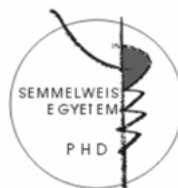


A kombinált máj-vese transzplantáció túlélését befolyásoló egyes tényezők vizsgálata

Doktori tézisek

Dr. Fehérvári Imre

Semmelweis Egyetem
Pathológiai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Kóbori László egyetemi docens PhD

Hivatalos bírálók: Dr. Darvas Katalin PhD
Dr. Szederkényi Edit PhD

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

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.

Viszonylag korán, a transzplantációs éra kezdeti szakában felmerült az igény a kombinált szervátültetés iránt. Az első kombinált szervátültetést 1966-ban Kelly és munkatársai végezték, 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 hasnyálmirigye-vese, illetve máj-vékonybél átültetés ért el, évtizedekkel később. Kombinált máj és veseátültetést Margreiter és munkatársai publikáltak először 1984-ben. Bár az indikációk és a túlélési eredmények a kezdeti időkben jelentős szórást mutattak, az első összefoglaló elemzések 1997-ben jelentek meg, és hosszú időn keresztül a legjelentősebb áttekintést és viszonyítási alapot szolgáltatták.

A sikeres klinikai alkalmazáshoz szükség volt a sebészi technika jelentős fejlődésére, az immunológiai alapok megismerésére, az immunszuppresszió személyre szabottá válására, és nem utolsósorban korszerű aneszteziológiai-intenzív terápiás háttér kialakulására. Májátültetést először Magyarországon Szécsény Andor professzor úr végzett 1983-ban a SOTE I.sz. Sebészeti Klinikáján, majd Semmelweis Egyetem új Transzplantációs és Sebészeti Klinikáján 1995-ben indult el a program szerinti májátültetés Perner Ferenc professzor úr vezetésével. A Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinikáján 1995. január 1 és 2008. július 1 közötti időszakban 372 májátültetés történt. Törvényszerű volt, hogy ez alatt a közel 13 év alatt sor kerül kombinált máj-vese transzplantációra. Közülük 7 betegnél került sor CLKT-ra. A kombinált szervátültetés bevonulása a hazai gyakorlatba rendkívüli előrelépést jelentett. Pusztán statisztikai eredmények alapján várható kombinált

transzplantációs igény jelentkezik minden 50-70. májátültetésnél. Ezért különösen fontos e betegcsoport részletes elemzése és vizsgálata.

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 beteg kiválasztás 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?

Módszerek és eredmények

A célkitűzésben megfogalmazott kérdések megválaszolásához négy, különböző módszertant igénylő, és ezért didaktikailag az adott vizsgálat sorozatnál említett módszert használtam. Ugyancsak az egyes vizsgálatoknál kerül ismertetésre és értékelésre az adott módszer alapján kapott válasz.

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. Az 1999-ben történt első CLKT-t követően a 21. posztoperatív napon betegünket elveszítettük. 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.

1. A legjelentősebb előrelépés az volt, hogy minden további betegünkénél 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.
2. Műteteink során a maximális biztonságra törekedve biopumpa alkalmazását választottuk minden olyan beteg esetén ahol jelentős portális hipertenziót észleltünk, ezzel elérve a splanchnikus terület dekompreszióját és biztosítva a már kialakult retroperitoneális kollaterális hálózat jelentős nyomáscsökkenését. Az alternatív piggy back és cross-clamp technika alkalmazását fenntartottuk azokra az esetekre, amikor a hepatektomia könnyen, jelentősebb vérzés veszélye nélkül elvégezhető volt.
1. 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 alkalomadtán az artériás anasztomózis szűkület radikális ellátását, az anasztomózis újra varrását is.
2. 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.

3. 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 immunuszuppresszív kezelés indítása során törekedtünk a nefrotoxikus gyógyszerszintek megelőzésére.
4. Az indukciós kezelés tekintetében sem a legelső betegünkénél adott OKT3, sem a további 2 betegnél alkalmazott 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 2 betegünk esetén a műtét során vezetett fokozott vérékenység kialakulásához. Lényegesen biztatóbb az IL-2 receptor ellenes monoklonális antitestek alkalmazása (basiliximab, daclizumab) melyeknél ilyen mellékhatást sem kombinált, sem szoliter májátültetés esetén nem láttunk.
5. Az agresszív sebészi taktika egyben azt is jelentette, hogy utóvérzés vagy fertőzés legkisebb gyanúja esetén hasúri explorációt végeztünk, melynek során az esetlegesen fellépő kis utóvérezéseket elláttuk, illetve hasúri lavagot és direkt bakteriológiai mintavételt végeztünk. Ez az agresszív magatartás egyúttal óvatos hozzáállást jelentett antibiotikus rezsimünkben.
6. A posztoperatív ambuláns gondozás keretében betegeink előbb hetente, 3 hónapos kortól 2 hetente, majd fél éves kortól havonta járnak kontroll vizsgálatra. Ilyenkor a szükséges immunuszuppresszív gyógyszerszint monitorizálás mellett természetesen általános vizsgálatok is történnek. Ennek célja, hogy az immunuszuppresszív kezelés mellékhatásaként esetlegesen kialakuló diabétesz, hipertónia, diszlipidémia időben történő felismerése és kezelése megtörténjen.

A vizsgált időszakban alkalmazott protokoll alapján 6 betegnél történt kombinált máj- vese transzplantáció. Jelenleg valamennyi beteg él, rehabilitált. Laboratóriumi

paramétereik kielégítőek, szervpótló kezelést egyikük sem igényel. Ezek alapján a hosszútávú túlélés (első betegünk 11, a vizsgálatban szereplő utolsó 3 éve esett át a kombinált transzplantáción) sikeres. Sajátos módon e betegcsoport gyakorlatilag átfogta az irodalomban javasolt indikációs területet.

MELD pontszám a kombinált máj-vese transzplantációban

2002-ben a májátültetési allokációban az USA-ban bevezetésre került a MELD pontszám, mely drámai változásokat hozott mind az elvégzett CLKT számban, mind a túlélést illetően. Bár a pontszám szerinti beteg kiválasztás alkalmazásával szignifikánsan javult a betegtúlélés a májátültetések során, mégis negatív hatással volt a CLKT-ra az Egyesült Államokban. Miközben a CLKT-k száma évi 320-ra emelkedett a korábbi 100-120-ról, az 1 éves betegtúlélés a 2002-es 87%-ról 2005-re 76%-ra esett, és a beteghalálozási rizikó (hazards ratio) a CLKT betegek között 1,4-re emelkedett a csak májátültetésen átesett betegekkel szemben. Az eredmények látványos romlása háttérben az állt, hogy míg korábban a stabil, jó állapotú betegek kerültek kombinált szervátültetésre, addig a MELD korszak a magasabb pontszámú, azaz a súlyosabb állapotú betegeket preferálta. Gyakran a kritikus állapotú betegek kerültek transzplantációra, akik számára a kombinált szervátültetés már nem járt haszonnal. Ugyanakkor az európai eredményekről semmilyen adat nem állt rendelkezésre. Munkám során internet alapú kérdőíves adatgyűjtést végeztem, melyet mint kutatási témát az Európai Szervátültetési Társaság jóváhagyott. Ennek részeként:

1. Kíldogoztam 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.

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. A kombinált szervátültetést megelőzően 99 beteg (60%) részesült vesepótló kezelésben, mely 81 betegnél hemodialízis, 14 betegnél peritoneális 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.

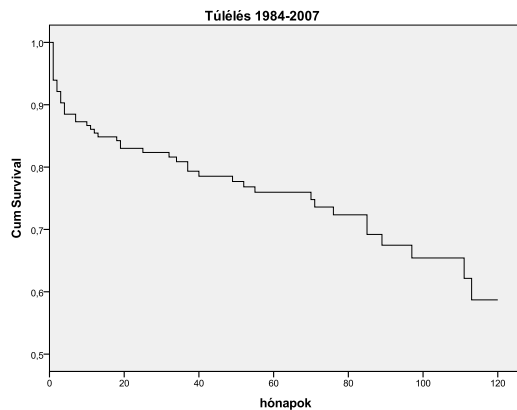
A műtéti technikát illetően 51 esetben a máj átültetése piggy-back technika szerint, 52 betegnél cross-clamp technikával, míg 62 esetben veno-venozus bypass mellett történt. A transzplantációk 139 esetben egy ülésben, folytatólagos máj majd vese transzplantációként történtek. Intraoperatív vesepótló 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 elvéve 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 rejeckió, melyek 4 esetben az első hónapban, 4 esetben az első és harmadik hónap között, 1 esetben 3 hónappal a műtét után jelentkezett. Ismételt akut rejeckió epizód 3 beteg esetében jelentkezett. Vese retranszplantáció előfordulása 3,6% volt (6 beteg). A vesevesztés oka egy esetben akut rejeckió, egy esetben krónikus rejeckió, 4 esetben ismeretlen volt. A vesepótlós kezelés mentes median túlélés 50 hónap volt.

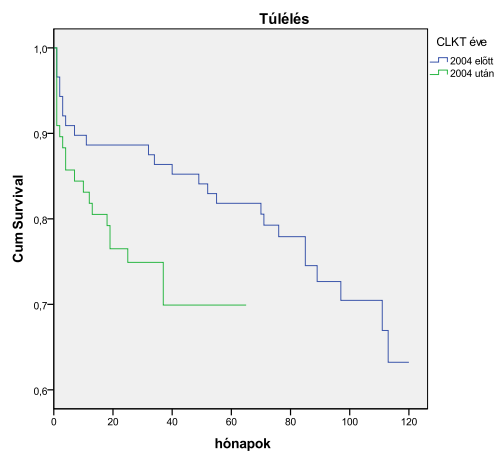
Máj esetében biopsziával igazolt akut rejeckió 19 esetben fordult elő: az első hónapon belül 8 esetben, az első és harmadik hónap között 7 esetben , míg a további 4 rejeckió előfordulási idejéről nincs adat. Máj retranszplantáció 8 történt: 1 esetben alapbetegség visszatérése, 1 esetben akut rejeckió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

miatt. Ugyancsak elkészítettük a betegek kumulatív túlélési görbáját, melyet a 1. ábra mutat.



1. ábra Összesített túlélés (n=165)

A betegcsoportot azonban 2004 előtti és utáni időszakra bontva azonban itt is észlelhető a túlélés szignifikáns romlása (2. Ábra). A 2004 év kiválasztását az indokolta, hogy Európa különböző transzplantációs szervezeteiben addigra vált általánossá a MELD használata, és a kapott csoportok egyéb paramétereikben homogének ($p=0,79$) és így összehasonlíthatóak voltak.



2. ábra: Túlélés CLKT ideje szerint (n=88 CLKT 2004 előtt, n= 77 CLKT 2004 után)
 $p=0,04$

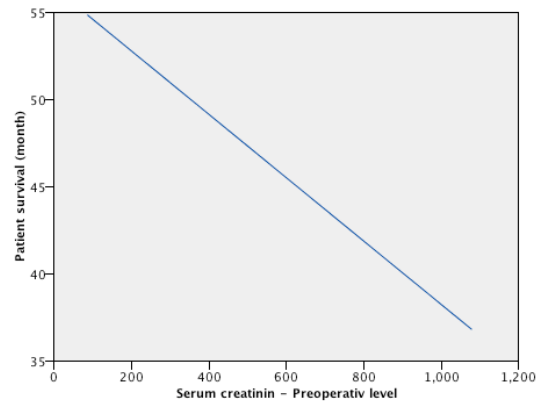
A betegek viszonylag magas (átlagosan 22) MELD pontszámuk „vesére eső részének” maximumát kapták, azonban általános állapotuk a vártnál rosszabb volt, és így kerültek kombinált szervátültetésre. Bár pusztán a pontszám alapján idejében történt a műtét, valójában általános állapotuk lényegesen gyengébb 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 pontszámában 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 az 1. 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

1. táblázat A túlélést befolyásoló szignifikáns faktorok

A korábban megfogalmazott állapotromlásra ad magyarázatot a műtét előtti kreatinin érték vizsgálata, melynek generált görbéje nagyon demonstratív. (3. ábra)



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

A fentiek alapján a MELD pontszám jelenlegi formájában a kombinált máj-veze transzplantációra kerülő betegek állapot megítélésére nem alkalmas, az ez alapján végzett sorrend meghatározás nem biztosít optimális lehetőségeket 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 háttérben 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 májbetegek 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.

A transzplantáció után megjelenő antitestek előfordulását, specifikusságát, eredetét és hatását a program első 8 évében végzett 150 májtranszplantált betegünkön vizsgáltuk. Ez a betegcsoport jól reprezentálja a késői típusú hemolitikus transfúziós szövődmények és a PLS (passenger limfocita szindróma) előfordulását. 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 transfúzió történt, ezt követően 2 héttel a vizsgálatokat megismételtük. A transzplantáció előtt minden esetben megtörténtek a kötelező pretranszfúziós kompatibilitási vizsgálatok (ABO, RhD, ellenanyagvizsgálás 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 transfúzió igényű betegeknél végeztük el az antitest szűrést, amennyiben az anémizálódás, retikulocitózis hátterében a vérzés kizárható volt. Észlelt antitest termelés esetén a kialakult antitest titerét hetente kontrolláltuk. 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 %.

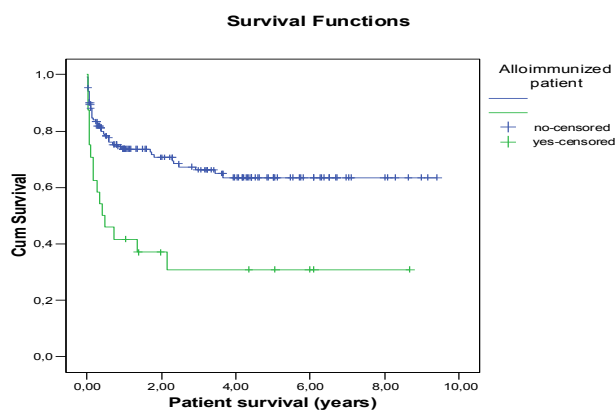
23 esetben észleltük transzplantáció után vércsoport specifikus antitest termelődést, megoszlásukat a 2. táblázat mutatja. A májtranszplantációra kerülő betegeket gyakran transfundálják már transzplantáció előtt. A transzplantációnak is az átlagosnál nagyobb a vérigénye, ezért nagyobb az alloimmunizáció 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

2.táblázat Transzplantáció után detektált autoantitestek

Az antitest(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 17. 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 kiválhatnak 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). Az transzfúzió okozta anti-donor alloantitestet termelők csoportja rosszabb

túlélést mutatott az alloantitestet nem termelő betegcsoporthoz képest (4.ábra) A különbség szignifikáns.



4. ábra Alloimmunizált betegek (n=23) túlélése a nem immunizáltakhoz (n=127) viszonyítva

A vizsgálat eredményei alapján 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, ha az immunizáció korai jeleit időben felismerésre kerülnének, és a szükséges immunhematológiai vizsgálatok időben megtörténnek, ezért tartjuk fontosnak betegeink poszttranszplantációs immunológiai monitorizálását.

Transzplantáció intraoperatív immunológiája

A szervátültetés során a transzplantációra kerülő konzervált szervet a revaszkularizáció során extrém hatások érik. Az erek endotel rétege találkozik először a recipiens limfocitáival. Az itt kialakuló citokin felszabadulás rendkívüli mértékű lehet, és a citokin vihar és annak megfelelő kezelése befolyással van mind a beültetett szerv, mind a beteg túlélésére. Az általánosan alkalmazott, máj esetén az anhepatikus fázisban adott, vese esetén a revascularizáció előtt bejuttatott nagy dózisu szteroid

ellenére ez a citokin vihar nemritkán keringés megingást okoz, és a beteg valamennyi szervrendszerére kedvezőtlen hatással bír.

Rendkívül kevés irodalmi hivatkozás van a májátültettek intraoperatív immunológiai „shock”-járól, és gyakorlatilag nem rendelkezünk korábban adatokkal a kombinált szervátültetések során a több szerv revaszkularizációja miatt elhúzódó, többszörös csúccsal járó citokin felszabadulásról. Munkánk során vizsgáltuk, és tudomásunk szerint először közzöltük 2 CLKT-n átesett betegünk kapcsán észlelt, részletesen dokumentált változásokat 2003-ban.

Betegek és módszer

Két 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 szövődmény (artériás vagy vénás keringészavar, máj vagy vese funkció zavar) kialakulását a posztoperatív időszakban. Ugyancsak nem volt betegeinknek a vizsgált időszakban fertőzéses szövődményre utaló klinikai tünete. A máj reperfüzióját a betegeinknél saját 400 ml vérrel végeztük, a véna hepaticákból a kifolyó reperfüziós vérből száz milliliterenként vettünk mintát.

A vizsgálatok során nem észleltünk különbséget a szisztémás és regionális CRP szintek között. CRP szint emelkedés röviddel a műtét befelyezése után indult 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. 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-lymphocytá immunoglobulinok, 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 reperfüziós szindróma miatt. A szisztémás gyulladásos válasz kiterjedésével arányosan már az első posztoperatív napon kialakulhatnak nonspecifikus szövődmények, amelyekhez, sikertelen kezelésük esetén, hosszabb távon fertőzéses szövődmények is társulnak. A PCT a műtét utáni csúcskoncentrációt

az 1-2 napon éri el, és szövődménymentes esetben egy hét alatt normalizálódik. A szövődményes esetekben a rejekció a PCT szérum szinteket 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 szövődmény mentesen gyógyuló, jó graft-funkciókkal rendelkező betegnél tisztán az immunológiai történések eredményeit láthattuk, és ez alkalmas arra, hogy további vizsgálatok kiindulópontja legyen

Következtetések

1. Először végezhettem a májtranszplantációs munkacsoport tagjaként Magyarországon sikeres, hosszú túlélésű kombinált máj-vezesztranszplantációt, melyet követően 5 további történt, melyek operatőre voltam. Protokollunk alapján mind a betegkiválasztás mind az indikációs terület a kombinált máj-vezesztranszplantáció 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 műtési technika tekintetében valamennyi, az irodalomból ismert transzplantációs technikát alkalmaztuk, azokban megfelelő gyakorlattal rendelkezünk
3. Az általam kialakított európai kombinált máj-vezesztranszplantációs regiszter adatai feldolgozva észleltük, hogy – hasonlóan az amerikai adatokhoz – a MELD rendszer bevezetését követően a kombinált máj-vezesztranszplantáción 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-vezesztranszplantációra váró betegek esetében a műtési 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. Műtéteink 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. Elsőként közöltük a gyulladássos 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.

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. **Fehérvári 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. **Fehérvári 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; Kóbori L; Varga M; Sarvari E; Gerlei Z; Nemes B.: Hepatitis B és májtranszplantáció Orv Hetil 2007;148:1299-302
7. **Fehérvári I.:** Májtranszplantáció cirrhosisban. Orv Hetil 2006;147:(33 SUPPL. 1) 1622-1624
8. Benko T; **Fehervari I;** Racz K; Friedrich O; Galfy I; Torok S; Rempert 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 veseműködés vizsgálata májtranszplantált betegeknel: MDRD- vagy Cockcroft-Gault-formula? Orv Hetil 2008; 150:155-610
10. Gorog D; **Fehervari I;** Doros A; Nemes B; Mathe Z; Kóbori L; Jaray J.: Subcapsularis haematoma es grafruptura májátültetés után Magy Seb 2008;6:230-233
11. Perner F; **Fehervari I;** Jaray J; Alföldy F; Török E; Daboczi A; Borka P.: Organ transplantation in Hungary. Ann Transpl 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. Kóbori 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(3): 131-133.
14. Mathe Z; Kóbori L; Gorog D; **Fehervari I;** Nemes B; Gerlei Z; Doros A. Nemeth A; Mandli T; Fazakas J; Jaray J. : Az első sikeres élő donoros felnőttkori jobb lebenyes májtranszplantáció Magyarországon Orv Hetil 2010;151:3-7
15. Kóbori 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- és vesetranszplantáció 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. Galfy Z. Par A. Schuller J. Telegdy L. Feher J. Lotz G. Schaff Z. Nagy P. Jaray J. Lengyel G.: Hepatitis C-vírus kiújulása 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 cytomegalovírus-fertőzés rizikofaktora, hatásai és a megelőzés lehetőségei transzplantációt követően *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. *Acta 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. Kombinált interferon-alfa-2b és ribavirin terápia májtranszplantációt követő krónikus 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 májátültetés 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; Sárvány 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.
26. 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.
27. 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; Sárvány E De novo diabetes és májátültetés különös tekintettel a hepatitis C-vírus kiújulására *Orv Hetil* 2010; 115: 1062-1071.
28. 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.
29. Nemes B; Sárvány 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.
30. Szőnyi L, Arató A, Járay J, Sulyok B, **Fehérvári I**.: MEGX-teszt. Új módszer a máj funkcionális tartalékának megállapítására *Gyermekgy* 1998;49: 212-219
31. Szőnyi L, Kóbori L, Görög D, **Fehérvári I**, Balogh L, Arató A, Dezsőfi A, Veres G, Perner F, Járay J, Tulassay T Gyermekkori májátültetés Magyarországon 2004-ben. *Gyermekgyógyászat* 55: pp. 221-225. (2004)
32. Szőnyi L, Kóbori L, Borsi J, Görög D, **Fehérvári I**.: Gyermekkori szervdonáció Magyarországon - 2004. *Gyermekgy* 2004;55:561-566.

Disszertációhoz nem kapcsolódó közlemények

1. Rigó J; Földes K; **Fehérvári I**; Máthé Zs; Böze T; Járay J.: Vesetranszplantációt követő, praeclampsziával szövődött sikeres ikerterhesség Magy Nőorv L 2004; 67(1): 31-34.
2. Tulassay Zs; Flautner L; **Fehérvári I**; Sándor Zs; Németh J.: Somatostatín 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 . Elhúzódó hatású somatostatín analóg a hasnyálmirigy külső sipolyainak kezelésében Magy Belorv Arch1992; 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. Aliment Pharm Ther. 1993;7:323-325
8. 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
9. 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; 36:179-181