

Dr. Kóbori László, Dr. Fazakas János, Dr. Ther Gábor, Dr. Korponay Zsuzsanna, Dr. Doros Attila, Dr. Fehérvári Imre, Dr. Görög Dénes, Dr. Nemes Balázs, Dr. Máthé Zoltán, Dr. Gerlei Zsuzsanna, Dr. Sárváry Enikő, Dr. Lengyel Gabriella, Dr. Fehér János, Dr. Szalay Ferenc, Dr. Schuller János, Dr. Péter Zoltán, Dr. Szőnyi László, Dr. Telegdy László, Dr. Perner Ferenc, Dr. Járny Jenő

A májátültetés hazai lehetőségei és eredményei

A májátültetés ma már rutin beavatkozás világszerte, de egy sikeres program megszervezése csak igen komoly team-munka segítségével valósítható meg. A világon évente több százezer, Magyarországon több mint 7000 beteg hal meg májbetegségben. A halálra ítélt betegek nagy része krónikus, irreverzibilis májkárosodásban szenved, de az esetek kb. 15%-ában akut történésről van szó, amelynek mortalitása 80% feletti. Az akut és krónikus májelégtelenség egyetlen radikális és hosszú távú túlélést biztosító gyógymódja Magyarországon is a transzplantáció. A különböző konzervatív kezelési módszerek széles skálája csak átmeneti megoldást jelentenek. Szerencsére a májtranszplantáció utáni mai eredmények itthon is jónak bizonyulnak, a Kaplan-Meier átlagos 5 éves túlélés az alapbetegségtől függően 65-80% feletti. Az indikációs terület egyre szélesebb, leggyakoribb a vírus és alkohol okozta cirrhosis és a chole-

ticus májbetegségek miatt végzett májátültetés. Gyermekeknél a fejlődési rendellenességek a kongenitális májfibrózis és a metabolikus májbetegségek dominálnak az indikációs körben. A több mint 300 hazai májátültetés után a tanuló éveken túl vagyunk, elindítottuk a gyermek és élődonor programot is.

A májátültetés rövid története

Az első sikeres májátültetést az Egyesült Államokban *Thomas Starzl* végezte 1963-ban. A 70-es évek elején már Európában is elindultak az első sikerekkkel járó próbálkozások. Az első magyar májátültetést *Szécsény Andor* végezte 1983-ban Budapesten. Közben az immunszuppresszió fegyvertára is bővült, az azathioprin és a szteroid mellett 1980 után bevezették a cyclosporint és a tacrolimust is. Ezáltal a túlélési eredmények sokat javultak, a rejecció már nem jelentett nagyobb veszélyt. A hazai májtranszplantációs program valójában 1995-ben indult el a Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinikáján *Perner*, majd *Járny* munkacsoportjának vezetésével.

A szervátültetés legnagyobb nehézségét manapság a szervhiány okozza. Ez a máj esetében a legégetőbb probléma, amelynek megoldására sok lehetőség nincs. A májbeteg élet a különböző konzervatív módszerekkel nem menthető meg, egy irreverzibilis cirrhoticus beteg egyetlen túlélési esélye az életmentő májátültetés. A szervhiánnyal kapcsolatos a gyermek-májátültetés kifejezetten nehézkes szervezése is. Kevés a méretben megfelelő donormáj, ezért olyan alternatív megoldások szükségesek, melyek segítségével a műtétet időben el lehet végezni¹. Ez azért is fontos, mert a gyermekeknek a májbetegség mellett a pszicho-szomatikus fejlődésre is gondolni kell. Szerencsére elmondható, hogy a klasszikus májátültetés mellett olyan új technikák is napvilágot láttak, amelyekkel meg-

dás születhet a donorhiány okozta nehézségek csökkentésére².

A máj anatómiai sajátosságai lehetővé teszik a szegment (parciális) májátültetést. Ezért alakult ki a „split” és az élődonor májprogram³. A split program lényege az, hogy a cadaver májat megfélezzük. A nagyobb jobb oldal (szegmentek) egy felnőtt, a kisebb bal oldal vagy a bal laterális szegmentek egy gyermek májátültetéséhez elegendőek. Az első split átültetést *Pichlmaier* végezte Hannoverben 1988-ban. Azóta számos tengerentúli és európai nagy központ rutinszerű beavatkozásként alkalmazza.

A fejlődés itt nem állt meg. *Strong* 1989-ben Brisbane-ben elvégezte az első sikeres élődonoros májátültetést. Élődonoros májátültetés esetén egy egészséges donor májának jobb vagy bal oldali szegmentjeit távolítják el és tervezetten ültetik át gyermekbe vagy felnőttbe. A donorzóvdmények ma már minimálisak, az eredmények kiválóak^{4,5}. *Broelsch* és *Tanaka* a 90-es években már sikeres élődonoros májátültetési programot vezetett, és ma már ez a módszer világszerte elterjedt. Európában számos nagy májközpontban folyik élődonoros program. *Heaton* monoszegment-átültetésről is beszámolt Londonban 1999-ben, a III-as májsegment sikeres átültetést végezték el egy csecsemőben.

A főleg metabolikus és akut májelégtelenségben felmerülő májsejt átültetéssel kapcsolatban megjelentek biztató klinikai eredmények is, de ezek még kísérletes fázisnak tekinthetők⁶. A xenotranszplantáció jövője még nagyon messze van⁷.

A májátültetés indikációja

A májtranszplantáció napjaink egyik listavezető sebészeti beavatkozása. A technikailag igen izgalmas és meglepetésekkel teli műtét után a beteg akár két hét múlva távozhat. Az évek óta leromlott általános állapotú cirrhoticus beteg meggyógyul. Az amerikai szemlélet alapján átül-

Dr. Kóbori László¹, Dr. Fazakas János¹, Dr. Ther Gábor¹, Dr. Korponay Zsuzsanna², Dr. Doros Attila¹, Dr. Fehérvári Imre¹, Dr. Görög Dénes¹, Dr. Nemes Balázs¹, Dr. Máthé Zoltán¹, Dr. Gerlei Zsuzsanna¹, Dr. Sárváry Enikő³, Dr. Lengyel Gabriella⁴, Dr. Fehér János⁵, Dr. Szalay Ferenc⁴, Dr. Schuller János⁶, Dr. Péter Zoltán⁷, Dr. Szőnyi László⁶, Dr. Telegdy László⁶, Dr. Perner Ferenc¹, Dr. Járny Jenő¹

¹Semmelweis Egyetem, ÁOK, Transzplantációs és Sebészeti Klinika

²Semmelweis Egyetem, ÁOK, I.sz. Gyermekklinika,

³Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. sz. Gyermekklinika,

⁴Semmelweis Egyetem, ÁOK, I. sz. Belgyógyászati Klinika

⁵Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. sz. Belgyógyászati Klinika

⁶Fővárosi Önkormányzat, Szent László Kórház

⁷Pest Megyei Önkormányzat Flór Ferenc Kórház

Levelezési cím:

Kóbori László

Semmelweis Egyetem, Általános

Orvostudományi Kar, Transzplantációs és

Sebészeti Klinika

1082 Budapest

Baross u. 23-25.

e-mail cím: koblac@hotmail.com

tetést követően a beteg már egészséges, és aktív dolgozója lehet a társadalomnak, sportolhat és családot tervezhet. A gyermek-májátültetés után szintén jó eredmények várhatók, az idejében elvégzett átültetés után a gyermekek szomatikus és szellemi fejlődése is rendeződik.

Az indikáció igen széleskörű, felnőtteknél és gyermekeknél egyaránt szóba jön. Az indikációs körből elsősorban a cirrhosis emelhető ki. A krónikus májbetegségek közül a parenchymás és cholestaticus májbetegségek alkotják a leggyakoribb indikációt. A parenchymás csoportból a vírushepatitisek (HCV, HBV), az alkoholos, a cryptogen, az ismeretlen eredetű és az autoimmun cirrhosis emelhető ki. A cholestaticus csoportban a primer biliaris cirrhosis (PBC), a szekunder biliaris cirrhosis (SBC) és a primer sclerotizáló cholangitis (PSC) a leggyakoribb indikációs kör. Ritkán metabolikus betegségek (Wilson-kór), traumák és tumorok miatt is történik májátültetés. Csak a primer (hepatocellularis carcinoma) májtumoroknál várható jó túlélés, természetesen megfelelő kritériumok mellett. A daganat átmérője ne haladja meg a 6,5 cm-t, de multiplex góccok esetén az elváltozások száma és átmérője egyaránt számít.

A gyermek transzplantáció leggyakoribb indikációja a veleszületett biliáris atresia, de a különböző metabolikus és enzimdefektusok miatt végzett átültetés sem ritka.

Külön indikációs kör az akut májelégtelenség, amely felnőttek és gyermekek esetén egyaránt előfordul. Az igen magas mortalitásával (70% felett) akut kórkép alapja a különböző tényezők által kiváltott masszív májsejtnecrosis. Akkor beszélünk akut májelégtelenségről, amikor egy egészséges egyénben hirtelen alakulnak ki a tünetek. Az első tünettől (sárgaság) az encephalopathiáig eltelt idő maximum 8 hét lehet. A máj necrosis egy kaskádrendszer indít be, amely többszeri (vese, szív, tüdő, agy) elégtelenséghez és halálhoz vezet. Ha az igen súlyosnak tartott hepatorenalis szindróma is kialakul, akkor a várható medián túlélés két hétnél nem hosszabb. A leggyakoribb okok a vírusok, a gyógyszerek, a gyilkos galóca mérgezés, de gyakran ismeretlen a kiváltó ok⁸. Érdemes külön megemlíteni a diszkrómban közked-

velté vált Ecstasy tablettát is, amely amfetamin-származék és akut májelégtelenséget okozhat. Májkárosító hatását alkohol, a koffein- és taurintartalmú Red Bull potenciórozza. Érdemes erre az etiológiára is gondolni fiatalok esetén. A kórkép súlyossága és gyors lefolyása miatt a terápiának is gyorsnak és agresszívnek kell lennie. Antidotumok (acetylcystein, naloxon), a cytoprotectiv és antivirális szerek segíthetnek, de gyakran csak a sürgős átültetés a járható út. Nem ritka az akut manifesztációval jelentkező Wilson kór sem. Az akut májelégtelenségben tervezett sürgős átültetés időzítése nem mindig könnyű, de segíthet a King's College és a Clichy kritériumok figyelembe vétele. Az akut transzplantációt követő túlélés 65-80% közé tehető⁹.

A májtranszplantáció kontraindikált fertőzésekben és rossz általános állapotú betegekben. Relatív kontraindikáció a portathrombosis, a többször operált has és a HIV-fertőzés.

Időzítés, várólista

A májátültetés időzítése kidolgozott protokollok alapján történik. Az akut esetekre a fent említett kritériumok szolgálnak, de krónikus esetekben a betegeket részletes kivizsgálás után várólistára helyezzük. Klinikánk májambulanciáján hepatológus és sebész együtt indikálja az átültetést és ezt követi a kivizsgálás. A várólistára helyezés előtt a „Fázis I” protokollt kell elvégezni, majd a „Fázis II” következik. Az első a küldő osztály (hepatológus), a másodikat a klinika végzi el. Ez utóbbi jelenti az anaesthesiológiai konzíliumot, a CT angiográfiát és a vérválasztást¹⁰. Ezt követően a dokumentáció a hetente üléselő májvárólista bizottság elé kerül, ahol döntés születik a listára helyezéséről. Erről a döntésről a beteget írásban is értesítjük. A listára helyezéskor a betegeket vércsoport, testméret és a májelégtelenség súlyossága (Child, illetve MELD score) szerint soroljuk be. A májelégtelenség súlyosságának megállapítására figyelembe vesszük a máj szintetizáló funkcióit (prothrombin, albumin), a bilirubin és kreatinin szintet, a portalis hipertensio okozta ascitist, a nyelőcső varicositast és az encephalopathia fokát egyaránt. A daganatos bete-

gek és gyermekek előnyt élveznek minden esetben. Néha nehéz eldönteni, hogy mikor helyezünk valakit várólistára, de az esetek nagy részében nagyon egyszerű. Ha a beteg irreverzibilis májbetegsége igazolt és a máj parenchymalisan (szintetizáló funkció) és/vagy vascularisan (portalis hipertensio) dekompenzálódott, indokolt az átültetés, ilyenkor a várható túlélés műtét nélkül általában nem több mint egy év. Ezeket a tényeket azért fontos megjegyezni, mert csak az idejében elvégzett műtét lehet sikeres. A rossz általános állapotú, többször hospitalizált betegekkel elért eredmények gyengébbek, a posztoperatív mortalitás magasabb. A hazai máj várólistán 40-50 beteg van és az átlagos várakozási idő 220 nap.

A műtét

A transzplantációs program kivitelezéséhez feltétlenül szükséges egy donor pool kialakítása, amely a beültetésre alkalmas májakat biztosítja. A hazai donor pool cadaver donorokból származik. A donormáját prezervációs oldatban sterilen és jégen tároljuk maximálisan 10-12 óráig.

A májátültetés legizgalmasabb része a műtét. Team-munkáról van szó, amiben sebész, aneszteziológus, intenzívus, hepatológus, gyermekgyógyász és radiológus egyaránt részt vesz. A műteti idő (4-10 óra) igen változó lehet. Hasonlóan változó a vérvesztés is. A beavatkozás során fellépő hemodinamikai változások, az anhepaticus fázis és a reperfüziós szindróma miatt a műteti rizikó igen magas. A perioperatív időszakban a tapasztalt aneszteziológus team nélkülözhetetlen. Figyelni kell a beteg stabilitására, hőmérsékletére, vese- és kardiális funkcióira egyaránt.

A műtét első fázisa a hepatectomia, a régi cirrhoticus máj eltávolítása. Általában ez a legnehezebb feladat az extrém portalis hipertensio és a rossz alvadási paraméterek miatt. A májátültetés orthotopicusan történik, az új máj a régi, cirrhoticus máj helyére kerül. Ilyen technikával a májat a vena cava inferior szegmenttel együtt távolítjuk el. Alternatív technika a „piggy back”, amelynek során a retrohepaticus vena cava megmarad. A májat lepreparáljuk a caváról. Mindkét

technikát követően megtörténik a donormáj beültetése. A hideg májat a hasüregbe helyezük, és az érkepletek (vena cava, vena portae, arteria) anasztomosisa után az új máj azonnal működni kezd. Minden varrat atraumatikus, vékony fonallal történik. Ezek után megvarrjuk az epeúti anasztomózist 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. A beteg a műtét után intenzív osztályra kerül, ahol általában 24 órán belül extubálják. Sikeres esetben a beteg 2-3 nap múlva sebészeti osztályra kerül és akár két hét múlva hazamehet.

A parciális májgraftok esetén a donormájat megfelezik, splittelik. A nagyobb jobb lebenyt felnőttbe, a kisebb bal lebenyt gyermekbe ültetik át. Így egy donormájjal két beteget lehet transzplantálni. Élődonoros átültetés esetén általában rokonból származó májgraftból 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 beteg átültetését tervezük. A két műtét csaknem párhuzamosan történik. Az 5 éves túlélés 90%-feletti, igen jó eredmény. (1., 2., 3., 4., 5. kép)

A posztoperatív időszak

Az alkalmazott gyógyszerek közül az immunosuppresszió a leglényesebb, melyet szigorú protokollok alapján alkalmazunk. A megfelelő diétát egyénenként kell tárgyalni, de általában bármit fogyaszthatnak a betegek. Az átültetést követően a napi kalóriaigény magas (2500 kcal). A szénhidrát-, zsír-, és fehérjebevitel igen fontos, a szervezetet újra kell építeni. Fontos a vas, a kalcium és a D-vitaminok bevitele is a krónikus anaemia és az osteoporosis minél korábbi felszámolására.

A szövődmények közül a sebészeti szövődményeken túl említést érdemel az immunosuppresszív állapot miatt kialakult fertőzésekkel szembeni fogékonyság. A bakteriális, gomba- és opportunista vírusfertőzések (cytomegalovírus-CMV) incidenciája magas, de ha időben diagnosztizálják, a terápia sikeres.

A hepatitis C és B vírus rekurrenciája az új májgraftot is veszélyezteti, ezért ezeket a betegeket igen szigorúan kell követni és lehetőleg idejében kezelni. A primer alapbetegség, visszatérése ismert, de ritkán okoz korai graaftkárosodást¹¹. A gyógyszeres kezelés egyéni sajátosságait szinten fontos követni és szükség esetén változtatni a májgraft védelmében^{12,13}.

Hazai eredmények

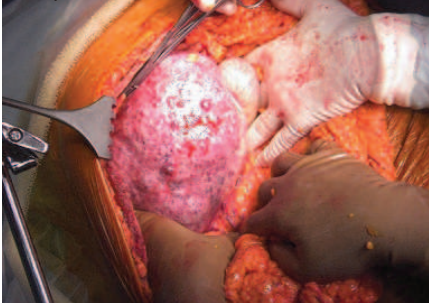
Az 1995 óta fejlődő hazai máj-átültetés túl van a tanuló éveken és az évente elvégzett 40-50 máj-átültetés eredményei világszínvonalúak (1., 2. ábra). A 2006. december végéig elvégzett 311 átültetésből 16 retranzplantáció történt. A gyermekek átültetését kezdetben főleg Németországban, majd lassan itthon is elkezdjük. Eddig 26 gyermek átültetését végeztük el itthon és a tavalyi év elején elkezdjük az élődonor programot is. A gyermekek 50%-át akut operáltuk, fulmináns májelégtelenség miatt. Összesen 16 parciális májgraft átültetésére került sor, főleg gyermekek részére (3. ábra). Ebből két esetben élődonorból származtak a májgraftok. A leggyakoribb indikáció felnőttek esetén a HCV cirrhosis volt, de nem ritka az alkohol, a cholestatikus és autoimmun májbetegségek miatt végzett műtét sem. Három esetben sikeres kombinált máj-vese átültetés is történt. A recipiensek átlagéletkora 41,2, a donoroké 36,4 év volt. Az átlagos műtégi idő 473 perc, a hideg ischemiás idő 838 perc és a meleg ischemiás idő 47 perc volt. A betegek több mint 70%-a Child B (MELD 15,3) stádiumban került műtőasztalra és az 5 éves Kaplan Meier túlélését a 4. ábra szemlélteti. Az utolsó két évben csökkent a mortalitás, amely a tanuló évek végét jelentheti.

Következtetésként elmondható, hogy a máj-átültetés minden nehézség ellenére sikeres programnak számít itthon is. Az évente történt átültetések száma 4,2/millió esetet jelent, amely alacsonyabb az európai átlagnál, de ennek emelését csak a donorszám emelésével oldhatjuk meg. A mai 80% körüli átlagos túlélés jó eredménynek számít, és az alternatív technikák, az élődonor program bevezetésével további sikerekben reménykedünk.

Demográfiai Évkönyv 1999. Központi Statisztikai Hivatal. Budapest. P. 182

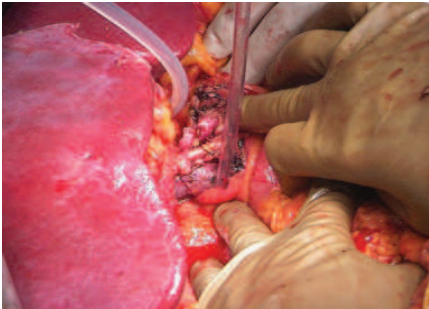
1. Sampietro R, Goffette P, Danse E, De Reyck C, Roggen F, Ciccarelli O, Mathys J, Reding R, De Ville de Goyet J, Lerut J.: *Extension of the adult hepatic allograft pool using split liver transplantation*. Acta Gastroenterol Belg. 2005; 68(3):369-75
2. Slooff MJH: *Reduced size liver transplantation, split liver transplantation, and living related liver transplantation in relation to the donor organ shortage*. Transpl. Int. 1999; 8:65-68
3. Rogiers X, Topp S, Broering DC: *Split liver transplantation: split in situ or ex situ?* Curr. Opin. Organ. Transplant. 2000; 5:64-68
4. Broering DC, Kim JS, Mueller T, Fischer L, Ganschow R, Bickel T, Mueller L, Hillert C, Wilms C, Hinrichs B, Helmke K, Pothmann W, Burdelski M, Rogiers X.: *One hundred thirty-two consecutive pediatric liver transplants without hospital mortality: lessons learned and outlook for the future*. Ann Surg. 2004; 240(6):1002-12; discussion 1012
5. Cotler SJ, McNutt R, Patil R, Banaad-Omiotek G, Morrissey M, Abrams R, Cotler S, Jensen DM.: *Adult living donor liver transplantation: Preferences about donation outside the medical community*. Liver Transpl. 2001; 7(4):335-40
6. Baccarani U, Adani GL, Sainz M, Donini A, Risaliti A, Bresadola F.: *Human hepatocyte transplantation for acute liver failure: state of the art and analysis of cell sources*. Transplant Proc. 2005; 37(6):2702-4
7. He Z, She R, Sumitran-Holgersson S, Blombert P, Islam KB, Holgersson J: *The in vitro activity and specificity of human endothelial cell-specific promoters in porcine cells*. Xenotransplantation 2001; :202
8. Hazai E, Vereczkey L, Monostory K: *Reduction of toxic metabolite formation of acetaminophen*. Biochem. Biophys. Res. 2002; 291. 1089-1094
9. Ascher NL, Lake JR, Emond JC et al: *Liver transplantation for fulminant hepatitis failure*. Semin. Liver Dis. 1993; 1286-682.
10. Mándli T, Gondos T: *Intramuscular pH monitoring during liver transplantation*. Clinical Transplantation 2003; 17(4). 58-62
11. Jeyarajah DR, Netto GJ, Lee SP, Testa G, Abbasoglu O, Husberg BS, Levy MF, Goldstein RM, Gonwa TA, Tillery GW, Crippin JS, Klintmalm GB.: *Recurrent primary sclerosing cholangitis after orthotopic liver transplantation: is chronic rejection part of the disease process?* Transplantation. 1998; 66(10):1300-6
12. Monostory K, Vereczkey L, Lévai F, Szatmári I: *Ipriflavone as an inhibitor of human cytochrome P450 enzymes*. Brit. J. Pharmacol. 1998; 123. 605-610
13. Liu S, Frye RF, Branch RA, Venkataraman R, Fung JJ, Burckart J: *Effect of Age and Postoperative Time on Cytochrome P450 Enzyme Activity Following Liver Transplantation*. J Clin Pharmacol 2005; 45: 666-73

1. kép



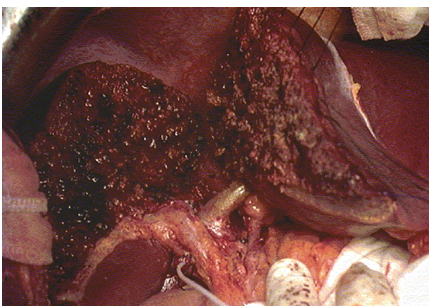
A cirrhoticus máj, abszolút transzplantációs indikáció

2. kép



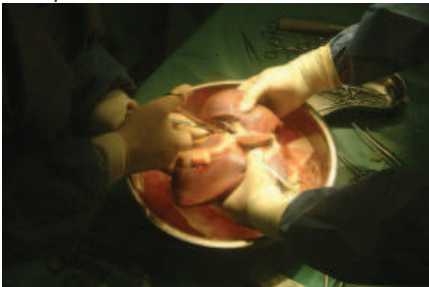
A transzplantált máj reperfúzió után

3. kép



Az élődonáció a májgraft eltávolítása előtt

4. kép



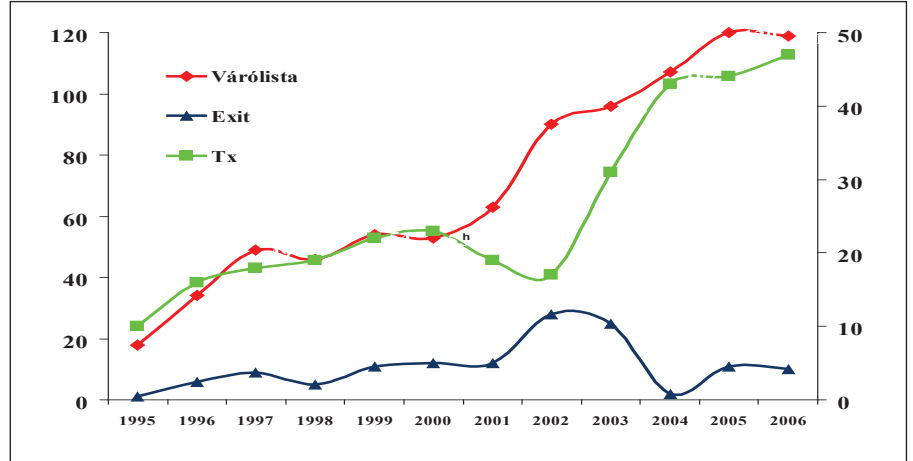
A cadaver máj splittelése

5. kép



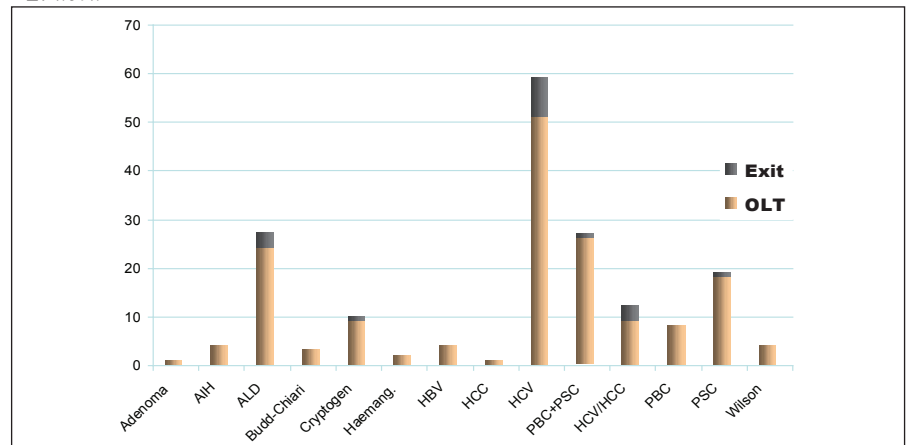
A beültetett partiális májgraft

1. ábra



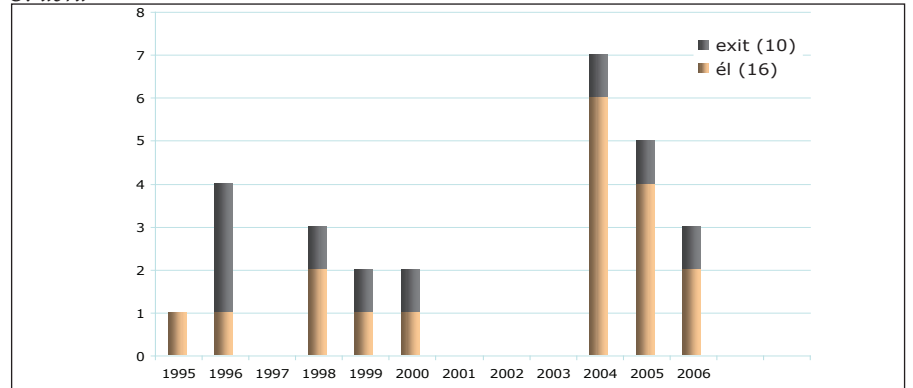
A májátültetés fejlődése 10 év alatt

2. ábra



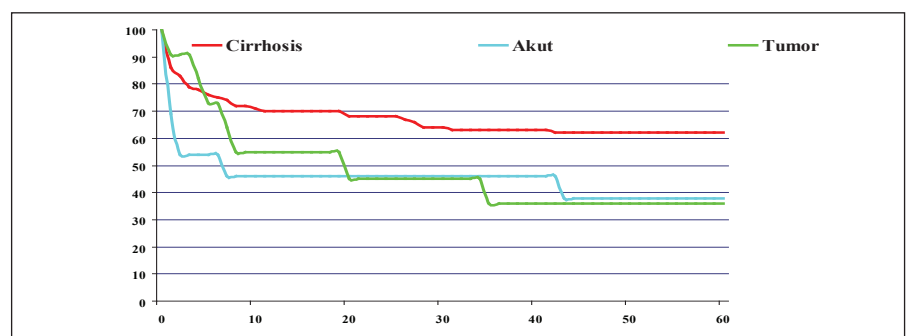
Eredményeink 2003-2006 között

3. ábra



Gyermek májátültetések

4. ábra



Kaplan-Meier 5 éves túlélés