

A hazai májátültetési program fejlődése

Kóbori László dr.¹ ■ Görög Dénes dr.¹ ■ Fehérvári Imre dr.¹
 Nemes Balázs dr.¹ ■ Fazakas János dr.¹
 Sárváry Enikő dr.¹ ■ Varga Marina dr.¹ ■ Gerlei Zsuzsanna dr.¹
 Doros Attila dr.¹ ■ Monostory Katalin dr.² ■ Perner Ferenc dr.¹

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Transzplantációs és Sebészeti Klinika, Budapest

²Magyar Tudományos Akadémia, Természettudományi Kutatóközpont, Budapest

Ötvenéves a magyar szervtranszplantáció, és ezzel egyidejűleg ötven évvel ezelőtt történt az első sikeres májátültetés az Egyesült Államokban, amelyet Thomas Starzl végzett. A világon évente több százezer, Magyarországon több mint 7000 ember hal meg májbetegségben. Az esetek nagy részében krónikus elégtelenségről van szó, de 10–15%-ban akut májelégtelenségről beszélhetünk, amelynek mortalitása műtét nélkül 80% feletti. A végstádiumú és akut májbetegség esetében a különféle konzervatív kezelési módszerek csak átmeneti megoldást jelentenek. Az egyetlen, hosszú távú túlélést jelentő gyógymód a transzplantáció. Napjainkban a májátültetést követő átlagos öt-éves, úgynevezett kumulatív túlélés 80% feletti. Az indikációs terület egyre szélesebb, leggyakoribb a vírus és alkohol okozta cirrhosis és a cholestaticus májbetegségek miatt végzett májátültetés. Gyermekeknél főként fejlődési rendellenességek, congenitalis betegségek és metabolikus májbetegségek akut manifesztációi emelendők ki az indikációs körből. A májtranszplantációs túlélési eredményeink a jó nemzetközi statisztikáknak megfelelőek, de a graft- és betegtúlélés további javításában a testre szabott immunszuppressziós kezelés bevezetésének nagy jelentősége lehet. *Orv. Hetil.*, 2013, *154*, 858–862.

Kulcsszavak: szervtranszplantáció, májátültetés, grafttúlélés, testre szabott gyógyszeres kezelés

Progress of the liver transplantation programme in Hungary

The history of organ transplantation in Hungary dates back to 50 years, and the first successful liver transplantation was performed in the United States in that time as well. The number of patients with end stage liver disease increased worldwide, and over 7000 patients die in each year due to liver disease in Hungary. The most effective treatment of end-stage liver disease is liver transplantation. The indications of liver transplantation represent a wide spectrum including viral, alcoholic or other parenchymal liver cirrhosis, but cholestatic liver disease and acute fulminant cases are also present in the daily routine. In pediatric patients biliary atresia and different forms of metabolic liver disorders represent the main indication for liver transplantation. The results of liver transplantation in Hungary are optimal with over 80% long-term survival. For better survival individual drug therapy and monitoring are introduced in liver transplant candidates. *Orv. Hetil.*, 2013, *154*, 858–862.

Keywords: organ transplantation, liver transplantation, graft survival, personalized medical therapy

(Beérkezett: 2013. április 16.; elfogadva: 2013. április 25.)

A szerkesztőség felkérésére készült közlemény.

Rövidítések

GIST = gastrointestinalis stromatumor; HBV = hepatitis B-vírus; HCV = hepatitis C-vírus; HIV = humán immundeficiencia-vírus; IPF = initial poor graft function; PBC = primer biliaris cirrhosis; PNF = primer nonfunkció; PSC = primer szklerotizáló cholangitis; SBC = szekunder biliaris cirrhosis

A májátültetés története

Az első sikeres májátültetés *Thomas Starzl* nevéhez fűződik (Denver, 1963). Az 1970-es évek elején már Európában is elindultak az első sikerekkel járó próbálkozások. Magyarországon az első sikeres májátültetést

Szécsény Andor végezte 1983-ban Budapesten. Több mint tíz év szünet után, 1995-ben *Perner Ferenc* vezetésével a Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinikáján programszerűen is elindult a májátültetés. Az immunszuppresszív terápiában 1980 után bevezetett cyclosporin és tacrolimus megkésztette az egyéves túlélést.

A májátültetés esetében, a többi szervhez hasonlóan, donorhiány miatt a rászoruló betegek jelentős hányada nem jut hozzá a számukra életet jelentő kezeléshez. A máj anatómiai sajátosságai lehetővé teszik a szegmentmáj-átültetést. Ezért alakult ki a „split” és az élő donoros májprogram [1, 2]. A split program lényege, hogy a cadaver májat megfelezzük. Így egyidejűleg két ember élete menthető meg. Az első split átültetést *Pichlmayr* végezte Hannoverben 1988-ban, az első sikeres élő donoros májátültetés pedig *Strong* nevéhez fűződik (1989). Élő donoros májátültetés esetén egy egészséges donor májának jobb vagy bal oldali szegmentjeit távolítják el és tervezetten ültetik át gyermekbe vagy felnőttbe [3]. *Broelsch és Tanaka* az 1990-es években már sikeres élő donoros májátültetési programot vezetett. Világszerte és Európában számos nagy máj-központban folyik élő donoros program.

Sikeres májátültetést követően a halálra ítélt beteg egészséges lesz, és aktív dolgozója lehet a társadalomnak, sportolhat, családot tervezhet. A gyermekmáj-átültetés után szintén jó eredmények várhatók, az idejében elvégzett átültetés után a gyermekek szomatikus és szellemi fejlődése is rendeződik [4].

Indikáció és ellenjavallat

A májtranszplantáció indikációi közül elsősorban a krónikus májbetegségek, a parenchymás és cholestaticus májbetegségek emelhetők ki. A parenchymás csoportot a vírushepatitisek (HCV, HBV), az alkoholos, a cryptogen, az ismeretlen eredetű és az autoimmun cirrhosis alkotják. A cholestaticus csoportban a primer biliaris cirrhosis (PBC), a szekunder biliaris cirrhosis (SBC) és a primer szklerotizáló cholangitis (PSC) említhető [5]. Ritkán metabolikus betegségek akut manifesztációi (Wilson-kór), traumák és tumorok miatt is történik májátültetés. A primer májtumorok közül csak a hepatocellularis carcinománál várható jó túlélés, ha megfelelő kritériumok mellett végzik (Milánó és San Francisco Kritériumok). Metasztázisok esetén csak kivételes esetekben (például: gastrointestinalis stromatumorok [GIST] és neuroendokrin tumorok) merülhet fel a transzplantáció indikációja [6, 7, 8, 9].

A gyermekmáj-transzplantáció leggyakoribb indikációja a veleszületett biliaris atresia, de a különböző metabolikus és enzimdefektusok miatt végzett átültetés sem ritka.

Külön indikációs kört képez az akut májelégtelenség, amely felnőttek és gyermekek esetén egyaránt előfordul. Igen magas mortalitású (75% felett) kórképről van szó,

amelynek alapja a különböző tényezők által kiváltott masszív májsejtnekrózis. A máj nekrózisa egy kaskád-rendszert indít be, amely többszervi (vese, szív, tüdő, agy) elégtelenséghez és halálhoz vezet. A kiváltó okok közül vírusok, gyógyszerek, növényi toxinok (gyilkos galóca) és bizonyos drogok kombinációi emelhetők ki, de az esetek egy részében az etiológia ismeretlen marad. Akut májelégtelenség esetén az antidotumok (acetilcisztein, naloxon), antivirális szerek segíthetnek, de hosszú távú túlélésre csak a sürgősen elvégzett átültetés adhat lehetőséget [10]. Elsősorban gyermekkorban fordul elő a Wilson-kór akut krízisszerű megjelenése. Az akut májelégtelenségben végzett átültetés időzítésében a King's College és a Clichy Kritériumok vannak segítségünkre.

A májtranszplantáció abszolút kontraindikált daganatos betegekben, fertőzésekben és rossz általános állapotú páciensek esetében. Relatív kontraindikáció a portathrombosis, a többször operált has és a humán immundeficiencia-vírus- (HIV-) fertőzés [11].

Várólista és a májátültetés megfelelő időzítése

Fontos a transzplantációs időablak figyelembevétele, mert csak az idejében elvégzett műtét lehet sikeres. A májátültetés időzítése kidolgozott protokollok alapján történik. Az akut esetekre a fent említett kritériumok szolgálnak, de krónikus esetekben a beteget részletes kivizsgálás után várólistára helyezzük. Klinikánk májambulanciáján hepatológus és sebész együtt indikálja az átültetést, és ezt követi a kivizsgálás. A várólistára helyezés előtt a küldő osztály (hepatológus) végzi el a „fázis I” protokoll által meghatározott vizsgálatokat, majd a „fázis II” vizsgálatokat a klinika rendeli el. Ez utóbbi jelenti az aneszteziológiai konzíliumot, a CT-angiográfiát és a vérválasztást. Ezt követően a dokumentáció a hetente ülésező Máj Várólista Bizottság elé kerül, ahol döntés születik a listára helyezéssel. Erről a döntésről a beteget írásban is értesítjük. A listára helyezéskor a beteget vércsoport, testméret és a májelégtelenség súlyossága (Child-P, illetve MELD-score) szerint soroljuk be. A májelégtelenség súlyosságának megállapítására figyelembe vesszük a máj szintetizáló-funkcióit (protrombin, albumin), a bilirubin- és kreatininszintet, a portalis hypertensio okozta ascitist, a nyelőcső-varicositast és az encephalopathia fokát is. Ha a beteg irreverzibilis májbetegsége igazolt és a máj parenchymalisan (szintetizáló-funkció) és/vagy vascularisan (portalis hypertensio) dekompenzált, indokolt az átültetés. A listára helyezéskor a várható túlélés műtét nélkül általában nem több, mint egy év az esetek közel 50%-ában. A rossz általános állapotú, többször hospitalizált betegekkel elért eredmények gyengébbek, a posztoperatív mortalitás magasabb. A hazai májtranszplantációs várólistán 110–120 beteg van, és az átlagos várakozási idő 220 nap. Az akut eseteket sürgősséggel a

már előzőleg említett kritériumok alapján (King's College) helyezük akut (high urgency – HU) listára.

Műtét

Egy transzplantációs program kivitelezéséhez feltétlenül szükség van donorokra. A hazai donor pool jelenleg csak cadaver donorokból származik. A donormáj eltávolításának szervezési, logisztikai és technikai kivitelezésére a dolgozatban nem térünk ki, szintén nem részletezzük a szerv konzerválását, tárolását és szállítását. Az úgynevezett hideg ischaemiás idő 10–12 óra, de a jelenlegi konzervációs technológiák mellett arra kell törekedni, hogy ezen idő ne haladja meg a nyolc órát.

Mint minden műtétnél, így a májátültetés esetében is összeszokott teammunkára van szükség, amiben a sebész, aneszteziológus, intenzív orvos, hepatológus, gyermekgyógyász és radiológus egyaránt részt vesz. A műtéti idő igen változó lehet (4–12 óra). Hasonlóan változó a vérvesztés is. A beavatkozás során fellépő hemodinamikai változások, az anhepaticus fázis és a reperfüziós szindróma miatt a műtéti kockázat igen magas.

A műtét első fázisa a hepatectomia, a beteg máj eltávolítása. Általában ez a legnehezebb feladat az extrém portalis hipertensio, heges, gyulladós összenövések és a rossz alvadási paraméterek miatt. A májátültetés orthotopicusan történik, az új máj a régi helyére kerül. Ilyen technikával a májat a vena cava inferior szegmenttel együtt távolítjuk el. Alternatív technika a „piggy back”, amelynek során a donor retrohepaticus vena cava szegmentje megmarad. Ezt követi a donormáj beültetése. A májat a hasüregbe helyezük, és az érképletek (vena cava, vena portae, arteria) anastomosisai után, a reperfüziót követően az új máj általában azonnal működni kezd. Ezek után megvarrjuk az epeúti anastomosisát felszívódó fonalakkal. Az új máj működésének első jelei az epetermelés, a beteg testhőmérsékletének emelkedése és az alvadási paraméterek javulása. A jó veseműködés is biztató jelként fogható fel.

Parciális májgraftok esetén a donormáj megfelel (split). A nagyobb jobb lebenyt felnőttbe, a kisebb bal lebenyt gyermekbe ültetik át. Így egy donormájjal két beteget lehet transzplantálni. Élő donoros átültetés esetén általában rokonból származó májgraftól van szó. A részletesen, előre kivizsgált donor és beteg tervezett műtétben részesül. A donorból bal vagy jobb oldali májszegmenteket távolítunk el, attól függően, hogy gyermek vagy felnőtt betegbe tervezzük az átültetését. A két műtét csaknem párhuzamosan történik.

Posztoperatív időszak

Az átültetést követően a recipiens minden esetben intenzív ellátást igényel, az átlagos ápolási idő egy–négy nap, amely szövődményes esetekben lényegesen hosszabb. A perioperatív időszakban a tapasztalt aneszte-

ziológusteam nélkülözhetetlen. Figyelni kell a beteg stabilitására, hőmérsékletére, vese- és kardiális funkcióira egyaránt. A graftervevényesség monitorozása során a májenzimek és a véralvadási paraméterek (protrombin, egyéb alvadási faktorok) sorozatban történő mérését végezzük. A graft szintetikus funkcióinak felmérése az alvadási faktorok (I, II, V, VII, IX, X), az albumin és a szérumszudokolinészteráz vérszintjének ellenőrzésével történhet. A graft méregtelenítő tevékenységét a szérummammónia- és szérumlaktátszint utánkövetésével ellenőrizhetjük. A sikeres májtranszplantáció korai jelei 48–72 óra után láthatóak: májenzimek csökkenése, epetermelés, alvadási viszonyok harmóniája, tartalékokkal rendelkező, egyensúlyban lévő homeosztázis.

A primer nonfunkció (PNF) gyakorisága 5%. Terápiájára a retranszplantációig különböző „bridge-technikák” alkalmazása (plazmafiltráció, MARS, Prometheus) jön szóba. A kezdeti rossz graftervevényesség (initial poor graft function – IPF) gyakorisága 10% körüli. Tünetei nem olyan súlyosak, mint a PNF esetében, nem progresszívok, hanem idővel, a májműködés javulásával a szervi elégtelenségek csökkenő mértékű szupportív terápiát igényelnek és a homeosztázis bár lassan, de kompenzálódik.

Az arteria hepatica thrombosisának gyakorisága a nemzetközi irodalomban 5% körüli. Jellemzően hemodinamikai elégtelenséget okoz (szükség lehet vazopresszoros támogatásra is). A klinikai képet progresszív metabolikus laktacidózis jellemzi. A korai arteria hepatica thrombosis diagnózisa és műtéti megoldása az esetek 50%-ában megmentheti a graftervevényességet, egyébként sikeres retranszplantáció nélkül halálos kimenetelű is lehet.

A vena portae thrombosisa, illetve csökkent véráramlása kevésbé drámai lefolyású. Kezelésére antikoaguláció, esetleg thrombectomia, illetve igény szerint retranszplantáció jön szóba.

A suprahepaticus anastomosis stenosis jelei az alsó végtagi oedema, vesediszfunkció, pangó, feszülő máj és ascites. Vena cava inferior stenosis jelei: alsó végtagi oedema, vesediszfunkció, nem pangó máj mellett gyakran kialakuló ascites. Az epeút-obstrukció, az epevezeték-elégtelenség gyakorisága 10%-ra tehető.

A vesének a májbetegség következtében kialakult károsodása a recipiensnek 20%-ánál figyelhető meg. A máj átültetésével a cirrhosis miatt károsodott vesefunkció általában javul. Irreverzibilis vesekárosodás várható, ha a szérumkreatinin-szint magasabb, mint 120 mmol/l, valamint a májátültetés perioperatív időszakában a vesét a megszokottnál nagyobb terhelés éri (például sorozatos hypotonia, nagy mennyiségű vérkészítmény adása, prolongált szöveti hypoxia). A hypovolaemia, az alacsony perctérfogat és a hypotensio kivédésével, valamint a vesetoxikus immunszuppresszív gyógyszerek adagjának megfelelő monitorozásával csökkenthető a posztoperatív veselégtelenség és a dialízisigény előfordulása.

Az immunszuppresszió növelése, a beteg preoperatív morbiditása, a mély icterus mind fertőzésre hajlamosít. A betegek gyakrabban halnak meg fertőzés okozta szepszisben, mint rejectióban. A kórokozók (*Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Klebsiella*, *Staphylococcus*, *Candida albicans*) fő támadási helye a műtéti terület és a tüdő. A beteg kezelésénél mérlegelni kell az immunszuppresszió csökkentését. Szükséges feltétel a gyógyszer-interakciók ellenőrzése, az ismételt sebész-hepatológus-aneszteziológus-infektológus egyeztetések és jó gyógyszer-szint-monitorozás.

Rejectio bármikor előfordulhat különböző mechanizmusokkal. Az első héten előfordulhat pozitív donor-recipient keresztpólya esetén. Kilökődésnél minden mért májfunkciós laboratóriumi paraméter értéke meg-nő [12].

A késői posztoperatív szakban a HCV, PSC, PBC és hepatocellularis carcinoma rekurrenciája is problémát okozhat. Szoros utánkövetéssel az alapbetegség visszatérése is elfogadható eredményekkel kezelhető.

Májátültetés és immunszuppresszió

Az alkalmazott gyógyszerek közül az immunszuppresszió a leglényegesebb, amelyet szigorú protokollok alapján alkalmazunk. Elsősorban calcineurininhibitorokat (tacrolimus, cyclosporin A), mycophenolat-mophetilt és szteroidkészítményeket adagolunk. A megfelelő diétát egyénenként kell tárgyalni. Az átültetés követően a napi kalóriaigény magas (2500 kcal). A szénhidrát-, zsír- és fehérjebevitel igen fontos, a szervezet újra kell építeni. Fontos a vas, a kalcium és a D-vitaminok bevétele is a krónikus anaemia és az osteoporosis minél korábbi felszámolására.

A máj gyógyszer-metabolizáló képességét elsősorban a jelen lévő citokróm P450 enzimek mennyisége és aktivitása határozza meg. Ezen enzimek vesznek részt az immunszuppresszív szerek lebontásában is. A gyógyszeres terápia során jelentkező, nem kívánt mellékhatások egy része ezen enzimrendszer eltérő működésével magyarázható [13].

A sejtekben jelen lévő, aktuális citokróm P450 enzim-szint genetikailag meghatározott, amelyet az aktuális külső-belső tényezők módosíthatnak, különböző fenotípus-variációkat hozva létre.

Korábbi vizsgálataink során már igazoltuk, hogy a fehérvérsejtekben jelen lévő citokróm P450 mRNS-génexpressziója korrelál a májszövet citokróm P450 enzim aktivitásával [14]. Így perifériás vérből, noninvaszív módszerrel lehetőség nyílik az egyén citokróm P450 státusának meghatározására. Prospektíven 105 májdonort vizsgálva 13%-ban extenzív, 50%-ban intermedier, 37%-ban gyenge metabolizáló fenotípust találtunk. Májátültetés előtt tehát a donormáj citokróm P450 státusának meghatározásával lehetőség nyílik az egyénre szabott gyógyszeres terápia beállítására, amelynek köszönhetően csökkenthető a hospitalizációs idő,

megelőzhető a rejectio, csökkenthető a morbiditás és végső soron javítható a graft- és betegtúlélés [15].

Hazai eredmények

Az 1995 óta fejlődő hazai májátültetésnek köszönhetően az évente elvégzett több mint 40 májátültetés eredményei világszínvonalúak. 1995-től napjainkig hazánkban 561 májtranszplantáció történt, 28 alkalommal akut esetben. A gyermekek májátültetését kezdetben főleg Németországban, majd lassan itthon is elkezdtük. Eddig 42 gyermek (12%) májátültetését végeztük el itthon, és elindítottuk az élő donoros programot is. A gyermekek közel 50%-át akut operáltuk fulmináns májelégtelenség miatt. Összesen 21 parciális májgraft átültetésére került sor, főleg gyermekek részére. Ebből három esetben élő donorból származtak a májgraftok. A leggyakoribb indikáció felnőttek esetén a HCV okozta májcirrhosis volt, de nem volt ritka az alkohol, a cholestaticus és autoimmun májbetegségek miatt végzett műtét sem. Hét esetben sikeres kombinált máj-vese átültetés is történt. A recipiensek átlag-életkora 41,2, a donoroké 36,4 év volt. Az átlagos műtéti idő 473 perc, a hideg ischaemiás idő 838 perc, a meleg ischaemiás idő 47 perc volt. A betegek több mint 70%-a Child B (MELD 15,3) stádiumban került műtőasztalra.

Napjainkban a szervátültetés legégetőbb problémáját a donorhiány okozza. Ebben segíthet Magyarország Eurotransplanthoz történő, folyamatban lévő teljes csatlakozása.

Irodalom

- [1] Rogiers, X., Topp, S., Broering, D. C.: Split liver transplantation: split in-situ or ex-situ? *Curr. Opin. Organ. Transplantation*, 2000, 5, 64–68.
- [2] Slooff, M. J. H.: Reduced size liver transplantation, split liver transplantation, and living related liver transplantation in relation to the donor organ shortage. *Transpl. Int.*, 1995, 8, 65–68.
- [3] Karnsakul, W., Intihar, P., Konewko, R., et al.: Living donor liver transplantation in children: a single North American center experience over two decades. *Pediatr. Transplant.*, 2012, 16, 486–495.
- [4] Audet, M., Cag, M., Piardi, T., et al.: Twenty seven years of experience in pediatric liver transplantation in Strasbourg: focus on the ex situ split techniques. *Transplant. Proc.*, 2008, 40, 1932–1936.
- [5] Sampietro, R., Goffette, P., Danse, E., et al.: Extension of the adult hepatic allograft pool using split liver transplantation. *Acta Gastroenterol. Belg.*, 2005, 68, 369–375.
- [6] Nagano, Y., Shimada, H., Takeda, K., et al.: Predictive factors of microvascular invasion in patients with hepatocellular carcinoma larger than 5 cm. *World J. Surg.*, 2008, 32, 2218–2222.
- [7] Végső, Gy., Hajdu, M., Sebestyén, A.: Lymphoproliferative disorders after solid organ transplantation – classification, incidence, risk factors, early detection and treatment options. *Pathol. Oncol. Res.*, 2011, 17, 443–454.
- [8] Végső, Gy., Sebestyén, A., Paku, S., et al.: Antiproliferative and apoptotic effects of mycophenolic acid in human B-cell non-Hodgkin lymphomas. *Leuk. Res.*, 2007, 31, 1003–1008.

- [9] *Végső, Gy.*: Development of malignant tumors after organ transplantation in regard to the choice of immunosuppressive treatment in transplanted patients with lymphomas. The potential role of mycophenolic acid. [A szervátültetést követő rosszindulatú daganatok problémája, különös tekintettel a lymphómában szenvedő, transzplantált betegeknél választandó immunoszuppresszív kezelésre. A mycophenolsav, mint lehetőség.] *Magy. Onkol.*, 2009, 53, 149–156. [Hungarian]
- [10] *Sugawara, K., Nakayama, N., Mochida, S.*: Acute liver failure in Japan: definition classification, and prediction of the outcome. *J. Gastroenterol.*, 2012, 47, 849–861.
- [11] *Adam, R., Karam, V., Delvart, V., et al.*, *European Liver and Intestine Transplant Association (ELITA)*: Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J. Hepatol.*, 2012, 57, 675–688.
- [12] *Fazakas, J., Horovitz, P., Gondos, T., et al.*: Experience with volumetric and conventional hemodynamic monitoring in liver transplanted patients. [Volumetriás és hagyományos hemodinamikai monitorozással szerzett tapasztalatok májtranszplantált betegeknél.] *Aneszteziológia és Intenzív Terápia*, 2000, 30 (Suppl. 1), 34–41. [Hungarian]
- [13] *Hazai, E., Vereczkey, L., Monostory, K.*: Reduction of toxic metabolite formation of acetaminophen. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2002, 291, 1089–1094.
- [14] *Monostory, K., Vereczkey, L., Lévai, F., et al.*: Ipriflavone as an inhibitor of human cytochrome P450 enzymes. *Brit. J. Pharmacol.*, 1998, 123, 605–610.
- [15] *Kóbori, L., Kóbalmy, K., Porrogi, P., et al.*: Drug-induced liver graft toxicity caused by cytochrome P450 poor metabolism. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2008, 65, 428–436.

(Kóbori László dr.,
Budapest, Baross u. 23., 1082
e-mail: laszlo.kobori@transzplant.hu)

Tisztelt Szerzőink, Olvasóink!

Az Orvosi Hetilapban megjelenő/megjelent közlemények elérhetőségére több lehetőség kínálkozik.

Rendelhető különnyomat, melynek áráról bővebben a www.akkrt.hu honlapon (kiadványok, folyóirat, különnyomat menüpontok alatt) vagy Szerkesztőségünkben tájékozódhatnak.

A közlemények megvásárolhatók pdf-formátumban is, illetve igényelhető Optional Open Article (OOpenArt).

Adott díj ellenében az online közlemények bárki számára hozzáférhetők honlapunkon (a közlemények külön linket kapnak, így más oldalról is linkelhetővé válnak).

Bővebb információ a hirdetes@akkrt.hu címen vagy különnyomat rendelése esetén a Szerkesztőségtől kérhető.