

Májátültetés

Bihari László dr., Piros László dr., Szabó József dr., Gerlei Zsuzsanna dr., Sandil Anita dr., Rózsa Balázs dr., Mándli Tamás dr., Fazakas János dr., Doros Attila dr., Kóbori László dr.

Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinika, Budapest

Correspondence: bihari.laszloadam@gmail.com, bihari.laszlo@med.semmelweis-univ.hu

Végstádiumú májbetegségekben és akut májelégtelenségben az egyetlen, hosszú távú túlélést jelentő gyógymód a májátültetés. Napjainkban a májátültetést követő átlagos 5 éves kumulatív túlélés 80% körüli. A hazai eredményeink is a jó nemzetközi statisztikákat tükrözik vissza. A graft- és betegtúlélés további javításában az egyénre szabott immunszuppressziós kezelés bevezetésének nagy jelentősége van.

KULCSSZAVAK: májtranszplantáció, egyénre szabott immunszuppresszió

Liver transplantation

Liver transplantation is the only treatment in end-stage liver disease and acute liver failure which can provide a long-term survival. The average 5-year survival rate after liver transplantation is around 80%. The results of the liver transplantation in Hungary also reflect the good international statistics. The introduction of personalized immunosuppressive therapy may have a great importance in further improving graft and patient survival.

KEYWORDS: liver transplantation, personalized immunosuppression

Bevezetés

Bár világszerte valamelyest csökkenő tendenciát mutat a májcirrózis incidenciája, így is évente sok százezren, hazánkban pedig mintegy 7000-en halnak meg májbetegség miatt. Az esetek döntő többségét a krónikus májbetegségek teszik ki, de 10-15%-ban akut májelégtelenségről beszélünk, amelynek mortalitása elérheti a 80%-ot is. A végstádiumú és akut májelégtelenség hosszú távú túlélést eredményező terápiája a májátültetés, a különféle konzervatív kezelési stratégiák fő célja a beteg májtranszplantációra való alkalmassá tétele. Sikeres májtranszplantációt követően azonban a betegek többsége teljes mértékben rehabilitálható, újra visszatérhet a normál életbe, akár gyermekeket is vállalhat.

Történeti áttekintés

Májátültetést a világon elsőként *Thomas Starzl* végzett 1963-ban számos állatkísérletes modell után. Azonban az első sikeresnek mondható transzplantáció 1967-ig várattott magára, amely után a tumoros betegség miatt transzplantált recipiens több mint egy évet élt. Ráadásul a beteg halálát nem a transzplantációval kapcsolatos szövödmények, hanem az áttétek kialakulása okozta (1). Az eredményen fellelkedve egyre több centrum

kezdte el saját májtranszplantációs programját, változó sikerrel.

Igazi áttörés azonban – csakúgy, mint a többi szerv transzplantációja esetén – a 80-as évek elején következett be a ciklosporin, majd a tacrolimus megjelenésével, amely hatékony, kevesebb mellékhatással járó immunszuppressziót biztosított a betegeknek. Ezt követően egyre nagyobb számban, egyre jobb rövid és hosszú távú túléléssel lehetett a májátültetést végezni, amely mára rutin beavatkozássá vált.

Magyarországon az első májátültetést *Szécsény Andor* végezte a Semmelweis Orvostudományi Egyetem (SOTE) I. számú Sebészeti Klinikáján 1983-ban. Bár sebésztechnikailag a műtét kifogástalan volt, a beteg mégsem térhetett haza. További három átültetést követően ideiglenesen abamaradt hazánkban a májtranszplantáció.

1995-ben a *Perner Ferenc* által, a SOTE Transzplantációs és Sebészeti Klinikán elvégzett májtranszplantáció indította el a sikeres magyarországi májtranszplantációs programot. Ez után több lépesben jelentősen megnőtt az évi májátültetések száma. Magyarország 2013-as csatlakozása az Eurotransplant (ET) nemzetközi szervallokációs szervezethez (Magyarországon kívül tagjai még: Ausztria, Belgium, Hollandia, Horvátország, Luxemburg, Németország és Szlovénia) jelentős segítséget nyújtott az akut májelégtelenség időben elvégezhető sürgős transzplantációjához (2).

A májátültetés indikációi, várólista

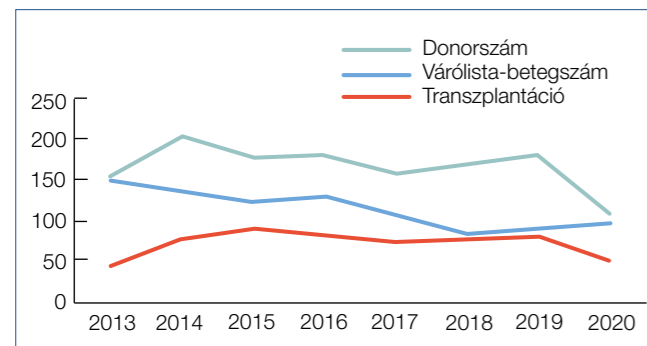
A krónikus májbetegségek parenchymás és cholestaticus csoportokba sorolhatók. A májtranszplantációt igénylő parenchymás májbetegségek közé tartoznak a krónikus vírushepatitisek (HCV, HBV), az alkoholos májbetegség (ALD), az autoimmun hepatitis, illetve a cryptogen, vagyis ismeretlen etiológiájú cirrózis. Utóbbi időben – az obezitas és a metabolikus szindróma incidenciája miatt – egyre gyakoribb a NASH (non alcoholic steatohepatitis) miatt végzett májátültetés (3).

Ugyancsak az elmúlt néhány évben megfigyelhető tendencia a HCV miatt végzett májtranszplantációk drasztikus csökkenése, amely kétségkívül a legújabb „direct-acting” antivirális szereknek köszönhető (4). A transzplantációs indikációt képző cholestaticus betegségek közül a primer sclerotizáló cholangitist (PSC), a primer biliaris cirrhosist (PBC), és a szekunder biliaris cirrhosist (SBC) kell megemlíteni. Metabolikus és egyéb betegségek (Wilson-kór, *Budd-Chiari-szindróma*), tumorok, ritkán trauma vagy iatrogén sérülések miatt is történik májátültetés (5).

Elsődleges májtumorok közül hagyományosan a hepatocellularis carcinománál merült fel májátültetés indikációja megfelelő kritériumok betartása mellett (Milánói és a University of California in San Francisco – UCSF kritériumok), ugyanis csak így várható elfogadható hosszú távú daganatmentes túlélés. Áttéti tumorok esetén nagyon ritkán, kizárólag neuroendokrin tumormetasztázis esetén végeztünk májtranszplantációt. Azonban az elmúlt évtizedben mind a primer, mind a szekunder májtumorok miatti transzplantációs indikációs köre szélesedni látszik (6). Gyermekeknél leggyakrabban a veleszületett biliaris atresia, de metabolikus és enzimdefektusok miatt is történik májátültetés.

Ki kell emelni az egymástól eltérő noxák következtében kialakuló akut májelégtelenséget, amely a felnőtt és gyermek populációt egyaránt érintheti, 75% feletti mortalitással. A kiterjedt májsejtnekrózis egy kaszkádrendszer indít be, amely többszervi (vese, szív, tüdő, agy) elégtelenséghez és halálhoz vezet. A kiváltó okok közül vírusfertőzések, gyógyszerek, növényi toxinok (gyilkos galóca) és bizonyos drogok kombinációi fordulnak elő a leggyakrabban, de az esetek egy részében az etiológia ismeretlen marad. Akut májelégtelenségben legtöbbször csak a sürgősen elvégzett átültetés adhat lehetőséget a beteg túlélésére. Az akut

1. ábra: A májtranszplantációk, a donorszám és a várólistán lévő betegszám alakulása Magyarország ET-csatlakozása óta



májtranszplantáció időzítésében a King's College Hospital és a Clichy kritériumrendszerek adnak eligazítást (7). Ilyen esetekben különösen nagy előnyt jelent Magyarország Eurotransplant-tagsága. Ha a beteg állapota úgy kívánja, Eurotransplant kiemelt sürgősségi (HU – „high urgency”) listára helyezhető, amelynek elfogadását követően akár 24-48 órán belül érkezik a beteg számára alkalmas donormáj-felajánlás a szervezet tagországainak valamelyikéből. Krónikus esetekben a betegek többlépcsős, részletes kivizsgálás után kerülnek várólistára. A listára helyezéskor a betegeket vércsoport, testméret és a májbetegség súlyossága (MELD – Model for End-Stage Liver Disease score) szerint soroljuk be. A daganatos betegek, gyermekek és a kombinált transzplantációra váró betegek előnyt élveznek. Fontos szempont a krónikus májbetegség transzplantációs listára helyezésének időzítése, mert a beteget az úgynevezett transzplantációs „időablakban” kell megoperálni, amikor még elfogadható kockázatot jelent számára a műtéti terhelés (8).

2020. december 31-én a magyar májtranszplantációs várólistán 98 beteg volt. Részben az Eurotransplanthoz csatlakozásnak is köszönhetően, 2014-ben jelentősen megnőtt a multiorgan donációk száma, így az évi májátültetések száma a korábbi évi 40 körüli átültetésről évi 80 körülre emelkedett (a COVID-19-pandémia miatt drasztikusan lecsökkent a donorjelentések száma, így 2020-ban mindösszesen 50 májátültetést végeztünk). Ezzel párhuzamosan a várólistán lévő betegek száma is lassú csökkenést mutatott (1. ábra).

A májtranszplantáció abszolút ellenjavallt tumoros betegekben (a korábban említettek kivételével), fertőzésekben és rossz általános állapotú páciensek esetében. Relatív kontraindikációt képez a vena portae thrombosis, a többször operált has és a HIV-fertőzés (9).

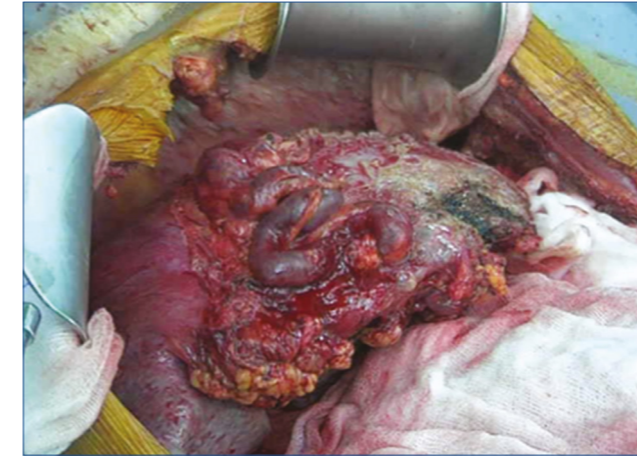
A donor

Hazánkban jelenleg a májgraftok szinte kivétel nélkül agyhalott donorból származnak. Világszerte az elvégezhető májátültetések számát nagyban behatárolja az alkalmas donorok száma. Az elérhető májgraftok, ezzel az elvégezhető beültetések számának növelése érdekében több stratégia létezik.

A donor-rizikóindex (DRI) koncepciója szerint az ideális donor 40 év alatti, traumás agyhalott stabil keringéssel. Anamnézisében sem zsírmáj, sem egyéb májbetegség nem szerepel (10). Azonban az ilyen ideális donor ritka, emiatt a kritériumok észszerű átgondolásával jó eredménnyel transzplantálható máj az úgynevezett „extended criteria” donorokból (ECD) is (11). Sok esetben csak sürgős biopszia segítségével állapítható meg a beültetendő graft alkalmasága. Ehhez 2019 óta Magyarországon is rendelkezésre áll 24 órás patológiai készlet. További lehetőség a donormáj készlet növelésére és a marginális graftok beültethetővé tételére a gépi perfúzió alkalmazása (12). Hazánkban a törvényi szabályozás még nem teszi lehetővé a szív-megállást követő donációt (DCD – donor after circulatory death), de külföldön sikerrel végeznek transzplantációt DCD-donorból is (13).

Anatómiai sajátosságai alkalmassá teszik a májat parciális graft képzésére, amely lehetővé teszi a „split” transzplantációt, ezzel is növelve a transzplantációk számát (14).

2. ábra: Hepatectomia közben a cirrotikus máj



A máj „splitelése” során a kadáver donorból származó májat kettéválasztjuk. A nagyobb, jobb oldali szegmenteket tartalmazó graft egy felnőttnek, a kisebb, bal oldali (2, 3, 4) szegmenteket vagy a bal laterális (2, 3) szegmenteket tartalmazó graft egy gyermeknek ültethető be. Természetesen a beavatkozás csak kiváló minőségű máj esetén végezhető el. Az első split átültetést *Pichlmayer* végezte Hannoverben 1988-ban. Azóta az eljárás rutinná vált számos tengerentúli és európai nagy központban is (15).

A parciális grafttranszplantáción túl lehetőség van a máj élő donoros átültetésére is. *Strong és munkacsoportja* 1989-ben Brisbane-ben végzett először sikeres élő donoros májátültetést (16). Ilyenkor az egészséges donor májának jobb vagy bal oldali szegmentjeit távolítják el, és tervezetten ültetik át gyermekbe vagy felnőttbe. Alapvető elvárás napjainkban a donor laparoskopos műtéte és minimális szövődésmennyiség. *Broelsch és Tanaka* a 90-es években már sikeres élő donoros májátültetési programot vezetett, és mára ez a módszer világszerte elterjedt. Az élő donoros program különösen népszerű Dél-Koreában és Tajvanon, ahol a kadáverdonáció kulturális okokból nem preferált. *Heaton* monoszegment-átültetéséről is beszámolt Londonban 1999-ben, a 3-as májszegment sikeres átültetését végezték el egy csecsemőben (17). A szegment-májtranszplantációs program (split, redukált és élő donoros átültetés), bár egyelőre nem túl nagy esetszámmal, de itthon is elindult.

A műtét és a posztoperatív időszak

Májtranszplantáció sikeréhez elengedhetetlen a szervkivételi és beültető csapat munkájának megfelelő összehangolása, amelynek egyik legfontosabb oka a hideg iszkémiás idő (cold ischaemic time – CIT) 10-12, ECD-donor esetén 8 óra alatt tartása.

A recipiens műtétje a hepatectomiával kezdődik, amely során a beteg májat távolítjuk el (2. ábra), amely az extrém portalis hipertensio, heges, gyulladós összenövés és rossz véralvadási paraméterek miatt sokszor komoly sebésztechnikai kihívás. Standard technika során a májat a retrohepaticus vena cava inferior szegmenttel távolítjuk el. Előfordulhat, hogy a beteg keringése nem tolerálja a teljes vena cava inferior kirekesztést, ilyenkor a hepatectomia „piggyback” technikával történik, a recipiens retrohepaticus

3. ábra: A donor máj beültetése

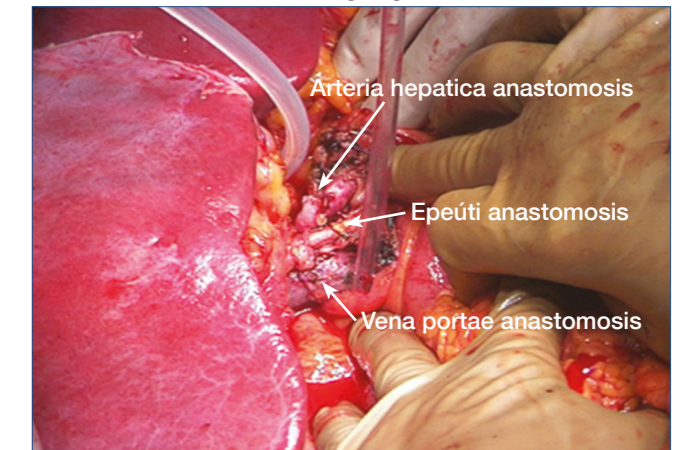


vena cava szegment megtartásával (18). A donor szerv beültetése (3. ábra) az eredeti máj helyére történik (orthotopikus transzplantáció). Először az érkepletek (vena cava, vena portae, arteria) anastomosisai készülnek el, majd a graft a reperfüziót (keringésbe való visszakapcsolását) követően általában azonnal működni kezd (4. ábra). Ezután következik az epeúti anastomosis, amely legtöbbször direkt vég a véghez choledocho-choledochostomia. Ha a recipiens epeútja nem alkalmas anastomosisra (PSC, egyéb epeúti hegesedések, retranszplantáció) hepaticojejunostomiát készítünk. Az új máj megfelelő működését jelzi a beteg hemosztázisának fokozatos javulása, a megfelelő ütemű epe kiválasztás, a beteg testhőmérsékletének normalizálódása. A jó vesefunkció szintén fontos jele a beteg stabil állapotának.

A közvetlen műtét utáni időszakban eleinte intenzív osztályon a graftműködés szoros monitorizálása történik. Primer graftműködési elégtelenség (PNF – primary non function) 5%-ban fordul elő. Ez esetben az egyetlen gyógymód a sürgős retranszplantáció. A kezdeti rossz graftfunkció (IPF – initial poor function) gyakorisága 10% körüli. Ilyenkor még várható a májműködés lassú normalizálódása, amelyet az egyéb szervi funkciók javulása is követ (19).

A vaszkuláris szövődmények közül leggyakoribb az arteria hepatica trombózis, 3-5% körüli előfordulással a nemzetközi irodalom alapján is. Rizikófaktoroként – a viszonylag gyakori – variációs anatómiájú és kis kaliberű artériák em-

4. ábra: A beültetett máj reperfüzió után



lítendők. Korai diagnózis esetén is csak az esetek mintegy felében van lehetőség műtéti rekonstrukcióra. Sikertelensége esetén csak a sürgős retranszplantáció mentheti meg a graftot és a beteg életét (20). Vena portae trombózis esetén tromboectomia, endovaszkularis intervenció, tartós antikoagulációs kezelés, de retranszplantáció is szükséges lehet. Súlyos, nehezen gyógyítható szövődmény a suprahepaticus cava anastomosis szűkülete. A teljes alsó testfélre kiterjedő ödéma, vesediszfunkció, pangó, feszülő máj és nagy mennyiségű ascites alakul ki. Az infrahepaticus vena cava anastomosis stenosis jelei: alsó végtagi ödéma, vesediszfunkció, és a nem pangó máj mellett kialakuló ascites. Műtéti vagy endovaszkularis rekonstrukció indokolt, sikertelenség esetén retranszplantáció (21). Epeúti szövődmények (stenosis, obstrukció, anastomosiselégtelenség) előfordulása 10%-ra tehető. Korrekciójukban a műtét mellett egyre nagyobb szerep jut az endoszkópos és perkután radiológiai intervencióknak is (22).

A recipiensek nagyjából 20%-ánál a májbetegség következtében valamilyen fokú vesekárosodás is kialakul. Azonban a májátültetés után a cirrózis következményeként kialakult hepatorenalis szindróma (HRS) megszűnik, a károsodott vese-funkció általában normalizálódik. Proteinuria, igazolt veseparenchyma-károsodás esetén a beteg kombinált máj-vese transzplantációs listára helyezése megfontolandó (23). Irreverzibilis vesekárosodás várható, ha posztoperatív időszakban a beteg GFR-je tartósan 60 ml/min alatt van, valamint a májátültetés perioperatív időszakában a vesét a megszokottól nagyobb terhelés éri (pl. sorozatos hipotónia, politranszfúzió, prolongált szöveti hipoxia). A hipovolémia, az alacsony perctérfogat és a hipotenzio kivédésével, valamint a vesetoxikus immunszuppresszív gyógyszerek adagjának megfelelő monitorozásával csökkenthető a posztoperatív veseelégtelenség és a dialízisigény előfordulása.

A fokozott infekciójajlam az immunszuppresszió egyik legismertebb mellékhatása. Azonban a beteg preoperatív morbiditása, a mély icterus is mind fertőzésre hajlamosít. A betegek gyakrabban halnak meg fertőzés okozta szepszisben, mint rejekcióban. Ilyenkor az immunszuppresszió csökkentése mérlegelendő.

Akut rejekció legnagyobb eséllyel a műtét utáni első két hétben jelentkezik, amelyre a májfunkciós értékek romlása hívja fel a figyelmet, és perkután biopsziavétellel igazolható. A késői posztoperatív szakban epeúti szövődmények (stenosis, strictura), az alapbetegség kiújulása (HCV, PSC, PBC) is előfordulhat, ami azonban szoros utánkövetéssel elfogadható eredményekkel kezelhető, főleg ma, amikor már a HCV gyógyítása sem jelent akkora problémát.

Immunszuppresszió

A transzplantáció után a graft és a beteg túlélése szempontjából elengedhetetlen az élethosszig tartó immunszuppressziós kezelés, amelyet szigorú protokollok alapján alkalmazunk. A bázis-immunszuppressziót a calcineurininhibitorok (elsősorban tacrolimus), mikofenolát-mofetil és szteroid kombinációja képezi.

A máj gyógyszer-metabolizáló képességét elsősorban a jelenlévő citokróm P450 (CYP) enzimek mennyisége és aktivitása határozza meg. Ez az enzimszisztéma felelős a kilökődést gátló szerek lebontásáért is. A gyógyszeres terápia során jelentkező, nem kívánt mellékhatások egy része ezen enzimszisztéma eltérő működésével magyarázható (24).

Májátültetés előtt tehát a donor máj CYP-státusának meghatározásával lehetőség nyílik az egyénre szabott immunszuppressziós kezelés beállítására, amelynek köszönhetően csökkenthető a hospitalizációs idő, megelőzhető a rejekció, csökkenthető a mortalitás, és végső soron javítható a graft- és betegtúlélés (25).

Hazai eredmények

1995-ben programszerűen elindult, majd több lépcsőben fejlődött a hazai májátültetés. Ennek köszönhetően az évente elvégzett 70-80 májátültetés eredményei világszínvonalúvá váltak, ráadásul klinikánkon végeztük a második legnagyobb számú májátültetést az Eurotransplant (ET) centrumai között 2019-ben. Ugyanebben az évben megtörtént az 1000. recipiens transzplantációja. Magyarország a csatlakozását követően az ET más tagállamaiból összesen 135 beültethető májat kapott, amely import nagy segítség az akut listán lévő betegek megfelelő időben történő transzplantációjához. 2020 év végéig összesen 1125 májátültetés történt klinikánkon. A recipiensek átlagos életkora 46 év, férfi-nő arány 53:47%. A program sikerességét jellemzi, hogy a 3 éves túlélés 85% fölött van. Kiemelten fontos gyermekek esetén az idejében elvégzett életmentő májtranszplantáció, amelyet 10 kg feletti gyermekeknél klinikánkon végzünk. 2020 végéig összesen 85 gyermekmájátültetést végeztünk, amelyből 5 volt retranszplantáció. Gyermekek esetén az indikációk között kiemelkedő helyet foglalt el az akut májelégtelenség. De történt gyermekmájátültetés biliaris atresia, PSC, autoimmun hepatitis, kongenitális májfibrozis, veleszületett anyagcsere-betegségek, Wilson-kór, cisztás fibrózis és tumorok miatt is. Említést érdemelnek még a kombinált átültetések, 20 esetben végeztünk klinikánkon sikeres kombinált máj-vese átültetést.

Irodalom

- Starzl TE, Groth CG, Bretschneider L et al. Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Ann Surg.* 1968 Sep; 168(3): 392–415. doi: 10.1097/0000658-196809000-00009
- Kóbori L, Görög D, Fehérvári I et al. A hazai májátültetési program fejlődése. *Orv. Hetil.* 2013 Jun 2; 154(22): 858–62. doi: 10.1556/OH.2013.29636
- Perumpail BJ, Khan MA, Yoo ER et al. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2017 Dec 21; 23(47): 8263–8276. doi: 10.3748/wjg.v23.i47.8263.

- Naggie S. Treating HCV infection: it doesn't get much better than this. *Top Antivir Med.* 2019; 26: 104–108.
 - Krawczyk M, Grąt M, Adam R et al. Liver Transplantation for Hepatic Trauma: A Study From the European Liver Transplant Registry. *Transplantation.* 2016 Nov; 100(11): 2372–2381. doi: 10.1097/TP.0000000000001398.
 - Fehérvári I, Piros L, Végső Gy, et al. A májátültetés szerepe a májdaganatok kezelésében. *Magy Onkol.* 2018 Mar 23; 62(1): 26–28.
 - Mendizabal M, Silva MO. Liver transplantation in acute liver failure: A challenging scenario. *World J Gastroenterol* 2016 January 28; 22(4): 1523–1531 doi: 10.3748/wjg.v22.i4.1523
- A további irodalom megtalálható a szerkesztőségben, valamint a www.gastronews.olo.hu weboldalon.