

**Májátültetés után kialakuló szövődmények elemzése**  
– különös tekintettel a veseműködés beszűkülés, az epeúti  
szövődmények és a szénhidrát háztartás vizsgálatára –

Doktori tézisek

**Dr. Gámán György**

Semmelweis Egyetem

Patológiai Tudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Nemes Balázs, PhD, egyetemi docens

Hivatalos bírálók:

Dr. Bodor Miklós, PhD, egyetemi docens

Dr. Dezsőfi Antal Tivadar, PhD, egyetemi adjunktus

Szigorlati bizottság elnöke:

Dr. Reusz György, DSc, egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Gerő László, DSc, egyetemi tanár

Dr. Szederkényi Edit, PhD, egyetemi adjunktus

Budapest

2017

## **Bevezetés**

Végstádiumú májelégtelenségben a túléléshez vezető egyetlen út a májátültetés. Az egyre jobb túlélési eredmények következtében egyéb szervek, ill. szervrendszerek rövid-és hosszú távú szövődményei is a látótérbe kerülnek. Irodalmi adatok alapján a HCV fertőzés, a rekurrens betegségek (HCC, PSC), a de novo malignitás és a hipertonia mind negatívan befolyásolják a hosszú távú eredményeket. Jelen tanulmányban elemzem az epeúti szövődmények, a veseelégtelenség, valamint az újonnan kialakuló cukorbetegség (NODAT) jelentőségét orthotopikus májátültetés során (OLT), amelyek szintén jelentős kockázati tényezők.

**Az epeutak érintettsége az egyik leggyakoribb, az életminőséget és a túlélést is befolyásoló szövődmenytípus májátültetést követően.** Az egyes kockázati tényezők nyomon követése és elemzése a hazai programban is elengedhetetlen szerepet játszik az epeúti szövődmények csökkentésében. **Májcirrhosisban a veseműködés is romlik.** Ennek hátterében a hepatorenális szindróma (HRS) áll, de kialakulásában szerepet játszhat a primer veseelégtelenség, a diabetes mellitus, valamint a májátültetést indikáló egyes betegségek, mint pl. a HCV fertőzés. OLT után számos további tényező (a vena cava teljes crossclamp kirekesztése,

politranszfúzió, immunosuppresszív kezelés) rontja a vesefunkciót. A veseműködés beszűkülésének korai észlelése és a posztoperatív funkcióvesztés várható mértékének megítélése elengedhetetlen. **A NODAT szintén a májátültetés súlyos szövődménye, előfordulása 20-25% körül van.** A HCV fertőzés és az immunosuppresszív terápia diabetogén hatása jól ismert, de az idősebb életkor, magas BMI, pozitív családi anamnézis, illetve a preoperatív nem felismert cukorháztartási zavar mind rizikófaktor. A pontos endokrinológiai háttere jelenleg nem teljesen ismert, az inkretin-inzulin tengely és a dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4) aktivitás is fontos szerepet játszhat. A DPP-4 gátlók alkalmazása jelenleg nem része a májátültetés után kialakuló NODAT terápiájának.

## **Célkitűzés**

- Az egyes epeúti szövődmények előfordulási gyakoriságának és típusainak vizsgálata a hazai májátültetési programban
- A főbb rizikótényezők, terápiás módszerek és betegtúlélési mutatók elemzése
- A veseműködés vizsgálata a posztoperatív első év során
- A cystatin C érzékenységének vizsgálata
- Pre-és posztoperatív OGTT szűrés megszervezése, valamint szérum minták gyűjtése
- NODAT endokrinológiai háttérének vizsgálata, DPP-4, GIP, GLP-1 mérések végzése

## **Betegek és módszer**

Az **epeúti szövődeményeket** retrospektív kutatás keretein belül vizsgáltuk (n=519). A betegeket az alábbi epeúti szövődemények alapján csoportosítottuk: epecsorgás (ECS), epeúti necrosis (EN), nem anasztomotikus epeúti szűkület (NAS), anasztomotikus epeúti szűkület (AS). A kontroll csoportot az epeúti szövődeményektől teljesen mentes betegcsoport alkotta (n=378). A posztoperatív 3. hónapon belül kialakult komplikációkat korainak, míg az azt követően jelentkezőket későinek tekintettem. A **veseműködés vizsgálata** során n=321 primer OLT adatát dolgoztuk fel. A preoperatív GFR alapján két csoportot alakítottam ki (60ml/min felett = 1. csoport és 60ml/min alatt = 2. csoport). A posztoperatív első év végi vesefunkció alapján további négy csoportra osztottam a betegeket. „A” csoport = preoperatív és posztoperatív GFR is 60ml/min felett. „B” csoport = preop GFR 60ml/min felett, míg posztop az alatt. „C” csoport = preop GFR 60ml/min alatt, míg posztop a felett. „D” csoport = preop és posztop GFR is 60ml/min alatt. Kockázati tényezőket és betegtúléléseket elemeztem. A cystatin C vizsgálata céljából szérum mintákat gyűjtöttünk. A prediktív hatás érzékenységét ROC analízissel vizsgáltuk. A **NODAT vizsgálatát** 2012 és 2014 között végeztem prospektív jelleggel. A várólistáról 49 ismerten nem cukorbeteg egyént

vontam be (A-csoport) és 21 beteget OLT után (B-csoport). 7 beteget mind a preoperatív, mind pedig a posztoperatív időszakban vizsgáltam. A betegeknél a posztOLT 3-12 hónap között OGTT-t végeztem, az alábbi feltételek szerint: legalább 12 órás éhezési periódust követően a reggeli órákban (8-9 óra között) vénás vért vettem a könyökhajlatból. Ezt követően a betegek megitták a 75 gramm glükózt tartalmazó vizes oldatot. A második vérvételre 120 perc elteltével került sor. Az így nyert terhelés előtti és utáni vérmintákból a labor protokolljainak megfelelő meghatározást követően az alábbi paramétereket vizsgáltam: vércukor, koleszterin, LDL, HDL, CRP, inzulin, c-peptid. Az inzulin szenzitivitást (HOMA2\_S%) és béta-sejt funkciót (HOMA2\_B%) a HOMA2 kalkulátor segítségével számítottam. A szénhidrát háztartás eltéréseinek diagnosztikus kritériuma (a 120 perces vércukor értékek alapján) a következő volt: NGT (<7,8 mmol/l), IGT (7,8-11,0 mmol/l) and DM (> 11,1 mmol/l). A DPP-4 enzim aktivitást kinetikusan mértem ELISA olvasón. A GIP és GLP-1 méréséhez speciális, DPP-4 enzimgátló és alvadásgátló tartalmú gyűjtőket használtam. A GIP és GLP-1 szintek mérést erre alkalmas kompetitív ELISA módszerrel mértem. A végleges koncentráció meghatározást 4-paraméteres görbe illesztő szoftver segítségével számítottam ki. A koncentráció mértékegysége ng/ml volt.

## **Eredmények**

A betegek 27%-ában alakult ki valamely epeúti szövődmény (n=141). 74 esetben (52,5%) a komplikáció 3 hónapon belül jelentkezett. ECS-t és EN-t csak a korai posztoperatív szakban diagnosztizáltak, míg ITBL és VBDS késői szövődményként fordult elő. Epeúti szűkület mind a 3. hónapon belül, mind pedig késői szövődményként is megjelent. A leggyakoribb epeúti komplikáció, a szűkület 17,7%-ban alakult ki. Epecsorgás az esetek 10,4%-ában, míg nekrosis 5,4%-ban jelentkezett. ITBL 1,3%, valamint VBDS 1,3% csak sporadikusan fordult elő. A vizsgálati periódus kezdeti szakaszához képest (1995-2000) az epeúti nekrosis és szűkület előfordulása csökkenő tendenciát mutatott, ezzel szemben az epecsorgás előfordulási gyakorisága lényegében nem vagy csak kismértékben változott az évek során. A hideg ischaemiás idő nem volt statisztikailag hatással ez epeúti szövődmények megjelenésére, a 65 percet meghaladó meleg ischaemiás idő azonban növelte az epeúti nekrosis incidenciáját. Nekrosis esetén szignifikáns mértékben romlott a graft- és betegtúlélés (59%, 51%, 51% vs 81%, 75%, 70%,  $p=0,007$ ). Az epeúti beavatkozások 74%-a intervencionális radiológiai módszer volt, legtöbbször percutan transhepaticus drainage. Több mint 40 esetben 4-nél több beavatkozásra volt szükség. Nem

anasztomotikus epeúti szűkület esetén 30% volt a retranszplantáció aránya.

Eredményeim alapján, függetlenül a preoperatív vesefunkciótól, a betegek 71%-ánál GFR csökkenés következett be a posztoperatív első év végére. Ebben a betegcsoportban gyakrabban diagnosztizáltunk NODAT-ot (21,6% vs 12,7%;  $p=0,087$ ). Kezdeti preoperatív beszűkült vesefunkció esetén a recipiensek 50%-ánál GFR növekedést tapasztaltunk. Ezt a HRS reverzibilitásával magyarázhatjuk. Csökkent preoperatív veseműködés jelentős mértékben növelte a posztoperatív szövődmények kialakulását (vérzés, infekció, szepszis), valamint a betegtúlélés szignifikánsan rosszabb volt ( $p=0,018$ ). A „D” csoport beteginél szintén nagyfokú csökkenést tapasztaltunk a hosszú távú betegtúlélésben. A gyűjtött szérumminták elemzése alapján a cystatin C a veseműködés érzékeny jelzője, és prediktív értékű az OLT utáni veseműködés beszűkülésre nézve. Erre vonatkozóan a klinikai gyakorlatban alkalmazható határértéket is megállapítottunk.

Az OGTT eredmények alapján, a várólistán (A csoport;  $n=49$ )  $n=13$  betegnél diagnosztizáltunk újonnan felfedezett cukorbetegséget (A csoport/DM, 26,5%).  $n=11$  esetben találtunk károsodott glükóz toleranciát (A-csoport/IGT;



22,5%), míg n=25 betegnél negatív lett a terheléses vizsgálat eredménye (A-csoport/NGT; 51%). Pozitív preoperatív OGTT ellenére a betegek 67%-ánál szabályos éhomi vércukor értékeket mértünk.

A kalkulált HOMA2-IR átlagérték és a HCV előfordulása szignifikánsan magasabb volt IGT, ill. DM esetén. A posztoperatív eredmények alapján (B-csoport) n=6 betegnél alakult ki NODAT (28,6%), n=9 betegnél IGT (IGT; 42,8%), míg n=6 esetben szabályos glükóz toleranciát tapasztaltunk.

Cukorterhelést követően, az eltérő glükóz anyagcseréjű betegek között az éhomi DPP-4 értékek nem különböztek, de HCV fertőzés esetén (n=9) magasabbak voltak minden más OLT indikációhoz képest ( $15,5 \pm 5,2$  vs  $8,7 \pm 3,5$ ;  $p=0,008$ ). Vizsgálatom során n=7 beteget mind műtét előtt és műtét után monitoroztam. A posztoperatív szakban 6 beteg esetében romlott a glükóz tolerancia. Az itt vizsgált betegeknél inkább a béta-sejt funkció csökkenés volt a meghatározó. A cukorháztartást jellemző paraméterek vizsgálata alkalmával a B-csoport/NGT betegeihez képest az éhomi inzulin és c-peptid szintek magasabbak voltak posztoperatív IGT, ill. NODAT esetén ( $p<0,001$  és  $p=0,029$ ). Cukorterhelést követően, az eltérő glükóz anyagcsere ellenére sem találtunk az inzulin és c-peptid szintekben különbséget a csoportok között.

A GIP és GLP-1 inkretin hormon koncentrációk hasonlóak voltak a három csoportban, mind OLT előtt és után is, valamint HCV fertőzés esetén sem különböztek.

## **Következtetések**

- Az epeúti szövődmények előfordulási gyakorisága a nemzetközi eredményekkel megegyezik.
- Az infekciók, az akut rejeckió és a HAS ill. HAT rizikótényező.
- Az epeúti beavatkozások több mint 70%-a radiológiai volt, legnagyobb részben percutan transhepaticus drainage.
- A WIT 65 perc alatt tartása elengedhetetlen az epeúti szövődmények csökkentésében.
- A várólistáról a betegek közel 25%-a beszűkült veseműködéssel kerül májátültetésre, amely szignifikáns mértékben rontja a beteg túlélést.
- Függetlenül a kezdeti veseműködéstől, a posztoperatív első év végére a betegek 71%-ában romlott a veseműködés.
- A preoperatív cystatin c szint prediktív a közvetlen posztoperatív veseműködés beszűkülésére, az általunk megállapított határérték a klinikai gyakorlatban is hatásosan alkalmazható.
- A NODAT diagnosztizálásában az OGTT végzése követendő módszer. A HOMA2 index alkalmas lehet mind a per-, mind pedig a posztoperatív szénhidrát anyagcserezavarok felmérésében.

- Függetlenül a cukorháztartás zavarától a DPP-4 aktivitás HCV fertőzés esetén magasabb.
- Az inkretin-inzulin tengely funkciója a vizsgált betegekben még NODAT kialakulása mellett is megtartott volt.
- A DPP-4 gátlók terápia alkalmazása a májátültetés után kialakuló NODAT kezelésében is hatásos és megfontolandó módszer lehet.

## **Saját publikációk jegyzéke**

### ***Disszertációhoz kapcsolódó: [1-5]:***

1. Nemes B, Zadori G, Gelley F, Gaman G, Gorog D, Doros A, Sarvary E. (2010) Can a cutoff value for cystatin C in the operative setting be determined to predict kidney function after liver transplantation? *Transplant Proc.* 42(6):2323-2326.
2. Gaman G, Gelley F, Doros A, Zadori G, Gorog D, Fehervari I, Kobori L, Nemes B. (2013) Biliary complications after orthotopic liver transplantation: the Hungarian experience. *Transplant Proc.* 45(10):3695-3697.
3. Gámán G, Gelley F, Gerlei Z, Dabasi E, Görög D, Fehérvári I, Kóbori L, Lengyel G, Zádori G, Fazakas J, Doros A, Sárvány E, Nemes B. (2013) Veseérintettség májátültetés során. *Orv Hetil.* 154(26):1018-1025.
4. Gaman G, Sarvary E, Gelley F, Doros A, Gorog D, Fehervari I, Kobori L, Wagner L, Nemes B. (2014) New-onset diabetes mellitus and the analysis of

dipeptidyl-peptidase-4 after liver transplantation. Transplant Proc. 46(6):2177-2180.

5. Gaman G, Sarvary E, Gelley F, Doros A, Gorog D, Fehervari I, Kobori L, Wagner L, Mathe Z, Nemes B. (2015) Analysis of Incretin Hormones After Orthotopic Liver Transplantation. Transplant Proc. 47(7):2207-2209.

***Disszertációtól független [6-12]:***

6. Nemes B, Gaman G, Doros A. (2015) Biliary complications after liver transplantation. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 9(4):447-466.
7. Gelley F, Gámán G, Gerlei Z, Zádori G, Görög D, Kóbori L, Fehérvári I, Schuller J, Szőnyi L, Nagy P, Doros A, Fazakas J, Lengyel G, Schaff Z, Kiss A, Sárváry E, Nemes B. (2013) Hepatitis C-vírus-fertőzés kiújulása májátültetés után. Mi változott az elmúlt 10 évben? Orv Hetil. 154(27):1058-1066.
8. Nemes B, Gaman G, Gelley F, Doros A, Zadori G, Gorog D, Fehervari I, Kobori L. (2013) Technical risk factors for hepatic artery thrombosis after

- orthotopic liver transplantation: the Hungarian experience. *Transplant Proc.* 45(10):3691-3694.
9. Nemes B, Gaman G, Sarvary E, Doros A, Gorog D, Fehervari I, Kobori L. (2013) Retransplantations in the Hungarian liver transplant program. *Transplant Proc.* 45(10):3688-3690.
  10. Gelley F, Zadori G, Gorog D, Kobori L, Fehervari I, Gaman G, Gerlei Z, Nagy P, Sarvary E, Nemes B. (2014) Recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation - The Hungarian experience. *Interv Med Appl Sci.* 6(1):16-18.
  11. Sarvary E, Wagner L, Telkes G, Gaman G, Varga M, Gaal I, Mathe Z, Chmel R, Fehervari I, Langer RM. (2014) De novo Prograf versus de novo Advagraf: are trough level profile curves similar? *Transplant Proc.* 46(6):2164-2167.
  12. Nemes B, Gelley F, Dabasi E, Gámán G, Fehérvári I, Görög D, Kóbori L, Fazakas J, Vitalis E, Doros A, Gálffy Z, Máthé Z. (2015) Bakteriális infekciók májátültetés után. *Orv Hetil.* 156(34):1366-1382.

## **Köszönetnyilvánítás**

Köszönetemet fejezem ki témavezetőmnek, **dr. Nemes Baláznak** szakmai és emberi támogatásáért, hogy lehetőséget adott PhD. tanulmányaim elvégzéséhez, és segített orvosi pályám megalapozásában. Köszönet illeti **dr. Langer Róbertet** és **dr. Máthé Zoltánt**, akik a Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinikájának igazgatóiként támogatták munkámat. Hálámat fejezem ki **dr. Sárváry Enikőnek**, hogy témavezetőm távolléte esetén konzulensként vállalta irányításomat és támogatásomat, valamint, hogy **dr. Varga Marinával** egyetemben biztosították a vizsgálatokhoz szükséges laboratóriumi háttérrel. Köszönet illeti továbbá a májambulancia vezetőjét, **dr. Gerlei Zsuzsannát** a vizsgálatokban résztvevő betegek bevonásáért, valamint **Dargai Ilonát** a mintavételek megszervezésében nyújtott pótolhatatlan segítségéért. Köszönöm **dr. Wágner Lászlónak**, házi opponensemnek az értékes és építő jellegű kritikákat. Köszönettel tartozom a **SE Transzplantációs és Sebészeti Klinika valamennyi munkatársának**, akik munkaközösségükbe befogadtak, kutatómunkámat elismerték és segítségükkel támogattak. Köszönöm **dr. Zádori Gergelynek** és **dr. Gelley Fanninak** a baráti és szakmai, önzetlen segítséget, amelyre munkám során mindvégig



számíthattam. Köszönöm **dr. Dabasi Eszternek** az irodalomgyűjtésben és klinikai adatok gyűjtésében nyújtott lelkes segítségét. Köszönöm továbbá a klinikai vizsgálatokhoz szükséges adatgyűjtésben nyújtott segítségét **dr. Balogh Andreának, dr. Pápai Simonnak, dr. Pernecky Júliának**. Őszintén köszönöm **szüleimnek és nővéremnek** a megértő, lelkesítő támogatást. Hálás vagyok **feleségemnek**, aki mindig és mindenben mellettem állt. Bízom benne, hogy közös életünk során viszonzni tudom a sok áldozatot, amelyet a szakmám gyakorlása miatt hoznia kell.