, Nedelníková K, Gürlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res.* 2000;49 Suppl 1:S57-61.
51. Kuse ER, Langefeld I, Jaeger K, Külpmann WR. Procalcitonin-a new diagnostic tool in complications following liver transplantation. *Intensive Care Med.* 2000 ;26: Suppl 2:S187-92.

10. SAJÁT PUBIKÁCIÓK JEGYZÉKE

10.1 A disszertációhoz kapcsolódó közlemények

1. **Fehérvári I**; Szőnyi L; Fazakas J; Gerlei Zs; Lázár I: TIPS stent migration into the heart with 6-year follow-up Ann Transplant 2011; 16:109-112
2. **Fehervari I**; Fazakas J; Gerlei Z; Nemes B; Kobori L. : Mitigation of cytokine storm by intraoperative use of renal replacement therapy during combined liver-kidney transplantation. Transpl. Proc. 2010; 42:2353-2356
3. **Fehervari I.** Hepatocellularis carcinoma és májtranszplantáció Orv Hetil. 2010;151:1285-1288
4. **Fehérvári I**; Nemes B; Kóbori L; Fazakas J; Mátyus J.: Sikeres kombinált máj- és vesetranszplantáció Magyarországon Orv Hetil. 2003;144: 125-128
5. **Fehervari I.** Májátültetés Magy Seb. 2009; 62:250-252
6. **Fehervari I**; Gorog D; Kobori L; Varga M; Sarvari E; Gerlei Z; Nemes B.: Hepatitis B és májtranszplantáció Orv Hetil. 2007;148:1299-1302
7. **Fehérvári I.:** Májtranszplantáció cirrhosisban. Orv Hetil. 2006;147:1622-1624.
8. Benko T; **Fehervari I**; Racz K; Friedrich O; Galfy I; Torok S; Remport A; Jaray J; Bodor E; Szabolcs Z.: Az első sikeres kombinált szív- és vese átültetés Magyarországon Orv Hetil. 2008;149:147-152
9. Pajer P; **Fehervari I.:** A vesemukodes vizsgálata majtranszplantalt betegeknél: MDRD- vagy Cockcroft-Gault-formula? Orv Hetil. 2009;150:155-160

10. Gorog D; **Fehervari I**; Doros A; Nemes B; Mathe Z; Kobori L; Jaray J.: Subcapsularis haematoma es grafruptura májátültetés után Magy Seb. 2008; 61:230-233
11. Perner F; **Fehervari I**; Jaray J; Alföldy F; Török E; Daboczi A; Borka P.: Organ transplantation in Hungary. Ann Transplant. 1996;1:44-48
12. Doros A. Nemes B. **Fehervari I**. Gorog D. Gerlei Z. Nemeth A. Hartmann E. Deak AP. Fazakas J. Toth S. Kobori L.: Percutan transhepaticus fémstent behelyezésével kezelt májkapuvéna-szűkületek májátültetés után Orv Hetil. 2009;150:1231-1234
13. Nemes B; Görög D; **Fehérvári I**; Mándli T; Sárváry E; Kóbori L; Doros A; Fazakas J.: Unusual portal reconstructions after liver transplantation – Case report and review of literature I. Med. Appl Sci 2010; 2:131-133.
14. Mathe Z; Kobori L; Gorog D; **Fehervari I**; Nemes B; Gerlei Z; Doros A. Nemeth A; Mandli T; Fazakas J; Jaray J. : Az első sikeres élő donoros fenőttkori jobb lebenyes májtranszplantáció Magyarországon Orv Hetil. 2010;151:3-7
15. Kobori L; Nemeth T; Nemes B; Dallos G; Sotonyi P. Jr; **Fehervari I**; Patonai A; Slooff M. J. H; Jaray J; de Jong, K. P. : Experimental vascular graft for liver transplantation. Act Vet Hung. 2003;51:529-537.
16. Sarvary E. Nemes B. Gerlei Z. Gaal I. Blazovics A. Gorog D. Czabai G. Dinya E. Mathe Z. Varga M. **Fehervari I**. Perner F. Sulyok B. Pallai Z. Jaray J.: Redox homeostasis vizsgálata maj- es vesetranszplantacio során Orv Hetil. 2008;149:509-515
17. Nemes B. Sarvary E. Gerlei Z. Fazakas J. Doros A. Nemeth A. Gorog D. **Fehervari I**. Mathe Z. Galffy Z. Par A. Schuller J. Telegdy L. Feher J. Lotz G. Schaff Z. Nagy P. Jaray J. Lengyel G.: Hepatitis C-virus kiujulasa májátültetés után Orv Hetil. 2007;148:1971-1979

18. Varga M. Rempert A. Czebe K. Peter A. Toronyi E. Sarvary E. **Fehervari I.** Sulyok B. Jaray J.: A cytomegalovirus-fertozes rizikofaktori, hatasai es a megelozes lehetosegei transzplantaciot kovetoen Orv Hetil. 2008;149:551-558
19. Kobori L. Nemeth T. Nagy P. Dallos G. Sotonyi P Jr. **Fehervari I.** Nemes B. Gorog D. Patonai A. Monostory K. Doros A. Sarvary E. Fazakas J. Gerlei Z. Benko T. Piros L. Jaray J. De Jong KP. Experimental results and clinical impact of using autologous rectus fascia sheath for vascular replacement. Act Vet Hung. 2008;56:411-420
20. Lengyel G. Kobori L. **Fehervari I.** Nemes B. Gorog D. Patonai A. Sarvary E. Varga M. Perner F. Feher J. Kombinalt interferon-alfa-2b es ribavirin terapia majtranszplantaciot koveto kronikus C-hepatitisben Orv Hetil. 2003;144:2367-2370
21. Nemes B. Polak W. Ther G. Hendriks H. Kobori L. Porte RJ. Sarvary E. de Jong KP. Doros A. Gerlei Z. van den Berg AP. **Fehervari I.** Gorog D. Peeters PM. Jaray J. Slooff MJ. Analysis of differences in outcome of two European liver transplant centers. Transpl Int. 2006;19:372-380
22. Kobori L. Mathe Z. Fazakas J. Gerlei Z. Doros A. **Fehervari I.** Sarvary E. Hartmann E. Nemeth A. Mandli T. Toth S. Szonyi L. Korponay Z. Kiss M. Gorog D. Jaray J. A gyermekkori majatültetes sebészeti alapjai. Az elodonor-program első lépései Magyarországon Orv Hetil. 2008;149:1271-1275
23. Nemes B. Kobori L. **Fehervari I.** Fazakas J. Gerlei Z. Ther G. Gorog D. Perner F. Doros A. Sarvary E. Jaray J. Hagyományos, "crossclamp" és "piggyback" technikával végzett máj-átültetések eredményeinek összehasonlítása Magy Seb. 2005;58:155-161
24. Doros A; Németh A; Hartmann E; Deák P.Á; **Fehérvári I**; Tóth Sz; Nemes B; Kóbori L Ballonos tágitás és fémstentbehelyezés a vena cava inferior májátültetés után kialakult szűkületeiben Magy Radiol 2009; 83:80-85.

25. Nemes B; Zádori G; Hartmann E; Németh A; **Fehérvári I**; Görög D; Máthé Z; Dávid A; Jakab K; Sárváry E; Piros L; Tóth Sz; Fazakas J; Gerlei Zs; Járay J; Doros A Epeúti szövődmények májtranszplantáció után Orv Hetil 2008;149: 963-973.
26. Nemes B; Sárváry E; Kóbori L; Gerlei Zs; **Fehérvári I**; Görög D; Perner F; Ther G; Varga M; Szőnyi L; Telegdy L; Schuller J, weszelits V; Járay J A hazai májátültetés demográfiája, perioperatív jellemzői és mortalitása Orv Hetil 2005; 146:1423-1432.
27. Hartmann E; Németh A; Juharosi Gy; Lénárd Zs; Deák P.Á; Kozma V; Nagy P; Gerlei Zs; **Fehérvári I**; Nemes B; Görög D; Fazakas J; Kóbori L; Doros A Downstaging of hepatocellular carcinoma with radiofrequency ablation ont he Hungarian liver transplantation waiting list – Early results and learned lessons I Med Appl Sci 2009;1: 41-45.
28. Nemes B; Gelley F; Zádori G; Földes K; Firneisz G; Görög D; **Fehérvári I**; Kóbori L; Gerlei Zs; Fazakas J; Pápai S; Doros A; Nagy P; Lengyel G; Schaff Zs; Sárváry E De novo diabetes és májátültetés különös tekintettel a hepatitis C-vírus kiújulására Orv Hetil 2010;115:1062-1071.
29. Nemes B; Gelley F; Zádori G; Piros L; Pernecky J; Kóbori L; **Fehérvári I**; Görög D Outcome of liver transplantation based on donor graft quality and recipient status Transpl Proc 2010;42: 2327-2330.
30. Nemes B; Sárváry E; Sótónyi P; Gerlei Z; Doros A; Gálffy Z; **Fehérvári I**; Fazakas J; Járay J; Kóbori L : Factors in association with sepsis after liver transplantation: the Hungarian experience Transpl Proc 2005;37: 2227-2228.
31. Szőnyi L, Arató A, Járay J, Sulyok B, **Fehérvári I.** MEGX-teszt. Új módszer a máj funkcionális tartalékának megállapítására Gyermekgy 1998;49:212-219.

32. Patonai A, Nemes B, Görög D, Kóbori L, Sótonyi P Jr, **Fehérvári I**, Weszelits V, Doros A, Dallos G, Schaff Z, Perner F.: A hazai májtranszplantációk értékelése patológiai szempontból. Orv Hetil 2001;142: 435-441.
33. Szőnyi L, Kóbori L, Görög D, **Fehérvári I**, Balogh L, Arató A, Dezsőfi A, Veres G, Perner F, Járny J, Tulassay T Gyermekkori májátültetés Magyarországon 2004-ben. Gyermekgy 2004;55:221-225
34. Szőnyi L, Kóbori L, Borsi J, Görög D, **Fehérvári I**: Gyermekkori szervdonáció Magyarországon - 2004. Gyermekgy 2004;55:561-566
35. Lengyel G, Kóbori L, **Fehérvári I**, Nemes B, Görög D, Patonai A, Sarvary E, Varga M, Hagymási K, Perner F, Fehér J, Tulassay Z.: Combined interferon-alpha-2b and ribavirin therapy in patients with recurring chronic hepatitis C (genotype 1) following liver transplantation in Hungary. Arch Med Sci 2005;1: 8-12.

10.2 Disszertációhoz kapcsolódó könyvfejezetek

1. **Fehérvári I**. Májtranszplantáció in: In: Asztalos Imre, Metzger Peter, Papp János, Zaránd Attila (szerk.) Gastro Update 2010. Gastroupdate Alapítvány, Budapest, 2010: 307-311
2. **Fehérvári I**. Hepatocellularis carcinoma és májtranszplantáció in: Fehér János, Lengyel Gabriella (szerk.) Hepatocellularis carcinoma Akadémiai Kiadó, Budapest, 2010:143-150.
3. **Fehérvári I**. Májátültetés In: Asztalos Imre, Metzger Péter, Papp János, Zaránd Attila (szerk.) Gastro Update 2009. Gastroupdate Alapítvány, Budapest, 2009:294-298

4. **Fehérvári I.** Vesekonzerválás In: Rosivall L, Kiss I (szerk.) Nephrologia: Elmélet és klinikum, dialízis, transzplantáció Medintel Kiadó, Budapest, 2003:1207-1210
5. **Fehérvári I., Kóbori L.:** Májtranszplantáció gyermekkorban. In: Arató András, Szőnyi László (szerk.). Gyermek-gasztroenterológia Medicina Könyvkiadó, 2003: 492-497.

10.3 Disszertációhoz nem kapcsolódó közlemények

1. Rigó J; Földes K; **Fehérvári I**; Máthé Zs; Böze T; Járay J.: Vesetranszplantációt követő, praeeclampsiaival szövődött sikeres ikerterhesség Magy Nőorv L 2004; 67(1):31-34.
2. Tulassay Zs; Flautner L; **Fehérvári I**; Sándor Zs; Németh J.: Somatostatin a hasnyálmirigy-műtétek után kialakuló pancreas-enzim emelkedés megelőzésében Orv Hetil 1992;133:777-780.
3. Orgován Gy; Szabados I; Vigh L; Tóth Z; Papp Á; **Fehérvári I**; Flautner L : Átültetésre előkészített pancreas cauda nyugalmi és stimulációs vizsgálata altatott törpesertéseken Honvédorv 1991;2:119-128.
4. Flautner L; **Fehérvári I**; Tulassay Zs . Elhúzódo hatású somatostatin analóg a hasnyálmirigy külső sipolyainak kezelésében Magy Bel Arch 1992;45:147-149.
5. Orgován Gy; Szabados I; Vigh L; Tóth Z; Pap Á; **Fehérvári I**; Flautner L.: Átültetésre előkészített pancreas cauda secretios vizsgálata léphilus ligatura és a lienalis erek arterio-venosus shunt-je után Magy Seb 1992;45:50-56.
6. Tulassay, Z. Flautner, L. **Fehervari, I.** Octreotide. Lancet. 1992;339:1428.

7. Tulassay Z. Flautner L. Vadasz A. **Fehervari I.** Short report: octreotide in the treatment of external pancreatic fistulas. *Alim Pharm Ther.* 1993;7:323-325
8. Tulassay Z, Flautner L, Sandor Z, **Fehervari I.** Perioperative use of somatostatin in pancreatic surgery. *Acta bio-medica de L'Ateneo parmense* 1993 ;64:205-211
9. Toth A;Alfoldy F; Jaray J; Gorog D; Borka ; **Fehervari I;** Perner F. : Disseminated Kaposi sarcoma in immunosuppressed patients. *Act Chir Hung.* 1995;35:53-62
10. Kovacs JB, Gorog D, Szabo J, **Fehervari I,** Jaray J, Perner F.: Prospective randomized trial comparing Shouldice and Bassini-Kirschner operation technique in primary inguinal hernia repair. *Act Chir Hung* 1997; 36:179-81
11. Végh G, Tamásy S, Ujj M, **Fehérvári I:** Tibiafejtörések kezelésének késői eredményei *Magy Traumatol Ortho H Seb* 1988;28:305-309

11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Mindenekelőtt posztumusz szeretnék köszönetet mondani **Szécsény Andor professzor** úrnak, az I. Sebészeti Klinika igazgatójának, a Semmelweis Egyetem rektorának, aki elindított pályámon, és emberségével, iskolateremtő tudásával mindig példaképem volt.

Köszönettel tartozom a Transzplantációs és Sebészeti Klinika professzorainak, **Perner Ferencnek, Alföldy Ferencnek, Járay Jenőnek** hogy munkájukkal, tudásukkal segítettek a transzplantáció megismerésében, megtanítottak a sebészet és az immunszuppresszió alapjaira.

Köszönöm **M.J.H. Slooff** professzornak és munkatársainak, hogy két éven át tanítottak a groningeni egyetemen és bevezetek a májátültetés rejtelseibe, bátorítottak munkám során. Segítettek nem csak engem, hanem családomnak is beilleszkedni egy új környezetbe.

Köszönöm a Transzplantációs és Sebészeti Klinika májtranszplantációs munkacsoportjának, név szerint **Görög Dénesnek, Gerlei Zsuzsának, Kóbori Lászlónak, Nemes Balázsnak** hogy közös munkánk során segítségemre voltak. Köszönöm **Fazakas Jánosnak** az intraoperatív paraméterek feldolgozásában és értékelésében segített.

Külön köszönöm **Fekete István** úr, a CNW Rendszerház Zrt elnökének segítségét, mely munkám informatikai háttérét biztosította. Nem jöhetett volna létre ez a dolgozat **Könyves Tóth Előd** nélkül, aki az adatelemzésben és értékelésben nyújtott felülmúlhatatlan segítséget, bevezetett a számítógépes adatfeldolgozás rejtelseibe melyért külön köszönet illeti.

Köszönöm a Transzplantációs és Sebészeti Klinika valamennyi dolgozójának és **Langer Róbertnek**, hogy biztosították azt a munkahelyi környezetet, amely lehetővé tette a dolgozat elkészültét. Köszönöm **Kóbori Lászlónak**, hogy a dolgozatban témavezetőm volt.

És végül, de koránt sem utolsó sorban köszönöm családomnak, hogy az eltelt évek során képesek voltak elviselni akkor, amikor ez nekem sem nagyon sikerült. Talán nem töltöttem elég időt együtt gyermekeimmel, talán túl sokszor helyeztem látszólag eléjük munkámat, pedig ez soha nem volt szándékom. Nekik ajánlom ezt a munkát.