

VÁLASZ OPPONENSI VÉLEMÉNYRE

A transzplantált májgraft optimális artériás vérellátásától a CYP enzim monitorizálásig című

MTA Doktori értekezés bírálata kapcsán

Pof. Dr. Oláh Attila MTA Doktora részére

Tisztelt Professzor Úr !

Köszönöm Professzor Úr értékes bírálatát, tartalmi és formai megjegyzéseit, kritikai észrevételeit és az elgondolkodtató kérdéseit.

- I. **Általános megjegyzésekre** válaszolva nagyon köszönöm, hogy Professzor úr is kiemeli, hogy a májtranszplantáció az akut és a krónikusan kifejlődő májelégtelenség kulcsfontosságú, mindemellett a máj daganatsebészetének napjainkban egyre jelentősebb, potens kezelése. Örülök, hogy hasonlóan gondoljuk, hogy a májátültetés hatékony, a májreszekcióval összemérhető, sok esetben annál jobb – onkológiai és túlélésbeli – eredményeket nyújtó eljárás. Igen, a jelentőségét jól tükrözi, hogy alkalmazási rátája világszerte, így hazánkban is növekedő tendenciát mutat. Valóban a transzplantációra szoruló betegek nagy száma ellenére a potenciális donorok, alkalmas graftok száma alacsony, így a meglévő hatékony felhasználása és a graft funkcionális teljesítményének, valamint a recipiens szervezet immuntoleranciájának fenntartása kritikus jelentőségű. A dolgozatban feldolgozásra került tényezők nagyban befolyásolják a túlélést. Örülök, hogy Professzor úr szerint is a témaválasztás kifejezetten magas klinikai és társadalmi relevanciával bír, hogy a hazai gyakorlatban vizsgáltuk a májtranszplantáción átesett betegek túlélését befolyásoló tényezők szerepét, különös tekintettel az artériás vérellátás optimális biztosítására, valamint a gyógyszermetabolizmus CYP enzimjeinek szűrése tekintetében.

II. Formai szempontokra válaszolva

Köszönöm a konstruktív kritikákat, valóban voltak hibák, elírások. A betűhibák és valamennyi helyesírási és fogalmazási zavar, hibák miatt szíves elnézést kérek. Elnézést az irodalmi hivatkozásokban történt elcsúszás miatt. Köszönöm, hogy a dolgozat tagoltságát megfelelőnek bizonyul, alapos, és adekvát háttérrel biztosít a kutatás, valamint következtetéseinek megértéséhez. Ismételten sajnálom, hogy előfordult ismétlés, adott esetben egész bekezdések ismétlődnek szó szerint.

A Célkitűzések tekintetében megfogalmazott jogos kritikákat elfogadom valóban történtek átfedések, de a téma komplexitása miatt előfordulhat. Az átültetést befolyásoló tényezők vizsgálata, elsősorban az artériás vérellátás-, valamint a máj gyógyszermetabolizmus CYP enzim viszonyainak vizsgálata létfontosságú a graft és beteg túlélés tekintetében. Köszönöm a pozitív megvilágítást annak

tekintetében, hogy a részletezett átfedések, heterogenitások, és nagyságrendi eltérések ellenére a Célkitűzésben megfogalmazott pontok fontos, klinikailag releváns kérdésekre irányulnak.

Továbbá, örülök, hogy a szintézis jellegű Megbeszélés fejezet megítélése magas színvonalú, igényesen összeszedett. Az egyes kérdéskörök eredményeit, a mutakozó szinergiák láttatásával, és az összetartozó eredmények együttes interpretációjával. Köszönöm, hogy az észlelt összefüggéseket, eredményeket korábbi és aktuális irodalmi beszámolókkal is szembesített, értékelését elfogadja Professzor úr.

Köszönöm, a megállapítást, hogy a Tézisek és Következtetések – bár nem pontról-pontra - de többé-kevésbé a Célkitűzésekben megfogalmazottaknak megfelelően lettek megerősítve. Egyetértek, hogy a kritika, hogy a dolgozat viszonylagos tömörségével szemben itt rövid, tárgyilagos megállapítások helyett hosszabb leírásokkal is találkozunk.

III. Tartalmi megjegyzések, kritikai észrevételek elemzése

Köszönöm, hogy a májátültetés alkamával fellépő oxidatív stressz mértékével korreláló myeloperoxidáz (MPO) koncentráció változásainak igazolását Professzor úr is elfogadja. Ennek keretében bazálisan mérsékelten, illetve posztoperatíván - átmenetileg - jelentősen emelkedett szintjének bizonyítása lényeges megállapítás volt. Vallóban szintén jelentős megfigyelés volt, hogy az MPO szintjének kifejezett, későbbiekben sem rendeződő emelkedése akut májelégtelenség, illetőleg artériás keringészavar esetén volt megfigyelhető. Az említett jogos kritika, a komplex klinikai paraméter (Child-P, MELD score) alkalmazásával kapcsolatban megjegyzem, hogy a scoring , a MELD a listán történő pozíció tekintetében releváns, klinikai gyakorlatban a posztoperatív időszak követésére több paramétert követünk.

Ami a a lép artéria aneurysmákkal kapcsolatos vizsgálatok értékelését illeti valóban klinikai tanulságokkal szolgálnak. Egyetértek, hogy a kórkép és főleg a fatális szövődmények viszonylagos raritása miatt igen nehéz határozott és egyértelmű therápiás algoritmust lefektetni és szerencsés lenne az aneurysmák megoldásának optimális indikációját, idejét és technikáját konkrétabb elvek alapján meghatározni. A májcirrhubban manifesztálódó lépartéria aneurysmák esetén saját protokollunk a dolgozatban is szerepel, 2 cm felett komolyabb követést, a lépartéria nyomásának csökkentése az artéria transzplantáció kapcsán történő szűkítése, leköttetése, artériás anasztomózhoz történő felhasználása jön szóba. A poszttranszplantációs időszakban parciális lépartéria emboliizáció jön szóba.

A máj érképleteinek variációit feldolgozó korróziós vizsgálatok valóban értékesek lehetnek szakmai és oktatási , továbbképzési tervek tekintetében is. Valóban a Professzor úr által is kiemelt „normál”, mindössze az esetek 42%-t iagzolt anatómia óvatosságra kell intsen minden májsebészt. Külön köszönöm.

A rectus peritoneummal fedett fasciájának érgraftként történő felhasználásával kapcsolatos megjegyzást illeti, valóban egyszerű, gyors, olcsó és megbízható módszer. Köszönöm a kiegészítést a francia munkacsoport (S Dokmak, 2015) által alkalmazott technikáról, de ezek valójban 2015 után születtek és májtranszplantációs érpótlást még nem közöltek. A téma valóban említést érdemel, köszönöm.

Örülök, hogy Professzor úr szerint is a máj CYP-mediált drogmétabolizmusának májtranszplantáció során bekövetkező változásának vizsgálatát pozitívan tárgyalja. Valóban a nagy esetszámba való tekintettel reprezentatív erővel bírhat az átlagpopuláció drogmétabolizmusát illetően is. Köszönöm, hogy előremutatónak tartja, hogy mindezen deskriptív értékek - statisztikailag korrekt módon definiált - „cutoff”, azaz határértékekkel alkalmasak az alacsony- és extenzív metabolikus kapacitással bíró populációk elkülönítésére. Továbbá köszönöm, az elismerést, hogy jelentős, az irodalomban elsőként dokumentált eredmény. Igen, jelentős, hogy a non invazív (vérvétel) korreláció igazolása az egyes CYP enzimek máj enzimaktivitása és leukocytákban észlelt expressziójuk mértéke között, értékes, klinikailag is fontos lehetőséget kínál az egyén CYP enzim aktivitásainak gyors és minimál invazív követésére, felmérésére. Valóbná a dolgozat egyik legjelentősebb vizsgálódási területe a máj CYP enzim kapacitásaihoz adaptált gyógyszeradagolás. Ennek kapcsán történt megállapítások az egyén adott CYP enzimeinek metabolikus státusza és a beadandó gyógyszerdózis között optimális arányt próbálja felállítani. Köszönöm a megjegyzést miszerint a fentiek a graft immuntoleranciáját elősegítő immunszuppresszánsok központi jelentőségét kiemeli és azt, hogy a módszer, a CYP Teszt, a meglehetősen szűk terápiás koncentráció beállítását, kifejezetten értékes és fontos következtetésekkel támasztja alá.

IV. Válaszok a disszertációval kapcsolatos konkrét kérdésekre:

1. Elképzelhető-e, és ha igen, milyen lehetséges módon az MPO szérumkoncentráció prognosztikai szerepe májtranszplantáció kapcsán?

Prospektív klinikai vizsgálat során sikerült bebizonyítani, hogy az oxidatív stressz fokának megítélésére a mieloperoxidáz (MPO) enzim szint mérése májtranszplantáción átesett betegeken gyakorlatban is alkalmazható. Az oxidatív stressz csökkentése érdekében a reperfúziós ártalmak csökkentése mellett a jó artériás vérellátás biztosítására kell törekedni minden májgraft esetén.

Az MPO enzim monitorizálásával sikerült bizonyítani, hogy a májtranszplantációra váró betegek már műtét előtt egy fokozott oxidatív stressz állapotban vannak, és ez csak fokozódik műtét után. Az MPO normális esetben egy hét után csökkent vissza a kiindulási értékre. Valójában ennyi idő alatt az új máj is már megfelelően szintetizál[214]. Akut májelégtelenségben és artériás thrombosis esetén az enzim szintje többszörösére emelkedett és folyamatosan magas szintje rossz prognózist jelzett. Rejekcióban nem volt szignifikáns emelkedés és így az utolsó két megállapításnak a klinikai differenciál-diagnosztikában is szerepe lehet.

A prospektív, MPO vizsgálatban szereplő 32 beteg átlag életkora 43 év volt (12-62 év). Nyolc beteget veszítettünk el graftelégtelenség és posztoperatív szövődmények, mint hepatorenális szindróma, multi-organ-failure kialakulása és fertőzések (bakteriális és gomba) miatt.

Az MPO mérések eredményeit a következőképpen összegezném. Az egészséges, kontroll csoportban az átlag 10,12 ng/ml (1,5-25 ng/ml) volt. Az MTX előtti átlagos érték 65 ng/ml volt. A C vírus hordozóknál ez az érték valamivel alacsonyabb (35-58 ng/ml) volt. A transzplantációt követő első 48 órában az átlagos MPO szint 123 ng/ml körül alakult és hét nap után 80 ng/ml értékre csökkent. Az akut májelégtelenség miatt történt MTX előtt és után az MPO szint igen magas értékeket ért el, 142 és 361 ng/ml között ingadozott. Az artéria hepatica thrombosis után pedig szintén magas, 151-365 ng/ml közötti MPO szinteket mértünk. Az exitált betegeknél

folyamatosan magas (120-406 ng/ml) szinteket mértünk. Az intraoperatív időszakban (reperfúzió után) levett mintákból átlagosan 70 ng/ml (50-170 ng/ml) volt az MPO szintje. Akut rejekcióban az MPO mérések eredményei nem tértek el az átlagos, 48 órás mérések eredményeitől.

Összefoglalva az MPO prognosztikai értéke klinikai gyakorlatunkban is beigazolódott. A dolgozatban a 65-66 oldalon grafikonok is szemléltetik saját adatainkat.

Irodalmi háttér:

Kóbori L , Sárváry E , Nemes B , Lakatos M , Fehérvári I , Görög D , Dallos G , Gerlei Z , Fazakas J , Tóth T , Lengyel G , Fehér J , Járay J

Az oxidatív stressz és az artériás vérellátás szerepe a transzplantált májgraft működésében [The role of oxidative stress and arterial blood supply in the transplanted liver function]

ORVOSI HETILAP 144:(45) pp. 2219-2223. (2003)

Brown, K., Brunt, E.M., Heinecke, J.W.: Immunohistochemical detection of myeloperoxidase and its oxidation products in Kupffer cells of human liver. Am. J. Pathol., 159 (6), 2081-2088 (2001)

2. Arteria lienalis aneurysma kapcsán, a jelölt által is meghatározott méretbeli indikáció esetén (2 cm-nél nagyobb átmérő) melyik beavatkozást tartja optimálisnak? Pre-, intra-, vagy postoperatív embolizációt; az aneurysma resectióját; vagy az arteria lienalis lekötését? Milyen tényezők befolyásolják, hogy melyik legyen a választandó módszer?

A vizsgálat során holland és magyar populációt vizsgáltunk a lépartéria aneurysmákat (LAA) követtük, májtranszplantációra váró betegeken. Röviden összefoglalva a holland populációban 337 betegben 13 % ban találtunk LAA-t 13% ban soliter inkább nagyobb 2 cm és 87% multiplex kisebbeket és a léphilusban. Két esetben (4%) volt fatalis ruptura, egyik egy soliter, másik, egy multiplex esetben, egy felnőtt és egy gyermek esetén. Ez motivált minket a vizsgálat elindítására és közlésére és az LAA rendszeres követésére. Az itthoni májtranszplantációs prokollunk részeként alkalmazott „zöld fény” check lista részét képezi. A hazai májtranszplantált betegeken prospektív 150 esetből 8, 6 % ban fordult elő LAA és mivel protokollunk része, 953 májtranszplantált betegen kb 10 % ban fordult elő LAA. Ruptura eddig nálunk szerencsére nem történt. A konkrét kérdésre válaszolva, mi a teendő LAA esetén?

Mivel ritkán, de előfordul ruptura és az incidencia cirrhosisban magasabb komolyan kell venni. Továbbá fontos, hogy az LAA az extrém portális hipertensio egyik jellemzője lehet, lineárisan gyakoribb a nagyobb átmérőjű léartériával és garacilisebb artéria hepatica communissal. Az LAA a léphilusban gyakoribb és általában multiplex. A 2 cm-nél nagyobb aneurysmákat ha lehet előre embolizálhatjuk, transzplantációnál rezekálhatjuk, a lienalis artériát szűkíthetjük, lekötöthetjük és így nemcsak a rupturat előzhetjük meg, de jobb lesz az artéria hepatica nyomása is! Előfordul, hogy a fennálló hypersplenismusban protokoll szerint részleges artéria lienalis embolizációt végtünk, akár transzplantáció után is. Ennek kifejezett előnyös hatása van az extrém porta hyperflow fenoménra, a small for size májgraft szindrómára is. Sőt, gracilis recipiens artéria hepatica esetében artéria lienalissal végeztünk artériás anasztomózist. Összesen 21 esetben (2,3%) alkalmaztuk a fenti módszereket.

Irodalom:

Kobori L , vanderKolk MJ , de Jong KP , Peeters PMJG , Klompmaker IJ , Kok T , Haagsma EB , Slooff MJH

Splenic artery aneurysms in liver transplant patients JOURNAL OF HEPATOLOGY 27:(5) pp. 890-893. (1997)

Korda D , Deak PA , Kiss G , Gerlei Z , Kobori L , Gorog D , Fehervari I , Piros L , Mathe Z , Doros A Management of Portal Hypertension After Liver Transplantation. TRANSPLANTATION PROCEEDINGS 49:(7) pp. 1530-1534. (2017)

Hennein, H. A., Mendeloff, E. N., Turcotte, J. G., Ham, J. M., Baliga, P., Campbell, D. A. Jr. and Merion, R. M. : Aortic revascularization of orthotopic liver allografts: indications and long term follow up. Surgery 113, 279-285,1993

3. A máj érellátásának anatómiai variációi kapcsán fontos klinikai megfigyelés, hogy ha split donáció során a resectio sík a ligamentum falciforme-től 1 cm-re jobbra esik, sokkal nagyobb az esélye annak, hogy a sebész csak egy, közös epeutat talál, így egyszerűbb a bilio-digestiv anastomosis elkészítése. Élődonáció esetén nem jelent-e fokozott kockázatot, hogy így könnyebben sérülhet a IV. szegment érellátása?

Köszönöm a kérdést valóban figyelni kell az anatómiai viszonyokra és variációkra, a kockázat magas!

Az epeutak vizsgálatának sorozatából pedig kiemelhető, hogy splittelés vagy élődonáció során az optimális sík S II-III partialis májgraft esetén a ligamentum falciformetől 1 cm jobbra kell haladjon. Így, nagy valószínűséggel elérhető, hogy csak egy a közös S II-III epeutszájadékot találjuk a rezekció felszínén és így csak egy biliodigestív anasztomózist kell varrni, ami jelentősen csökkenti a szövődmények arányát, az epeuti anasztomózis a műtét egyik sarkalatos pontja a hosszútávú szövődmények megelőzésére. Az élődonáció és a splittelés egyik fő alapja, hogy a IV szegmentum kettős vérellátású, a Rex szinus bal portális öböl speciális anatómiai felismerése adta a lehetőséget. A lényeg az, hogy a gyermeknek szánt laterális SII-III szegmentumokhoz futó porta ágakat megőrizzük, de az S IV irányába futó „létraszerű” portális ágakat leköthetjük, MERT a IV szegmentum a jobb oldali portából is kap ágakat, ezzel a IV szegmentum portális keringése megmarad (Rogiers és Bröring). Mindehez társul még a Nigel Heaton elmélet szerinti „remodeling” elmélet is. Az artériás vérellátás NEM sérülhet, erre nagyon vigyázunk, külön tisztázni és izolálni kell az SIV artériát és megtartani a donor, illetve jobb oldali splittnek. Még egy fontos alapszabály az élődonorban nem rekonstruálunk tervszerűen, ha erre szükség van akkor tekintsünk el a donációtól. Ez általában már a preoperatív kivizsgálás során is kiderül.

Irodalom:

X. Rogiers, H. Bistmuth, R.W. Busuttil, D.C. Broering, D. Azoluay , Split Liver Transplantation , p79-96, Springer, 2002

Kiss M , Deshpande RR , Nemeskéri A , Nguyen TT , Kürti Z , Kovács S , Pápai Z , Németh K , Szuák A , Dudás I , Kóbori L Optimal line of hepatotomy for left lateral living donor liver transplantation according to the anatomical variations of left hepatic duct system PEDIATRIC TRANSPLANTATION 19:(5) pp. 510-516. (2015)

4. Mivel támasztja alá jelölt azt a (májrezekcióra is vonatkoztatott) megállapítást, miszerint „az 5 mm feletti középső vena hepaticába ömlő S5-S8 vénákat adott esetben rekonstruálni kell és külön vénás interpozitummal direkt a vena cava inferiorba kell szájaztatni”?

A nemzetközi és a hazai iskola szerint is a középső vena hepatica a donorban marad, ha kell az V és VIII szegment 5 mm feletti vénáját külön kell a cavaba szájaztatni és ez valóban nagyobb májrezekciók esetén is alkalmazandó. Minden képpen a középső vena sebészeti anatómiájának egyik

alapja ezen megállapítás. Az 5 mm egy standard nemzetközileg is elfogadott adat ami nem jelenti, azt, hogy mindig rekonstrukcióra van szükség, de a vénás congestio veszélye miatt meg kell győződni a vénás „outflow” biztosításáról, ha kell intraoperatív többszöri Dopplerrel és ha kell rekonstrukciót kell végezni. Természetesen az intersegmentális vénás shuntok léteznek és ezek száma is lényeges az SV és SVIII véna mérete tekintetében Ezt végzik nagy nemzetközi központok is. Saját vizsgálataink is ezt igazolták (Isd 74 oldal, 5 ábra Dr. Kiss Mátyás, Dr. Németh Károly és mtsai Semmelweis Egyetem Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézet Klinikai Anatómiai Kutatólaboratórium).

Irodalom:

X. Rogiers, H. Bismuth, R.W. Busuttil, D.C. Broering, D. Azoulay, Split Liver Transplantation, p57-60, Springer, 2002

Kamel R, Hatata Y, Hosny K, Amer K, Taha M. Synthetic graft for reconstruction of middle hepatic vein tributaries in living-donor liver transplant. *Exp Clin Transplant.* 2015 Apr;13 Suppl 1:318-22.

5. Komoly jelentőséggel bírnak a nagy esetszámban vizsgált máj CYP enzim aktivitás értékek. Ezek azonban jelentős szórást, ill. variabilitást mutattak. Milyen klinikai következtetés vonható le ebből?

Az emberekben nagy az egyéni gyógyszer-metabolizmus változékonyság, ami eltérő eredményeket hoz a gyógyszerek farmakológiai hatásai és toxicitása tekintetében. A változékonyság alapvetően a genetikai polimorfizmusok következménye és a gyógyszer-metabolizáló CYP3A enzimek, amelyek a teljes máj P450-enzim rendszerének csaknem 50% -át teszik ki, számos hatóanyag, gyógyszer katalizátora, metabolizálója. Ide sorolhatjuk az immunszuppresszív szereket is. Bár klinikailag nem releváns a genetikai polimorfizmus relevanciája a CYP3A4 génre vonatkozóan, több mint 30-szoros interindividualis variabilitást találtunk nifedipin-oxidáz aktivitásra a 110 cadaver donormáj esetén. A CYP3A4 bőven expresszálódik a májban és az interindividuális variációk indukciója vagy gátlása az egyidejűleg alkalmazott gyógyszeres terápia vagy a környezeti hatások miatt jelentkezik. Ezzel szemben a CYP3A5 expressziója nagymértékben polimorf. A hibás CYP3A5 allélok gyakorisága a funkcionális CYP3A5 hiánya a májban 90-93% -os a kaukázusi lakosságban. Mivel a CYP3A4 és a CYP3A5 nagyrészt átfedő szubsztrátok, funkcionálisan együtt dolgoznak. A CYP3A5 allél hordozók nagyobb aktivitást mutatnak és így több gyógyszer adására van szükség a célszintek eléréséig. Ennek és a szűk terápiás tartománynak köszönhetően, az immunszuppresszív hatóanyag-koncentráció folyamatos monitorozása elengedhetetlen. Sok mindent megtudtunk a genetikai polimorfizmusról a CYP2C9, a CYP2C19 és a CYP2D6 esetén, amelyek jelentős hatást gyakorolnak a gyógyszerek metabolizálásában. A PM enzimrendszerek esetén a gyógyszertoxicitás veszélye fennáll és súlyos szövődményekhez vezethet. Ez azt is jelenti, hogy figyelembe kell venni minden gyógyszert az átültetés után. A donorok szűrése, a PM donormájak azonosítása a fenotípusok ismerete javíthatja a túlélési esélyeket. A közelményünkben közölt két eset (HH069, HH074, 111 oldal) is igazolja, hogy PM graftok esetén rutinszerűen adott, gomba, vírus és fekély ellenes gyógyszerek is veszélyesek lehetnek. A gyógyszeres kezelés racionalizálásával a graft és a beteg megmenthető. Összefoglalva hazai 110 cadaver-donor máj CYP enzim aktivitás szűrésének eredményeként a „gyengén metabolizáló fenotípusok” aránya 1,3%, 10,5% ill. 7,8% volt a CYP2C9, CYP2C19 és CYP2D6 enzimek esetén. Az arány a magyar lakosság átlagát tükrözi. Megjegyzem még, hogy szövettani eredmények (HH69 esetén, 81 oldalon) igazolhatják a gyógyszertoxicitást, de nem adnak pontos információt a CYP státuszról. Összegezve a nagy variabilitást mutató enzim aktivitások mérése lényeges, mert a

korai posztoperatív időszakban , már 24 órával transzplantáció után tudjuk az eredményt testreszabott optimális gyógyszeres kezelést állíthatunk be.

Irodalom:

Kobori L , Kohalmi K , Porrogi P , Sarvary E , Gerlei Z , Fazakas J , Nagy P , Jaray J , Monostory K

Drug-induced liver graft toxicity caused by cytochrome P450 poor metabolism

BRITISH JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY 65:(3) pp. 428-436. (2008)

Monostory K , Tóth K , Kiss Á , Háfra E , Csikány N , Paulik J , Sárváry E , Kóbori L Personalizing calcineurin inhibitor therapy by adjusting to donor CYP3A-status in liver transplant patients BRITISH JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY 80:(6) pp. 1429-1437. (2015)

6. A hepatikus CYP enzim aktivitások tekintetében megfogalmazott „cutoff” értékekre utalva, mely konkrét CYP izoenzim aktivitásának szűrővizsgálat-szerű, preoperatív mérése lehet indokolt májtranszplantáció kapcsán?

A hazai májtranszplantált populációban prospektív tervezett CYP enzimszűrés (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 és CYP2D6) vizsgálatát 105 esetben alkalmaztuk. A módszer lényege, hogy már a donáció kapcsán perifériás vérből szeparált fehérvérsejt riboszóma frakciókból prospektíve történik a CYP Teszt vizsgálat és már a műtét után 24-48 óra múlva megvannak az eredmények. Fontos megállapítást jelent, hogy az átültetett májak metabolizáló képessége igen magas arányban közel 40% -ban volt érintett, közel 4-szerese a lakosságénak. A leginkább érintett enzim a CYP 3A4 volt, a „gyengén” metabolizálók 80% -ban. Gyakrabban (67%) fordult elő a gyenge metabolizáló képesség férfiaknál. Nem volt összefüggés a donor keringési támogatásával. A klinikai gyakorlatban is alkalmaztuk a CYP teszt eredményeit és az immunszuppressziót is ezek alapján állítottuk be, csökkentve a szövődeményeket. Mivel a vérszint gyorsan optimálisan beállítható, kevesebb a rejekció, kevesebb a rejekció elleni magas dózisú szteroid shot kezelés, ritkábban fordul elő HCV rekkurencia a HCV transzplantáltaknál. Mivel a toxikus szintek megelőzhetőek, illetve alacsony a toxikus metabolitok szintje is, kevesebb a renális károsodás, a posztoperatív dialízisek száma is. Tehát a donáció, a prezerváció és a reperfúziós ártalmak igen komoly mértékben befolyásolják a májgraftok szintézisét és gyógyszer-metabolizáló képességét egyaránt. Az biztos, hogy a frissen transzplantált májgraft túlélést befolyásoló tényezők közül a gyógyszer toxicitás megelőzésének nagy jelentősége van. Fontos kiemelni, hogy mivel több CYP enzim rendszert is érint a donáció kapcsán történt fenotípus változás, kiemelve a CYP 3A4-t, ahol az immunszuppresszív szerek metabolizálódnak, igen fontos a testre szabott, egyéni gyógyszeres kezelés beállítása. A CYP teszt alkalmazásával már a májátültetést követő első 24 órában tudjuk előre, hogy „gyenge „ vagy „extenzív” fenotípusú májgraftról van szó, így javíthatjuk a graft és beteg túlélést.

Mindezek mellett a CYP2C9, CYP2C19 és CYP 2D6 szűrése is lényeges egyéb gyógyszerek, mint ulcus prevenció, gombaellenes szerek, pszichiátriai gyógyszerek beállítása.

Irodalom:

Monostory K , Tóth K , Kiss Á , Háfra E , Csikány N , Paulik J , Sárvary E , Kóbori L Personalizing calcineurin inhibitor therapy by adjusting to donor CYP3A-status in liver transplant patients BRITISH JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY 80:(6) pp. 1429-1437. (2015)

Kobori L , Kohalmy K , Porrogi P , Sarvary E , Gerlei Z , Fazakas J , Nagy P , Jaray J , Monostory K Drug-induced liver graft toxicity caused by cytochrome P450 poor metabolism BRITISH JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY 65:(3) pp. 428-436. (2008)

Calvo PL, Serpe L, Brunati A, Nonnato A, Bongioanni D, Olio DD, Pinon M, Ferretti C, Tandoi F, Carbonaro G, Salizzoni M, Amoroso A, Romagnoli R, Canaparo R. Donor CYP3A5 genotype influences tacrolimus disposition on the first day after paediatric liver transplantation.

Br J Clin Pharmacol. 2017 Jun;83(6):1252-1262. doi: 10.1111/bcp.13219. Epub 2017 Jan 31.

7. Májtranszplantáció vonatkozásában az immunszuppresszáns gyógyszerek, mint például cyclosporin, tacrolimus jelentősége tagadhatatlan, szűk terápiás ablakuk ismert. Májtranszplantáció során mely további gyógyszerek, gyógyszercsoportok kapcsán lenne indokolt az aktuális hepatikus CYP enzim aktivitásokhoz szabott dozírozás?

Egyébként mivel több CYP (2C9, 2C19, 2D6) enzimet szűrünk az egyéb gyógyszerek racionalizálására is van lehetőség, ha szükséges, legyenek azok antibiotikumok, gombaellenes szerek, antivirális gyógyszerek, ulcus profilaxis stb. A már említett két HH 69, HH74 redukált májjal transzplantált gyermekek esetén is ez történt, a CYP 3A4 enzim rendszer rendben volt. A CYP 2C9, 2C19 volt PM fenotípus. Tizenhat, partiális májgrafttal transzplantált betegnél végeztünk tervezetten CYP enzim fenotípus meghatározást. Két gyermek esetében a HH-069 és HH-074, 11-14 nap múlva vettük észre az instabil májműködést átültetés után. A donorok fenotipizálása után 14 esetben nem találtunk PM fenotípust. A HH-069 és HH-074 donorméja esetén kimutattuk, hogy a donorok a CYP2C9 és a CYP2C19 szubsztrátokra PM aktivitást mutattak. Ez feltételezhetően gyógyszer indukálta májgraft toxicitást eredményezett, a gyógyszeres kezelés racionalizálása után a májfunkció egy hét alatt normalizálódott. A CYP2C9 a fő enzim a szulfametoxazol vagy a flukonazol által okozott gyógyszerkölcsönhatásokért. A CYP2C19 egy kisebb enzim az omeprazol anyagcserében vesz részt. Mindegyik gyógyszerrel leírták az akut DILI (drug induced liver injury) klinikai megjelenését. Például a famotidin nem gátolja a P450 tevékenységét. Ellenben a fluconazol a CYP2C mellett a CYP3A -t is érinti. A CYP3A aktivitás gátlása fluconazzal az immunszuppresszív gyógyszer szintek emelkedéséhez vezethet. A HH-069 és a HH-074 graftok átültetése után, a ciklosporin A koncentrációja megduplázódott 2 nappal a flukonazol beadása után. Tehát fluconazol alkalmazás esetén gondoskodni kell a ciklosporin A napi dózisának csökkentéséről. Rejekció kezelésére adott szteroid SHOT terápia szintén befolyásolja a ciklosporin A-koncentrációkat. Mivel prednizolon erős CYP3A induktor, alkalmazása esetén emelni kell a ciklosporin A dózisokat.

A P450 fenotipizálása májgraftok esetén a gyógyszer-metabolizáló képességet mutatja. Ehhez májszövetre van szükség (legalább 0,5 g -ra 8 kb P450 meghatározásához), ami egyébként egy kis érzékenységnél megfelelő mennyiség és nincs szövődmény veszélye. A full size – teljes méretű májgraftok esetén is alkalmazható a módszer megfelelő genotipizálás és fenotipizálás után transzkripció eszközökkel. MTX esetén a PM fenotípusú donormájak szűrése fontos lehet a beteg és a graft túlélése szempontjából. A perifériás vérből methodikájának kidolgozását forradalmasította amódszertant és a klinikai gyakorlati alkalmazást, nincs szükség májbiopsziára.

A módszert más betegcsoportokban, sportolóknál, terhességben vagy akár egészséges populációban szűrővizsgálatként is alkalmazhatjuk

Irodalom:

Wen X, Wang J-S, Backman JT, Laitila J, Neuvonen PJ. Trimethoprim and sulfamethoxazole are selective inhibitors of CYP2C8 and CYP2C9, respectively. *Drug Metab Dispos* ; 30: 631–5. 2002

Venkatakrishnan K, von Moltke LL, Greenblatt DJ. Effects of antifungal agents on oxidative drug metabolism: clinical relevance. *Clin Pharmacokin*; 38: 111–80. 2000

Temesvári M, Kóbori L, Paulik J, Sárváry E, Belic A, Monostory K Estimation of drug-metabolizing capacity by cytochrome P450 genotyping and expression. *JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS* 341:(1) pp. 294-305. 2012

8. A májtranszplantáció, illetve a dolgozatban érintésre kerülő, májfunkció csökkenéssel járó állapotok, akut májelégtelenség kapcsán a májfunkciót minősítő egyes szérummarkereken túl az ismert klinikai pontrendszerek közül (pl. CTP, MELD, módosított MELD score-ok, 50-50 criteria, stb...) melyiket tartja a legalkalmasabbnak a májfunkció tájékozódó követésére?

A halálra ítélt végstádiumú májbetegek számára a transzplantáció életmentő beavatkozás és sikeres átültetést követően a beteg egészségesként visszatérhet a családba, társadalomba, dolgozhat, gyermeket vállalhat. Azonban biztos, hogy az optimális donor szervek száma korlátolt, a várólistán lévő betegek száma viszont egyre magasabb. Az akut esetek száma is ezekben számolható. A halálra ítélt betegek nagy része krónikus, irreverzibilis májkárosodásban szenved, de az esetek kb. 15 %-ban akut történésről van szó, amelynek mortalitása 80% feletti. Az akut és krónikus májelégtelenség egyetlen radikális és hosszú távú túlélést biztosító gyógymódja a transzplantáció. A különböző konzervatív kezelési módszerek széles skálája csak átmeneti megoldást („bridging”) jelentenek. Szerencsére a májtranszplantáció (MTX) utáni mai eredmények jónak bizonyulnak és a Kaplan-Meier görbe alapján az átlagos 3 éves túlélés 90% feletti. A műtét időzítését a különböző májfunkciós paraméterek, a portális hipertenzió fatális következményeinek veszélyei határozzák meg. Egyébként ma már a MELD és gyermekeknél a PELD score határozza meg. Itt olyan paraméterek mint szérum Na, kreatinin, INR, bilirubin szint alapján számolunk. Természetesen vannak kritikák, amelyek egyik sem tartják optimálisnak, de biztos, hogy aktuálisan ez a mai elfogadott score, a Child –P már nem divatos. Az indikációs terület krónikus esetekben egyre szélesebb, de leggyakoribbak a vírus, az alkohol okozta cirrhosisok (HCV, HBV) és a HCC 5 cm átmérőig (Milano kritérium- ez inkább a hazai és Eurotransplant gyakorlat de létezik San Francisco extended indikáció és up to seven is), a NASH (non alcoholic steatohepatitis) és a különböző cholestaticus májbetegségek, a primer sclerotizáló cholangitis, a primer és sekunder biliáris cirrhosis, anyagcsere betegségek és veno-occlusiv kórképek (Budd Chiari). Az akut esetek kb. 8-10% jelentenek indikációt és a King s College kritériumok alapján döntünk. Itt elsősorban az alvadási paraméterek, INR, életkor, pH, bilirubin és további tényezők mint paracetamol mérgezés vagy nem a lényegesek. Röviden, nagyon fontos, hogy a megfelelő transzplantációs ablakban, megfelelő időzítéssel indikáljuk az átültetést. Külön említést érdemelnek a PSC, Budd- Chiari, Wilson kór és autoimmun betegek, ahol hirtelen állapot romlás léphet fel vagy akutan alakul ki. Fontos megjegyezni, hogy szerencsére Magyarország 2013 óta az Eurotransplant teljes jogú tagja, nagyobb a donációs és transzplantációs aktivitás és szerencsére létezik HU- high urgency indikáció, kérelemre is lehetőség, akutak és speciális betegcsoportok mint csecsemőkori hepatoblastoma, akut Wilson, autoimmun?, Budd- Chiari lehet az indikáció sürgősséggel.

Irodalom:

Ascher-NL; Lake-JR; Emond-JC et al: Liver transplantation for fulminant hepatic failure. Semin.Liver. Dis. 128: 677-682,1993

Kóbori L, Görög D, Fehérvári I, Nemes B, Fazakas J, Sárváry E, Varga M, Gerlei Z, Doros A, Monostory K, Perner F. [Progress of the liver transplantation programme in Hungary]. Orv Hetil. 2;154(22):858-62,2013

Brock GN, Washburn K, Marvin MR. Use of rapid Model for End-Stage Liver Disease (MELD) increases for liver transplant registrant prioritization after MELD-Na and Share 35, an evaluation using data from the United Network for Organ Sharing.

PLoS One. 2019 Oct 3;14(10):e0223053. doi: 10.1371/journal.pone.0223053. eCollection 2019.

Végezetül, Professzor Úr pozitív és támogató véleményét megköszönöm.

Budapest, 2019. október 10.

Tisztelettel

Dr. Kóbori László