

# A kézátültetés története: fejlődés a műtéti technikában, a gyógyszeres kezelésben és az átültetett kezek túlélésében

## *Irodalmi áttekintés*

**Bíró Vilmos dr.**

A szerző irodalmi értékelő tanulmányában röviden foglalkozik a kézallograftok átültetésének történetével, a műtét technikai alapjaival, továbbá az immungátlás gyógyszeres kérdéseivel. Leszögezi, hogy e műtét bonyolult csoportmunkát igényel: számos szakterület specialistáinak kell összedolgozniuk a sikeres végeredmény érdekében. A legtöbb problémát ma már nem a bonyolult műtét technikai kihívásai jelentik, hanem az immungátló kezelés gyakran nem kellő hatékonysága, illetve szövődményei; bár e területen is jelentős fejlődés következett be és a most zajló kutatások biztató eredményeket sugallnak. A szerző közleményében ezeket a kérdéseket tárgyalja a nemzetközi adatok tükrében. Leszögezi, hogy a sikeres kézátültetés, az érzésében és mozgásában jó hatásokkal helyreállított kéz a beteg számára új életminőséget jelenthet, szemben a régóta alkalmazott ortézisekkel.  
Orv Hetil. 2017; 158(38): 1483–1487.

**Kulcsszavak:** homológ (allogén) kézátültetés, történeti előzmények, műtéti technika alapjai, immunszuppressziós kezelés, allograftok túlélése

## History of hand transplantation: advancement in the operative technics, medications and the survival of the transplanted hands

### *Review of literature*

The author summarizes briefly the history of hand allograft transplantation, the basics of the operative technics, and the medicinal treatment of the immunosuppression. He establishes that this operation requires complicated teamwork: many specialists must be united in the interest of the successful final outcome. The biggest problem is not the technical challenge of the complicated operation, but the ineffectiveness of immunosuppression, its complications; even though significant development has happened in this field and experimental results are also encouraging. The author discusses these questions in this publication in the mirror of literature data. He states, that a successful hand transplantation, with its sensory and motoric functions can increase quality of life, in contrast with the orthoses.

**Keywords:** homologous (allogenic) hand transplantation, historical preliminaries, basics of the operative technics, immunosuppression, survivors of allografts

Bíró V. [History of hand transplantation: advancement in the operative technics, medications and the survival of the transplanted hands. Review of literature]. Orv Hetil. 2017; 158(38): 1483–1487.

(Beérkezett: 2017. július 7.; elfogadva: 2017. augusztus 10.)

*Az Orvosi Hetilap alapításának 160. évében, a Szerkesztőség felkérésére készített tanulmány*

## Kifejezések magyarázata

alemtuzumab (Campath, MabCampath, Campath-1H) = monoklonális antitest; azathioprin = immunszuppressziós szer, 1978-ig használták, ezután átvette helyét a cyclosporin; calcineurin = serin/threonin protein phosphatase, az immunrendszer T-sejtjeit aktiválja; cyclosporin (SandImmune) = gátolja a T-lymphocyták aktivitását; host versus graft = gazdaszervezet és a transzplantátum közötti reakció végeredménye a homotranszplantátum kilökődése; immunmoduláció = az immunrendszer hibás működésének helyreállítása; immunstimuláció = a kórosan csökkent működés javítása; immunszuppresszió = az immunrendszer működésének gátlása; mycophenolate mofetil (Cellsept) = immunszuppresszáns; passenger leukocyták = az allograftban jelen lévő fehérvérsejtek; tacrolimus (FK-56, Fujimycin; Prograf, Advagraf, Protopic) = immunszuppresszív gyógyszer; T-sejtek = T-lymphocyták = a négy fajtájuk közül kézátültetéseknel a szuppresszor változat a jelentős; VCA = vascularized composite allograft, korábbi nevén composite tissue allograft

Az elmúlt évtizedek során a helyreállító sebészetben jelentős fejlődés következett be: a vascularis anatómia jóval pontosabb megismerése lehetővé tette a microvascularis sebészet és ezen belül a szabadszövet-átültetések nagyfokú előrehaladását. A rekonstrukciós sebészet egyidejű fejlődésével az organotranszplantáció területén is jelentős előrelépés jött létre: a *calcineurin*- (CaN-) gátlók bevezetése, mint a *cyclosporin* és a *tacrolimus*, sikeresen felhasználásra kerültek immunszuppresszív szerként [1].

A helyreállító sebészetnek az autológ szövetátültetéseknel tapasztalható jelentős fejlődése ellenére azok a betegek, akik hiányzó testrészekkel vagy csonkolt torzulásokkal rendelkeztek, korábban megoldatlan kihívást jelentettek a rekonstruktiós sebészeknek. A homológ szervátültetések sikerét tapasztalva logikusnak tűnt, hogy e transzplantációk elveit átültessék a végtag-amputációt szenvedett betegekre is. A csontok rögzítésénél, az ínvarratoknál és a mikrosebészeti ideg- és érhelyreállításnál tapasztalható igen jelentős műtéti technikai fejlődés, a replantációk tapasztalataival kiegészülve, elérhető közelségbe hozták a kézátültetés elvégzését [1]. Mivel a felsővégtag-amputáltak többsége nem használta rendszeresen az ortézisét a nem optimális viselési komfort, a súly, a funkcionalitás gyengesége és az érzés hiánya következtében, a kézátültetés látszott részlegesen megoldani ezt a problémát, nagyrészt helyreállítva a mozgató és az érző funkciókat az érintett betegcsoport igényeinek megfelelően [2].

## Vázlatos történeti áttekintés

A kézsebészeti palettán különleges helyet foglal el a bonyolult, nagyrészt mikrosebészeti műtéti technikát igénylő (homológ) kéztranszplantáció. Az első kézátültetést 1963-ban végezték el *Guayaquilben* (Ecuador). Azonban akkoriban még nem álltak rendelkezésre a fent említett *calcineurinalgátlók*, így a beteg csupán *azathioprin*

és *kortikoszteroid* medikációban részesülhetett. Az átültetett kéz a technikailag kifogástalan műtétet csupán három héttel élte túl [3]. Az első, sikeres kézátültetést Franciaországban végezték el (*Lyon*) 1998. szeptember 23-án [4]. Azonban az immunszuppresszív szerek számos mellékhatása és a kilökődési fenyegetettség miatt az átültetett kezét később, a beteg kérésére, 2001. február 2-án eltávolították. Akkoriban a kézsebészeti közösségek tagjai bírálták azokat a sebészeket, akik e beavatkozást elvégezték, úgy érvelve, hogy a beteg nem volt alkalmas jelölt a beavatkozásra, továbbá az esetet elhamarkodottnak kezelték. A következő évben az első, tartósan sikeres átültetést a *Kleinert Kéz Intézetben* (Kleinert Hand Institute, Amerikai Egyesült Államok) végezték el [5]. A későbbi publikációk etikai és szakvéleményi szempontok alapján elemezték az eljárás értékét, javallatait és végül vizsgálták a műtéti technikai kérdéseket is [6–9]. A korai ellenkezés ellenére világszerte egyes intézetekben most alakítják ki a kéztranszplantációs központokat, és létezik nemzetközi nyilvántartás a kézátültetésen átesett betegekről, hogy értékelni tudják a végeredményeket [10].

## A műtéti technika alapjai

E műtétek technikai feltételei az elmúlt 20 évben jelentősen fejlődtek: az újabb típusú operációs mikroszkópoknak, a megújult mikrosebészeti műszereknek és a még kifinomultabb, speciálisan finom, atraumatikus varróanyagoknak köszönhetően. Mindehhez hozzá kell tenni, hogy e műtétek elvégzéséhez különlegesen képzett, a mikro- és transzplantációs sebészetben jártas szakemberek rendelkezésre állása elengedhetetlen, akiknek folyamatos képzésben kell részt venniük.

## Az immunszuppresszív kezelés fejlődése

Ahogy a szervátültetések eseteiben, a kézallograft-transzplantációs műtéten átesett betegeknek is élethosszig tartó immunszuppresszív kezelésben kell részesülniük, és együtt kell élniük az anyagcsere-funkciókat befolyásoló mellékhatásokkal: a kezeléseknél előforduló (opportunist) fertőzőes szövődményekkel és esetenként a malignus daganatos betegségek kialakulásával is. Az ilyen mellékhatások elviselését a betegnek kell vállalnia és tudomásul vennie a rövidebb életidőt, annak fejében, hogy az életminősége jelentősen javulhat. Az előny-kockázat mérlegelése ilyen esetekben nehéz és felelősségteljes döntést igényel [1].

## Rövid irodalmi szemle

Ami a kézátültetésekkel foglalkozó tudományos közleményeket illeti, a külföldi szakirodalomban jelentős számú, elsősorban összefoglaló és értékelő dolgozatok, továbbá betegismertetések találhatók. E közlemények

közül az általunk jelentősebbnek tartott publikációkat munkánk irodalomjegyzékében tüntettük fel, a teljesség igénye nélkül. A legújabb, e témakörrel foglalkozó, széles körű irodalmi adatokat feldolgozó munkát a kérdés egyik legnagyobb szaktekintélye, Lee [1] publikálta, ezért dolgozatát alapvető közleményként, vezérfonalként használtuk fel jelen írásunkhoz. Bár a hazai kézsebészeti szakirodalomban [11] szorosan e témával foglalkozó közlést nem találtunk, csak rövid utalást, illetve kísérletes végtag-transzplantáció eredményeit olvashattuk [12, 13]. Ugyanakkor a szenzációkra éhes sajtóorgánusok gyakran közölnek egyes országokból sikeres, frissen operált eseteket; a késői eredményekről azonban rendre nem számolnak be. Mindezek a világhálón is nagy területet kapnak. Az újsághírek szerint az egyik, hazánkhoz közeli közép-kelet-európai országban már elvégezték az első, sikeres kézátültetést, egy másikban pedig a kézsebész szakemberek felkészültek és hamarosan elvégzik az első kéztranszplantációt. A szerző tudomása szerint – nagy sajnálatára – hasonló közlést a hazai illetékesek még nem tettek, pedig a magyar kézsebészet világszerte jelentős tekintélynek örvend és ilyen műtét(ek) sikeres elvégzése további, jelentős szakmai presztízsnövelő hatást váltana ki.

## Az immunválasz csökkentésére alkalmazott eljárások

A kézátültetések kezdeti szakaszában (a XX. század második felétől) a homológ kéztranszplantátumok kilökődésének megakadályozása céljából a betegek, hagyományosan, az immunválasz mérséklésére hármas gyógyszerkombinációt kaptak: prednison, mycophenolate mofetil és tacrolimust, gyakran nagy adagban. Az irodalmi adatok szerint mellékhatások nagy számban fordultak elő. Emiatt számos átültetettél észleltek diabetezt, nephrotoxicitást, avascularis csípőízületi necrosist, cytomegalovírus-fertőzést, gombás fertőzéseket és egyéb, poszttranszplantációs lymphoproliferatív megbetegedést. Mégis, számos korai kézátültetettél a funkció helyreállása, a mozgáskészség, az érzés és pszichológiai jóllét érzete messze jobbnak bizonyult, mint a protézist viselőknél. Ezért fontos feladatnak bizonyult, hogy a hosszú távú immunsuppressziós kezelés okozta szövődeményeket, illetve mellékhatásokat csökkenteni tudják [1].

A transzplantáció egyik ismert szabálya, hogy létezik egyirányú, a gazdasejtekkel szembeni graftválasz (host versus graft), amelyet az átültetés után a gazdaszervezet T-sejtjei közvetítenek és a rejectio elkerülésére ennek kivédése a nagy dóziszú, több gyógyszer kombinációjából álló immunsuppressziós kezelés volt. Felismerték továbbá a gazdasejtek és a transzplantátum (host-graft) közötti kölcsönhatás kétirányú és szabályozó természetét is, amelyet a graftból származó *passenger leukocyta*k köz-

vetítenek [14]. Gondosan mérlegelve immunsuppresszió helyett az immunmoduláció lehetőségét, ennek megfelelően elvégezhető egyfajta sejterápia donorcsontvelő-infúzió formájában, ily módon csökkentve a gazdasejtek immunsuppresszió-igényét. Kísérletes körülmények között emellett a lokálisan, célzottan alkalmazott *szteroid*- vagy *tacrolimuskezelés* az allograftok kilökődésének gátlására sikeresnek bizonyult, és a szisztémás immunsuppressziós szerek adagjainak csökkentését tette lehetővé, a végtag-homotranszplantátumok enyhe vagy közepes, kezdődő rejectiók eseteiben [15].

## Kézátültetés csökkentett immunsuppresszióval

A fent említett kísérletes felfedezések szolgáltatták az alapjait az újonnan, Lee és mtsai [1, 3, 8, 9] által kidolgozott klinikai immunmódosítási protokollnak a tárgyalta, vascularizált összetett allograftok (vascularized composite allografts – VCA) számára. (Ezen összetett homotranszplantátum korábbi neve összetett szöveti allograft [composite tissue allograft] volt [1].) Ez a tervezet lehetővé tette az allograftok túlélését a legkisebb dóziszú, monoterápiában végzett immunsuppresszióval: az *alemtuzumabot* használták fel a lymphoid elemek eltávolítása céljából, közvetlenül a transzplantáció előtt adva. A protokoll szerint az átültetéshez homológ csontvelő adása is szükséges, ezt a hozzátartozók engedélyével cadaverek alsó thoracalis, illetve lumbalis csigolyáinak testéből távolították el. Nagyszámú (egymilliárd feletti) donorcsontvelősejtet használtak fel szuszpenzió formájában és intravénásan infundálták a recipiens-kézallograftba, az átültetés után két héttel [16]. Mindegyik betegnél javasolták a folyamatos tacrolimus-monoterápiát, amelynek szérumkoncentrációját kezdetben 12–15 ng/ml szintre állították be, majd egy-két év után csökkentették 4–6 ng/ml-re [17].

## A kéztranszplantációk eredményei

2016-ig megközelítőleg 76 betegnél 113 kézátültetésről számoltak be a szakirodalomban. 25 transzplantátumot veszítettek el, és a beavatkozással összefüggően négy beteg halála vált ismertté világszerte. Azoknak a betegeknek a kórtörténetét feldolgozva, akiknél eltávolításra kerültek az átültetett kezek, kitűnt, hogy bár a kezdeti sebészi beavatkozás 98%-ban sikeres volt, az immunválaszt mérséklő gyógyszerek szedésében hibák történtek [1]. Ami a műtét utáni szövődeményeket illeti, az irodalmi adatok szerint gyakoribb komplikációk voltak: vérzés, elhúzódó sebgyógyulás, az egyesített csontok állízülete, továbbá mélyvénás trombózis. Szövődménymentes esetekben a kéz érzésében és funkciójában mindegyik betegnél javulás következett be; ebben fontos szerepet játszottak a rehabilitációs szakemberek is [1, 18].

## A rejectio megelőzése és kezelése

A legtöbb kézallograft-rejectio korai gyógyszeres terápiával ma már hatásosan kezelhető. A kilökődés első jeleként az átültetett kézen bőrpír észlelhető, amelyre a lokálisan alkalmazott szteroid vagy tacrolimus jó hatással. A súlyosabb esetek megnövelt dózissal, orálisan adott tacrolimus vagy kivételesen intravénásan alkalmazott *methylprednisolon nátrium succinát* (Solu-Medrol) kezelésben részesíthetők. A kérdéssel foglalkozó szakemberek [17, 19, 20] nem győzik eleget hangsúlyozni az immunválaszgátlók folyamatos, életfogytig tartó szedését, a lehető legkisebb dózisban; de a kilökődési szövődmény létrejötte csökkenthető még az operáló orvoscsoporthoz és a rehabilitációs szakemberek részéről a betegek folyamatos gondozásával, tanácsadással [18].

## Megbeszélés

A kéztranszplantáció átlépi a hagyományos határokat a tudományágak között és valódi csoportmunkát jelent: az eltérő szakterületeket képviselő szakembereknek a legnagyobb mértékben szükséges összefogniuk a siker érdekében. A kézsebészek számára az akadálytalan munkakapcsolat a transzplantációs sebészekkel, a donorszervellátó szervezetekkel, a fertőző betegségekre specializálódott (konzultáns) szakemberekkel, a pszichológusokkal és a pszichiáterekkel, továbbá a szociális munkásokkal különösen fontos [21, 22]. Eltérően más kézsebészeti betegektől, a kézátültetésen átesetteknek (gyakran a családjuknak is!) életük végéig szoros kapcsolatot szükséges tartaniuk operáló sebészükkel, mivel a szoros kommunikáció nagymértékben megkönnyíti a gondozásukat és javítja az állapotuk végkimenetelét. Lee és mtsai [1] saját műtési anyagukra támaszkodva hangsúlyozták a beteg (kortól is függő) emocionális érettségét, családi támogatottságát, szociális helyzetét, gyors reagálását és megbízhatóságát a megbeszélte találkozásokon és válaszait a kérdésekre, hogy valóban megértette-e az élete végéig tartó gyógyszeres kezelés és a kontrollálás szükségességét. Ezekre a kérdésekre adott pozitív válaszok esetében érdemes csak a bonyolult beavatkozás elvégzése.

## Következtetés

Elmondhatjuk, hogy az elért eredmények a rekonstrukciós sebészet, a transzplantáció és az immunológia nagyfokú fejlődése következtében jöhettek létre. Ráadásul a felsővégtag-, az arc- és a hasfalátültetések mellett, a VCA alkalmazásával újabban egyéb szervek átültetését is sikerrel végezték el; a korai eredmények biztatóak voltak. A műtétek indikációit újabban kiterjesztették a nem traumás esetekre is: a daganatos megbetegedések műtéti után visszamaradt deformitásokra, továbbá a veleszületett rendellenességekre. A további fejlődés – úgy tűnik – megállíthatatlan. A kézátültetés kérdésével foglalkozó klinikai és elméleti szakemberek véleménye szerint a mű-

téti technika mára kiforrott, de folyamatos továbbhaladás várható az immunmoduláció gyógyszeres kezelésében, a sebészeti indikációkban, a betegek kiválasztásában, a poszttranszplantációs gondozásban és a rehabilitációs tevékenységben egyaránt [1].

*Anyagi támogatás:* A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

A szerző a cikk végleges változatát elolvasta és jóváhagyta.

*Érdekltségek:* A szerzőnek nincsenek érdekltségei.

## Irodalom

- [1] Lee WP. Hand transplantation: Evolution of a personal outlook. *J Hand Surg Am.* 2017; 42: 286–290.
- [2] McFarland LV, Hubbard Winkler SL, Heinemann AW, et al. Unilateral upper-limb loss: satisfaction and prosthetic-device use in veterans and servicemembers from Vietnam and OIF/OEF conflicts. *J Rehabil Res Dev.* 2010; 47: 299–316.
- [3] Lee WP, Nguyen VT. Perspectives on hand transplantation. *Clin Plast Surg.* 2005; 32: 463–470.
- [4] Dubernard JM, Owen E, Herzberg G, et al. Human hand allograft: report on first 6 months. *Lancet* 1999; 353: 1315–1320.
- [5] Jones JW, Gruber SA, Barker JH, et al. Successful hand transplantation. One year follow up. *Louisville Hand Transplant Team. N Engl J Med.* 2000; 343: 468–473.
- [6] Edgell SE, McCabe SJ, Breidenbach WC, et al. Different reference frames can lead to different hand transplantation decisions by patients and physicians. *J Hand Surg Am.* 2001; 26: 196–200.
- [7] Breidenbach WC, Tobin GR, Gorantia VS, et al. A position statement in support of hand transplantation. *J Hand Surg Am.* 2002; 27: 760–770.
- [8] Lee WP. The debate over hand transplantation. *J Hand Surg Am.* 2002; 27: 757–759.
- [9] Lee WP, Mathes DW. Hand transplantation: pertinent data and future outlook. *J Hand Surg Am.* 1999; 24: 906–913.
- [10] Petruzzio P, Lanzetta M, Dubernard DM, et al. The International Registry on Hand and Composite Tissue Transplantation. *Transplantation* 2010; 90: 1590–1594.
- [11] Vízkelety T. (editor-in-chief) The bibliography of the Hungarian orthopaedics, traumatology and its borderlines from the beginning until now. [A magyar ortopédia, traumatológia és határterületei bibliográfiája a kezdetektől napjainkig.] A Magyar Traumatológus Társaság, a Magyar Ortopéd Társaság, a Magyar Kézsebész Társaság és a Magyar Plasztikai Sebész Társaság kiadása, Budapest, 2007; p. 205; N° 4301. [Hungarian]
- [12] Bíró V. New tendencies in hand surgery. [Újabb kezelési irányzatok a kézsebészetben.] *Orv Hetil.* 2013; 154: 1049–1054. [Hungarian]
- [13] Lanzetta M, Ayrout C, Gál A, et al. Experimental limb transplantation, part II: excellent return of function and indefinite survival after withdrawal of immunosuppression. *Transplant Proc.* 2004; 36: 675–679.
- [14] Starzl TE, Demetris AJ, Trucco M, et al. Cell migration and chimerism after whole-organ transplantation: the basis of graft acceptance. *Hepatology* 1993; 17: 1127–1152.
- [15] Solari MG, Washington KM, Sacks JM, et al. Daily topical tacrolimus therapy prevents skin rejection in a rodent hind limb allograft model. *Plast Reconstr Surg.* 2009; 123(2 Suppl): 17S–25S.



- [16] Donnenberg AD, Gorantla VS, Schneeberger S, et al. Clinical implementation of a procedure to prepare bone marrow cells from cadaveric vertebral bodies. *Regen Med.* 2011; 6: 701–706.
- [17] Schneeberger S, Gorantla VS, Brandacher G, et al. Upper extremity transplantation using a cell-based protocol to minimize immunosuppression. *Ann Surg.* 2013; 257: 345–351.
- [18] Shores JT, Brandacher G, Lee WP. Hand and upper extremity transplantation: an update of outcomes in the worldwide experience. *Plast Reconstr Surg.* 2014; 135: 351e–360e.
- [19] Brandacher G, Gorantla VS, Schneeberger S, et al. Immune modulation for hand transplantation: changing the risk–benefit balance. *J Healthcare Sci Human.* 2011; 1: 62–69.
- [20] Brandacher G, Lee WP, Schneeberger S. Minimizing immunosuppression in hand transplantation. *Expert Rev Clin Immunol.* 2012; 8: 673–684.
- [21] Shores JT, Imbriglia JE, Lee WP. The current state of hand transplantation. *J Hand Surg Am.* 2011; 36: 1862–1867.
- [22] Shores JT, Brandacher G, Schneeberger S, et al. Composite tissue allotransplantation: hand transplantation and beyond. *J Am Acad Orthop Surg.* 2010; 18: 127–131.

(Bíró Vilmos dr.,  
Pécs, Hajnóczy u. 25/A, II. em. 2., 7633  
e-mail: biro.vilmos2@chello.hu)

*„Tamdiu discendum est, quamdiu vivas”*  
(Míg élsz, egyre tanulj, és soha abba ne hagyj!)



## Megjelent az új szülészet-nőgyógyászati tankönyv!

Papp Zoltán professzor klinikaigazgatói nyugdíjazása (2007) után az elmúlt 10 évben sem hagyta abba a szülészet-nőgyógyászati ténykedését. Így ötvenéves szülészorvosi pályafutása során szerzett klinikai, vezetői, oktatói és kutatói gyakorlata, funkcionális morfológiai és klinikusi pszichoszomatikus szemlélete, műtéttani felkészültsége, valamint pedagógusi öröksége és tapasztalata összeért egy tankönyvvé.

A könyv megvásárolható a Semmelweis Egyetem Nagyvárad téri Elméleti Tömbjében, a Semmelweis Könyvesboltban.