

VÁLASZ MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS OPPONENSI VÉLEMÉNYRE

A transzplantált májgraft optimális artériás vérellátásától a CYP enzim monitorizálásig című

MTA Doktori értekezés bírálata kapcsán

Prof. Dr. Pár Alajos, MTA Doktora részére

Tisztelt Professzor Úr!

Elsősorban nagyon köszönöm, hogy elvállalta az értekezés bírálói szerepét és hálás vagyok a konstruktív észrevételek és kritikák tekintetében is.

Igen, Tisztelt Professzor Úr véleménye, mely szerint a májtranszplantáció a végstádiumú vagy súlyos akut májelégtelenségben szenvedő betegek egyetlen gyógyítási lehetősége. Természetesen a transzplantációs igény egyre nagyobb, a rendelkezésre álló donorszám pedig korlátozott. Kulcsfontosságú ezért a műtét sikeressége, a májgraft és ezzel együtt a recipiens minél nagyobb arányú, hosszútávú túlélése.

Igen, valóban a májtranszplantáltak túlélési esélyeit rontó tényezők kiküszöbölését célzó eljárások lehetőségeit vizsgáltam. Köszönöm a rendkívül megtisztelő véleményt mely szerint a Doktori értekezés a májgraft ideális vérellátását, a thrombosis kockázat csökkentését, és a reperfüziós károsodás minimalizálását szolgáló módszerekről, kísérletes sebészeti és anatómiai vizsgálatokról, az oxidatív stressz valamint a gyógyszermetabolizációban jelentős P450 enzimszisztéma monitorozásáról, 24 év transzplantációs klinikai tapasztalatairól, elméleti kutatókkal való együttműködésben folytatott tudományos munkáról szól.

Külön köszönöm Professzor Úr véleményét, amely szerint a dolgozat az MTA doktori pályázat formai követelményeinek megfelel, gondosan kivitelezett munka.

Köszönöm, hogy Professzor úr elfogadja a Bevezető a összetételét és tematikáját miszerint a Bevezetésben összefoglalt téma a májtranszplantáció kimenetelét meghatározó legfontosabb tényezők jelentős részét képezik.

Köszönöm, hogy a célkitűzéseim 8 pontját is elfogadja Professzor és, hogy a Betegek és Módszerek fejezetben a módszerek, számok és kivitelezés elfogadhatónak minősül.

Az Eredményekkel kapcsolatos pozitív véleményt is nagyon köszönöm.

A Megbeszéléssel kapcsolatos elméleti és gyakorlati következtetésekkel kapcsolatos megjegyzéseket is külön köszönöm az ideális artériás véráramlástól a CYP enzim monitorizálásig.

A formai, stilisztikai, formai hibák miatt elnézést kérek, továbbá, az ábrák, táblázatok egységes sorszámozásával kapcsolatos megjegyzéssel maximálisan egyetértek.

Külön köszönet Professzor úrnak a tézisekkel kapcsolatos új megállapításokkal megfogalmazott támogató véleményért.

MEGJEGYZÉSEKRE KÉRDÉSEKRE ADOTT VÁLASZOK

1. Az oxidatív stressz súlyosabb formái esetén, az említett sebészeti intervenciók (érellátás biztosítása) mellett antioxidáns farmakoterápiás lehetőségként nem vetődik-e fel N-acetyl-cystein alkalmazása?

Köszönöm szépen a kérdést, valóban a sebészeti háttér, az optimális vérellátás biztosítása elsődleges, DE az oxidatív stresszel kapcsolatos elmélet is megalapozott. Klinikai alkalmazása is indokolt a transzplantációs perioperatív időszakban, a májgraft protekciója tekintetében.

Az N-acetil-L-cisztein (NAC) a cisztein aminosav stabil formája, melyben a nitrogénatomhoz egy acetyl-csoport kapcsolódik. Magas kéntartalmának köszönhetően segít közömbösíteni az anyagcsere folyamat káros melléktermékeit, a szabad gyököket, vagyis antioxidánsként védi és egészséges állapotban tartja a sejteket. A szervezet L-ciszteinből és más aminosavakból glutationt állít elő, mely anyag egy rendkívül hatékony antioxidáns. Támogatja a szervezet antioxidáns és nitrogén-monoxid rendszereit stressz, fertőzések, toxikus hatások és gyulladásos állapotok esetén, közömbösíti az anyagcsere folyamat káros melléktermékeit. Szerepet játszik a xenobiotikumok lebontásában, a szabadgyökök eliminálásában, ezáltal közvetve védőhatást fejt ki a sejtekre. A paracetamol túladagolásának szuverén antidotuma (Hazai E, Monostory K, Bakos A, Zacher G, Vereczkey L: About paracetamol again Orv Hetil. 2001 Feb 18;142(7):345-9.).

Jótékony hatása van az idegsejtekre, javíthatja a memóriát, elősegíti a jobb koncentrációt. A sportolók számára az egyik legfontosabb antioxidáns anyag. Az edzés okozta sérülések elleni hatásain felül, segíti a kötőszövet képződését, küzd a vírusos fertőzések ellen és jótékony hatással van az ízületekre, antioxidánsként erősíti az immunrendszert, óvja az izmokat a károsodástól, jó hatással van az ízületek tokjára és az ízületek körüli szövetekre, segít a bőr regenerálódásában, az új bőr képződésében. A NAC-t köhögés elleni gyógyszerként is alkalmazzák, mert felszakítja a nyálkában található diszulfid-kötéseket, ezáltal az folyékonyabb, könnyen felköhöghetőbb lesz. Gyakran alkalmazzák táplálék-kiegészítőként, bár nem ideális ciszteinforrás, mivel lebomlása már a nyelőcsőben megkezdődik.

Irodalom:

NAC pre-treatment seems to provide beneficial effects in regulating pro-oxidant/antioxidant balance and Cr accumulation caused by Cr(VI) in liver and kidney. (Boşgelmez İ, Güvendik G.: N-Acetyl-L-Cysteine Protects Liver and Kidney Against Chromium(VI)-Induced Oxidative Stress in Mice. Biol Trace Elem Res. 2017 Jul;178(1):44-53. doi: 10.1007/s12011-016-0901-2. 2016

Perioperative NAC inhalation may reduce the incidence of Postoperative pulmonary complications and improve patient outcomes after orthotopic liver transplantation. (Li X, Wei X, Chen C, Zhang Z, Liu D, Hei Z, Yao W.: N-Acetylcysteine inhalation improves pulmonary function in patients received liver transplantation. Biosci Rep. 2018 Sep 28;38(5) 2018

2. Az arteriás thrombosis létrejöttében szereplő keringési tényezők, anatómiai variánsok vagy infekció mellett említést érdemel, hogy cirrhosisban a véralvadás labilis egyensúlya a thrombosis irányában tolódott el. Ennek ismeretében gyanú esetén nem lenne-e célszerű a hemostasis vizsgálata, pl. thrombelasztogrammal, és szükség szerint anti-thrombotikus gyógyszeres profilaxis?

A májátültetés után kialakult artériás thrombosis a leggyakoribb technikai szövődmény. Gyakorisága 10 % feletti és gyerek recipienseknél. A vena cava, a vena hepatica és vena portae szövődményei jóval ritkábbak. Az artéria hepatica thrombosisának rizikófaktorai közül megemlíthető az artériák kis átmérője, az anatómiai variációk széles köre, az anasztomózisok száma és a donor artériás conduitok alkalmazása. A kifejezett portalis hipertenzióban gyakran előfordul, hogy az artéria hepatica communisban az artériás nyomás gyengébb az átlagnál. A jelentősen fejlett artéria lienalis „ellopja” a vért a hyperkinetikus lépkeringés miatt. Ezen esetekben a lépartéria aneurysmák is gyakoribbak (13%) és az esetleges műtét utáni rupturájuk fatális kimenetelű. Abban az esetben, ha a recipiens artéria hepatica communisában alacsony az intraoperatív artériás nyomás, akkor conduit alkalmazására lehet szükség. Minden esetben, amikor ez a nyomás 30 %-kal alacsonyabb a szisztémás (artéria radialis) nyomásnál, az artéria hepatica communis nem alkalmas a jó artériás vérellátás biztosítására. Megpróbálhatjuk egy fejlett, artéria mesenterica superiorból eredő, járulékos ág alkalmazását, de egy fejlett/nagyobb átmérőjű artéria lienalisra is varrható az anasztomózis. Sok esetben azonban csak a szupratrunkális vagy infrarenális aorta conduit segíthet. Ilyen esetekben az azonos donorból, vagy vércsoport kompatibilis donorból származó aorta-iliaca bifurkációt használjuk. Ezt „kiegyenesítve”, conduitként rávarrjuk az aortára és közvetlenül a májkapuba vezetjük fel. Így biztosan jó artériás nyomás biztosítható majd a májgraftnak. A májátültetés után kialakuló artériás thrombosis megjelenésében számtalan egyéb tényező is szerepet játszik. A hemodinamikai viszonyok hirtelen változása a posztoperatív időszakban, az alvadási faktorok néha ellenőrizhetetlen hatása és a különböző bakteriális és vírus (pl. CMV) fertőzések egyaránt befolyásolják az artériás keringést.

Cirrhosisban a preoperatív véralvadás egyensúlya összefüggésben van a májbetegség etiológiájával és súlyosságával. Pro-koaguláns egyensúly jellemezi és trombózisra hajlamosítanak a PSC, PBC, SBC, Budd Chiari szindróma, ALD cirrhosisok. Anti-koaguláns egyensúly jellemezi és vérzékenységre hajlamosítanak a HCV, HBV, Willson kór, hemocromatosis, glikogén enzimopathiák. A aneszteziológiai ellátási protokoll 3 kötelező TEG vizsgálatot ír elő a három műtéti fázisnak megfelelően: hepatektómia, anhepatikus fázis és neohepatikus időszak. A TEG vizsgálatokat is figyelembe véve intraoperatív prokoaguláns egyensúly esetén, anti-thrombotikus gyógyszeres profilaxisként titrálva nem frakcionált heparint kezelést indítunk és szükség esetén ezt antithrombin III kezeléssel (PT/ATT III arány, AT III értéke 20% magasabb kell, hogy legyen, mint a PT) egészítjük ki. A monitorozást ACT teszttel illetve TEG vizsgálatokkal végezzük a 3 mérés elve alapján (első mérés: diagnózis, második mérés: a kezelés hatása, harmadik mérés: az új egyensúly tartósan optimális). Az átültetés után első két posztoperatív napon a kezelést az intenzív terápiás protokollnak megfelelően dinamikusán folytatjuk, napi két alkalommal alvadási faktor szinteket ellenőrizzünk (I, II, V, X, XIII, AT III; ezen belül az V/), így melletti ACT tesztekkel illetve szükség esetén TEG vizsgálatokat is végzünk. Az LMWH készítményre való váltást a graft minősége, a sebészeti siker és az új hemosztázis viszonyok alapján végezzük általában a posztoperatív második napon. A trombocita funkciót aggregációs vizsgálatokkal (TAG, Multiplate) ellenőrizzük, felnőtt betegek esetén hyperaggregáció esetén aspirin kezelést is alkalmazunk a korai posztoperatív időszakban. Az aspirin kezelés gyermekek esetében kötelezően mindenkinél megtörténik normális aggregáció esetén is, ez esetben a TAG vizsgálat a

gyógyszerhatást követésére szolgál. Harmadik generációs viszkoelasztométerrel a ClotPro-val lehetőségünk van a fibrinolitikus-antifibrinolitikus egyensúlyt (tPA teszt) is követni májtranszplantációk során, bár ebben még kevés a gyakorlati tapasztalatunk.

Irodalom:

Lopez Santamaria, M., Vazquez, J., Gamez, M. és mtsai: Donor vascular grafts for arterial reconstruction in pediatric liver transplantation. J. Pediatr. Surg., 31, 600-603, 1996

Nemeth K , Deshpande R , Mathe Z , Szuak A , Kiss M , Korom C , Nemeskeri A , Kobori L

Extrahepatic arteries of the human liver - anatomical variants and surgical relevancies

TRANSPLANT INTERNATIONAL 28:(10) pp. 1216-1226. 2015

Lisman T, Bos S, Intagliata NM. Mechanisms of enhanced thrombin-generating capacity in patients with cirrhosis. J Thromb Haemost. 2018 Jun; 16 (6):1128-1131. doi:10.1111/jth.14020. Epub 2018 May 17.

Sasso R1, Rockey DC. Controversies in anticoagulation therapy in patients with cirrhosis.

Curr Opin Gastroenterol. 2019 May;35(3):161-167. doi: 10.1097/MOG.0000000000000523.

Hartmann M, Szalai C, Saner FH. Hemostasis in liver transplantation: Pathophysiology, monitoring, and treatment. World J Gastroenterol. 2016 Jan 28;22(4):1541-50. doi: 10.3748/wjg.v22.i4.1541.

Intagliata NM, Davis JPE, Caldwell SH. Coagulation Pathways, Hemostasis, and Thrombosis in Liver Failure. Semin Respir Crit Care Med. 2018 Oct;39(5):598-608. doi: 10.1055/s-0038-1673658. Epub 2018 Nov 28.

3. Van-e adat a thrombosis eltérő gyakoriságára a cirrhotikus és a nem cirrhotikus májakban?

Komplex kérdés, valóban nagyon körültekintően kell eljárni a cirrhotikus és nem cirrhotikus májak sebészeti beavatkozásai során, különös tekintettel a vérzéssel és thrombosisal járó szövődmények esetén. Normális májak esetén az alvadási és antithrombotikus funkciók egyensúlyban vannak. Általában csak profilaxisként adunk LMWH-t. Cirrhosisban inkább vérzéses hajlam uralkodik a csökkent májfunkciós, az alacsony thrombocyta szám és thrombocyta dysfunkció miatt, de az ATIII alacsony szint miatt akár thrombosis veszélye is fennállhat. Thrombofiliás kórképek, pl Leiden mutáció és Budd-Chiari szindróma esetén egyértelműen inkább a thrombosisról kell félni transzplantáció után.

Cirrhosis esetében lassult portális vénás áramlásnál a részleges PVT előfordulása elérheti akár a 26%-ot is, évente 5-10% az új PVT cirrhotikus beteg. A nem cirrhotikus populációban ez azért kevesebb évi 0,5-8 % között ingadozik. A PVT gyakorisága tehát magas a nem cirrhotikus májbetegeknél is, irodalmi adatok alapján meghaladja a Child A betegek PVT incidenciáját de kevesebb mint a Child B, C betegcsoportban előforduló PVT. Hátterében gyakran valamilyen prothrombotikus állapot áll mint: Leiden mutáció, prothrombin genetikai mutációja, anti-phospholipid szindróma, HCC és vagy PC-PS-AT III hiány. Saját betegeinknél megfigyelhető volt PT-AT III arány illetve az V-X faktor arány eltolódása. Ha az AT III 30%-al meghaladja a a PT-t még lassú portális vénás áramlásnál is ritka a PVT ha az V-X faktor aránya 1:1. A patológiás vérrög kialakulásának ideje 3 óra amely lényegesen több mint a

normál véralvadás ideje 5-6 perc. Az V faktor az iniciáció során lokalizálja a vérrögöt majd az amplifikációs fázisban amplifikálja, így érthető ha az V-X arány 1:4 akár 1:10 a lokalizáció sérül.

Irodalom:

Leonardi F, Maria N, Villa E. Anticoagulation in cirrhosis: a new paradigm? Clin Mol Hepatol. 2017 Mar;23(1):13-21. doi: 10.3350/cmh.2016.0110.

Flores B, Trivedi HD, Robson SC, Bonder A. Hemostasis, bleeding and thrombosis in liver disease. J Transl Sci. 2017 May;3(3). doi: 10.15761/JTS.1000182.

O'Leary JG, Greenberg CS, Patton HM et al. AGA Clinical Practice Update: Coagulation in Cirrhosis. Gastroenterology. 2019 Jul;157(1):34-43.e1. doi: 10.1053/j.gastro.

4. A portális hipertenzió fontos a lienalis keringészavarok kialakulásában, splenomegáliában és a léparteria aneurizmák képződésében. A speciális arteriális keringési viszonyok ismeretében végzett célzott sebészeti beavatkozások csökkentik a szövődmények kockázatát. Ezen túlmenően azonban nem vetődhet-e fel a súlyos portális hipertenzió farmakológiai befolyásolása is?

Ami a kezelési algoritmust illeti nem könnyű egyértelmű sémát felállítani. Az irodalmi és a saját adatok alapján a nagyobb aneurysmák műtét alatti és/vagy utáni embolizációja a ruptura megelőzése céljából javasolt. Ugyanakkor, transzplantáció alatt megkísérelhető a lépartéria proximális vagy középső harmadán kialakult szoliter aneurysmák resectiója vagy az artéria lekötése egyaránt. A multiplex aneurysmákat általában radiológiai szorosabban követjük az átültetést követően. A cirrhosisban kialakult igen fejlett, kanyargós lépartéria lekötése nem jelent különösebb veszélyt a posztoperatív időszakban. A lekötés nemcsak az aneurysma rupturáját előzheti meg, javítja az artéria hepatica keringését és az extrém portális hipertensióban csökkentheti a „small for size” szindróma kialakulásának veszélyét. Sőt, a lekött és átvágott lienalis artéria felhasználható az artériás anasztomózis kivitelezéséhez is.

A farmakológiai befolyás alapja a cirrhotikus beteg sajátos keringési viszonyaival magyarázható. Mivel a hasi és a mellkasi területen a keringő vér volumen szekvesztrációja alakul ki, ez általában arányos a májbetegség súlyosságával. A portális hipertenzió csökkentése májtranszplantáció alatt fontos szempont ennek egyik lehetősége a portális vérmennyiség farmakológiai befolyásolása V1 receptor agonista által. Élődonoros átültetések esetében a terlipressin kezelés gyakrabban vizsgált mind kadaver átültetéseknél, de transzplantációs irodalmi háttere szegényes. Májtranszplantáció során a terlipressin 2-3 µg/kg/h adagban adható a hepatektómia alatt, a neohepatikus fázisban viszont, az artéria hepatica anasztomózis elkészítése után a dózist felére kell csökkenteni és általában 1-2 napig folytatni szükséges, lehetséges. Természetesen a klasszikus propranolol terápia is jelen van a mindennapi gyakorlatban.

Irodalom:

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

Mahdy MM, Abbas MS, Kamel EZ et al. Effects of terlipressin infusion during hepatobiliary surgery on systemic and splanchnic haemodynamics, renal function and blood loss: a double-blind, randomized clinical trial. BMC Anesthesiol. 2019 Jun 15;19(1):106. doi: 10.1186/s12871-019-0779-6.

Abbas MS, Mohamed KS, Ibraheim OA et al. Effects of terlipressin infusion on blood loss and transfusion needs during liver resection: A randomised trial. Acta Anaesthesiol Scand. 2019 Jan;63(1):34-39. doi: 10.1111/aas.13226.

5. Mit tudunk a lépartéria aneurizma képződés pontos mechanizmusáról?

Ezek szerint a portalis hypertensio lehet az egyik olyan tényező, amely miatt aránylag gyakrabban (16%) fordulhat elő LAA. Valószínűleg a cirrhosis talaján kialakult extrém shunting és a hyperkinetikus lépkeringés okozhatja a nagyobb nyomást a lépartéria falára. Ezt követően az artéria átmérője a Laplace szabálynak megfelelően megnő, és tágulat jöhet létre. Az is feltételezhető, hogy talán a „túl hosszú, kanyargós” lépartéria nincs tökéletesen rögzítve a kóros, hyperkinetikus keringéshez és ez által a pulzushullám is károsíthatja az érfalat (vibrációs ártalom?). Ehhez fűzhető az a gondolat is, hogy a viszcerális aneurysmák is gyakoribbak a jobb oldali, hosszabb renális artérián.

Valójában az LAA pathogenesis nem ismert, de Stanley 1974-ben kiemelt egy-két tényezőt, amely befolyásolhatja kialakulását. Említést érdemel a többször emlegetett portalis hypertension kívül az artéria dyspláziája, a focalis arteriitis, az arteriosclerosis és a terhesség kapcsán fellépő hormonális változások. Az irodalomban említést tesznek az aneurysmálfal magas elasztáz és alacsony elasztin tartalmáról is. A nemi különbségek szerepe szintén nem egyértelmű. Az irodalmi adatok szerint a LAA nőkben gyakoribb. Ehhez képest vizsgálatunk eredményeként egy relatív eltolódást láttunk a férfi nem irányába (2:1).

Említést érdemel továbbá az is, hogy az alapbetegségtől is függ az incidencia. A parenchymás és cholestatikus cirrhosisokban szignifikánsan magas, 30% körüli volt a LAA gyakorisága ($p < 0,0001$).

Irodalom:

Hirose-Y; Hamada-S; Takamiya-M: Predicting the growth of aortic aneurysm: a comparison of linear vs exponential models. Angiology. 5: 417-419, 1995

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

Kimura M, Hoshina K, Kobayashi M, Yamamoto S, Ohshima M, Watanabe T. Morphological analysis using geometric parameters for splenic aneurysms. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2018 Feb;26(2):133-138. doi: 10.1177/0218492318757040. Epub 2018 Jan 24.

6. Extrém portalis hypertenzióban az új máj artériás vérellátásának biztosításánál mi lehet az optimális sebészeti megoldás?

A májtranszplantációra váró cirrhotikus betegek sajátos keringési viszonyokkal rendelkeznek. Extrém portális hipertenzióban, a hyperkinetikus lépkeringés miatt fejlett lépartéria alakul ki és igen gyakran gyenge az artériás nyomás a hepatica rendszerben. Ennek gyakorlati jelentősége is van, mert a jó artériás vérellátás kivitelezéséhez szükség van megfelelő artériás nyomásra is, az anasztomózis elkészítésére a lépartéria preferált lehet. Továbbá az is lényeges, hogy cirrhosisban gyakori a lépartéria aneurysma (8-13%) kialakulása is, amelynek rupturája fatális szövődmény lehet. Az eddigi 963 hazai májátültetésen átesett betegen továbbra sem találoztunk LAA rupturával, de ebben a megfelelő megelőző technikai megoldásoknak is szerepe van, mint a lienalis artéria szűkítése, lekötés, anasztomózhhoz történő felhasználása, a lépartéria partiális embolizációja 2,3% -ban. Tehát a portális hipertenzióban ismert speciális artériás keringési viszonyok ismeretével javítható az artéria hepatica nyomása, csökkenthető a hyperkinetikus lépkeringés, csökken a hyperspelnizmus és összeségében csökken az artériás szövődmények száma, megelőzhető egy ismert LAA rupturája. Természetesen, ha szükséges aorta conduitot is lehet alkalmazni. Mindezt még színezhetheti az anatómiai variációk nem kis incidenciája, a normális 42% körüli. Ami gyakorlati szempontból fontos még az, hogy minden alkalommal transzplantáció során intraoperatív UH Doppler keringés vizsgálatot végzünk és szükség esetén azonnal optimalizáljuk a keringési viszonyokat. Ritkán előfordul, hogy a gyenge artéria hepatica miatt direkt aorta conduitot kell alkalmazni.

Irodalom:

Doros A , Nemes B , Máthé Z , Németh A , Hartmann E , Deák Á P , Lénárd Zs F , Görög D , Fehérvári I , Gerlei Zs , Fazakas J , Tóth Sz , Kóbori L Treatment of early hepatic artery complications after adult liver transplantation : A single center experience INTERVENTIONAL MEDICINE AND APPLIED SCIENCE 2:(4) pp. 159-164. 2010

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

7. Az immunszuppresszióval kapcsolatos gyógyszer toxicitás gyakoriságáról vannak-e adatok a rutinszerűen végzett P450 CYP vizsgálatok előtti és az utáni időszakban?

A májátültetés utáni magas gyógyszer szintek és a káros metabolitok káros hatásúak, főleg a korai posztoperatív időszakban, amikor az új májgraft a megterhelő intra és perioperatív időszakban elindul. Ezért nagyon lényeges a májgraft védelme a CYP Teszt segítségével. Nagyon fontos azt is kiemelni, hogy a májgraft gyógyszermetabolizáló képessége mellett egy esetleges vesetoxicitás is rontja a prognózist az egyébként cirrhotikus betegekben ismert hepatorenalis effektus miatt. Figyelembe véve, hogy a CYP3A enzim család aktivitása biztosítja az optimális ciklosporin és a takrolimus szintek beállítását, ezt több szerző is leírta. A CYP3A5 és a CYP3A4 génmutációi befolyásolják a metabolizációs képességet, PM, IM és EM aktivitást mutatva.. A CYP3A4 * 22 mutáció aktivitás csökkenést ad, a CYP3A4 expressziójának csökkenésével. Hipotézisünk szerint a CYP3A5-as CYP3A4 státus együttes prospektív szűrése a májdonorokban igen jelentős klinikai hatásokkal bír, mert előre meghatározhatóak az erősebb és gyengébb CYP3A működéssel jellemezhető májgraftok. Így, a gyógyszer dózis meghatározása és a célszint elérése jobban optimalizálható, gyorsabban elérhető a terápiás szint. A CYP3A5 aktivitással is rendelkező EM graftok esetén az ajánlott gyógyszer dózisoknál többet, akár 2x dózist is adhatunk míg a PM graftoknál, ahol akár a CYP3A5 hiánya és /vagy akár a CYP3A4 PM fenotípusa igazolódik, kevesebb gyógyszer kell beállítani. Természetesen a farmakokinetikát a bélműködés is befolyásolja, azért a legfontosabb elem a CYP enzimek működése marad. A különböző genetikai variációk hatása a CYP enzimek működésére és a CNI (főleg ciklosporin és takrolimus) metabolizmusra már ismert. Az általunk végzett prospektív vizsgálatok, amelyek már a perifériás leukociták mRNS expressziójának mérésére alapoztak bebizonyították, hogy a módszer

alkalmas a CYP enzim státus felmérésére és mindezek mellett már a transzplantáció utáni első 24 órában információt ad. Azt is lényeges kiemelni, hogy valójában az akutális CYP enzim fenotípus státus érdekes, amit több tényező befolyásol a donáció és az agyhalál során. A genotípus meghatározás ilyenkor nem lényeges, ráér később, ha szükséges.

Tehát a perifériás vérből történt CYP enzim fenotipizálás nagyban elsősegíti a májtranszplantáció utáni optimális immunszuppresszió beállítását, a célszint minnél korábbi beállítását és ez által az eredmények javítását. Azáltal, hogy ismerjük az EM graftokat előre, az optimális gyógyszer beállítással kevesebb lehet a rejekció, csökkenthetjük a szteroid shot kezelések számát és ez által csökkenhet egy esetleges HCV rekkurenciát. A PM graftok azonosításával pedig tehermentesíthetjük az új májat és a saját vesét (elkerülhető a dialízis!) a gyógyszer-toxicitástól és különböző mellékhatásoktól (fertőzések, idegrendszeri zavarok). Megjegyzem továbbá, hogy a CYP Teszt szűrés kapcsán történt szűrés más enzim csoportokat is érint, CYP 2C9, CYP 2C19, amelyek alapján más gyógyszerek mint ulcus prevencióra használt pantoprazol, gomba és vírus profilaxis is racionalizálható.

Irodalom:

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

Temesvári M , Paulik J , Kóbori L , Monostory K High-resolution melting curve analysis to establish CYP2C19*2 single nucleotide polymorphism: Comparison with hydrolysis SNP analysis MOLECULAR AND CELLULAR PROBES 25:(2-3) pp. 130-133. 2011

Temesvári M , Kóbori L , Paulik J , Sárvary 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 terén elért fejlődést illetően néhány kérdés olyan belgyógyász-hepatológus szemszögéből, akinek számos betege a hazai májtranszplantációnak köszönheti gyógyulását:

- a) Ma a várólista időtartama átlag 222 nap, és 85% körüli a 3 éves túlélés. 10 évvel ezelőtt hogy alakultak ezek az adatok?
- b) Milyen arányban alkalmasak a donor májak, van-e változás a 10 évvel ezelőttihez képest, - észlelhető-e a metabolikus szindróma (elhízás, diabetes, zsírmáj) - epidémia (kedvezőtlen) hatása?
- c) Milyen marginális graftokat használnak újabban, milyen eredménnyel

Röviden válaszolva:

- a. Ma az átlagos várakozási idő 1,2-1,3 év, amely az Eurotransplantban hasonlóan alakult az elmúlt 5 évben a csatlakozás után. A túlélés tekintetében 90% feletti hosszútávú túlélési eredményeket említhetünk meg.
- b. A donor és recipiens oldalról az átlag életkor emelkedett, valóban betegebb és magasabb BMI donor gyakoribb. Ez magyarázható a kérdésben is kiemelt tényezőkkel.
- c. A marginális májak alkalmazása emelkedő tendenciát mutat az optimális donorok alacsony száma miatt. Ebben nagy segítséget adhat a közelmúltban kidolgozott 0-24 órás állandó sürgős szövettani háttér, amely a macro és micovesicularis zsír tartalom mellett a nekrozis és

adott esetben irreverzibilis tényezők, regenerációs készség bizonyítására is alkalmas. Nem ritka, hogy 70 év feletti donor májakat is sikerrel transzplantálunk.

A kérdésre összefoglalva válaszolva::

A májátültetés eredményei itthon az utolsó 10 évben felnőtteknél és gyermekeknél is jelentősen javultak, ennek oka elsősorban az új technikai lehetőségeknek, protokolloknak és a tanuló éveknek köszönhető. Az indikációk köre igen széles lett, a klasszikus indikációk, mint parenchymás és cholestaticus májcirrhosis mellett a NASH (non alcoholic steatohepatitis) és a HCC indikációs köre is bővült, sőt egyéb tumorok, mint a hepatoblastoma, epithelid hemangioendotelioma (HEHE), carcinoid metasztázis is jó eredménnyel transzplantálható. Egyéb, nagyobb fiatalkori tumorok esetén marad a radikális rezekció a megoldás és általában metasztázisokban és hepatobiliáris carcinomában nem transzplantálunk, továbbá a donorokból potenciálisan jelzett malignitás gyanúját is szorosan követni kell. A májvárólistán eltöltött várakozási idő hossza ma már 1,2-1,3 év amely a méretbeli és életkorbeli mismatch számlájára is írható, ezért igen gyakran rákényszerülünk akár a marginális szervek elfogadására is, főleg, ha a beteg általános állapota rohamosan romlik vagy tumoros betegről van szó. A kérdés gyermekek esetén még nehezebb.

A másik fontos kérdés a HCV és HBV cirrhotikus betegek transzplantációja, akiknél az esetlegesen már meglévő HCC (Milánó kritérium alapján max 5 cm) a vírusszám és a beteg állapota is befolyásolja az eredményeket. A rekurrencia kérdése is lényeges tényező, de ma már egyszerűbb a helyzet a hatékony modern antivirális kezelés segítségével. Természetesen az eredményeket a donormáj minősége is befolyásolja, tehát egyrészt az idő sürget, de a májak minősége ritkán optimális.

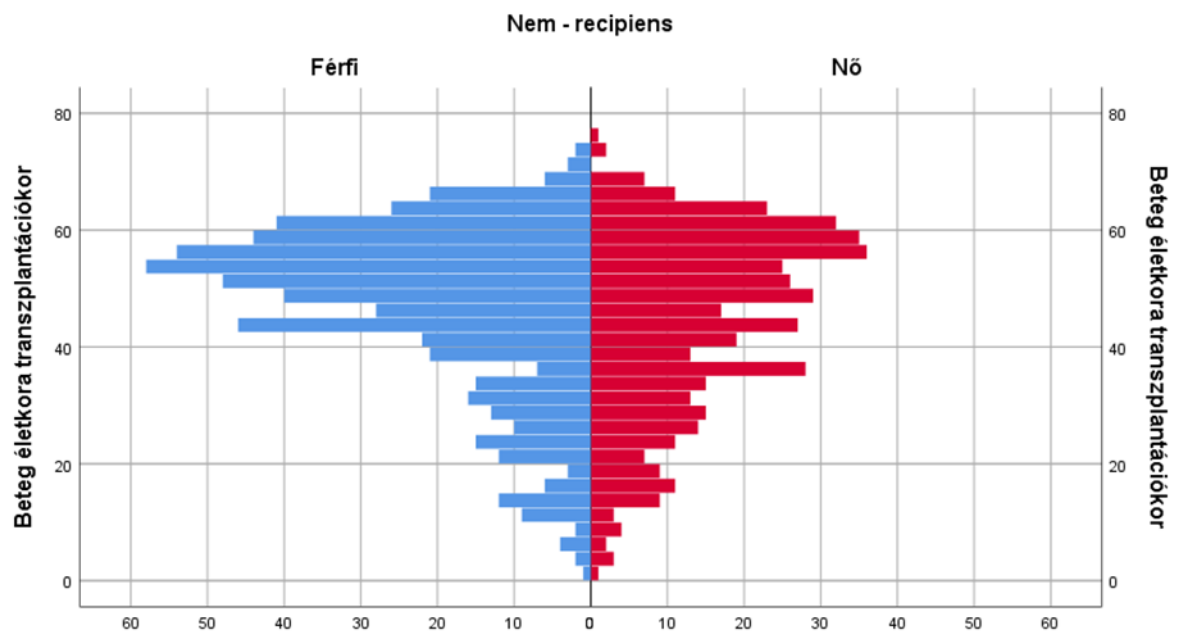
A hazai májátültetés már túl van a tanuló éveken, több mint 963 transzplantációval és évi kb 75-80 átültetéssel Európa élvonalába kerültünk. Saját regiszterünk, az ELTR-HGBUDA és az Eurotransplant 2018 adatai (www.eurotransplant.org) alapján Kaplan-Meier túlélés 90% körüli annak ellenére, hogy a donor szám mérsékelt emelkedése mellett nőtt a marginális szervek aránya.

Magyarország 2013 óta az Eurotransplant teljes jogú tagja és szervátültetés terén az élen járunk, májátültetés tekintetében az elsők között vagyunk. Az Eurotransplant háttér biztosítja a HU (high-urgency) májakat az akut esetekre, sürgős retranszplantációra gyermekek hepatoblastomája esetén, Wilson kór akut manifesztációjában és akár autimmuin hepatitisben. Ennek ellenére a hosszú várólisták és a szervhiány problémáinak megoldására, például gyermekek esetén is csak a partialis és élődonoros májgraftok átültetése jelenthet megoldást.

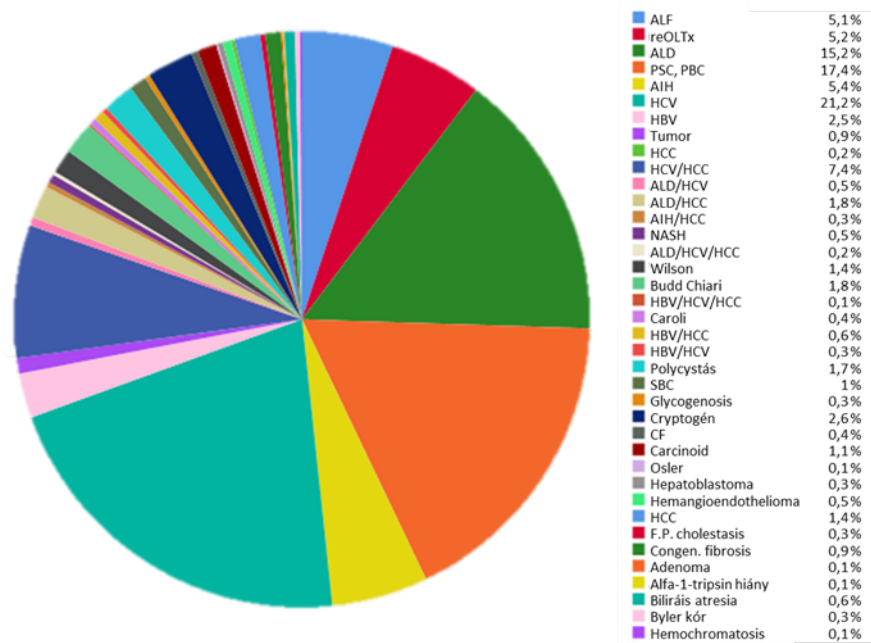
Amit érdemes még megemlíteni, hogy a májvárólista halálozás is javult 2007-ben 29,8%, 2018-ban 10,5% volt (hivatalosan a Májvárólista Bizottság adataiból).

Az adatbázisainkból származó hivatalos adatok összegzését mellékelem (Kaplan-Meier)

1. Májtranszplantáció 1995-2019: Betegek életkora és a nemek eloszlása, átlagéletkor: 45,8 év

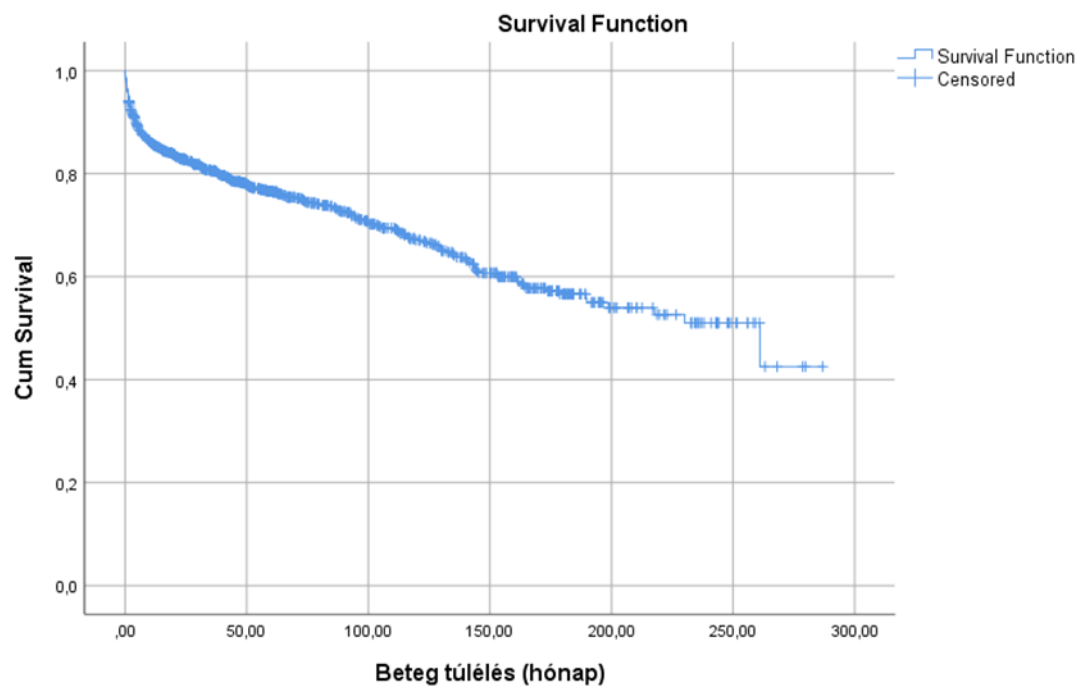


2. Májtranszplantáció és indikáció 1995-2019

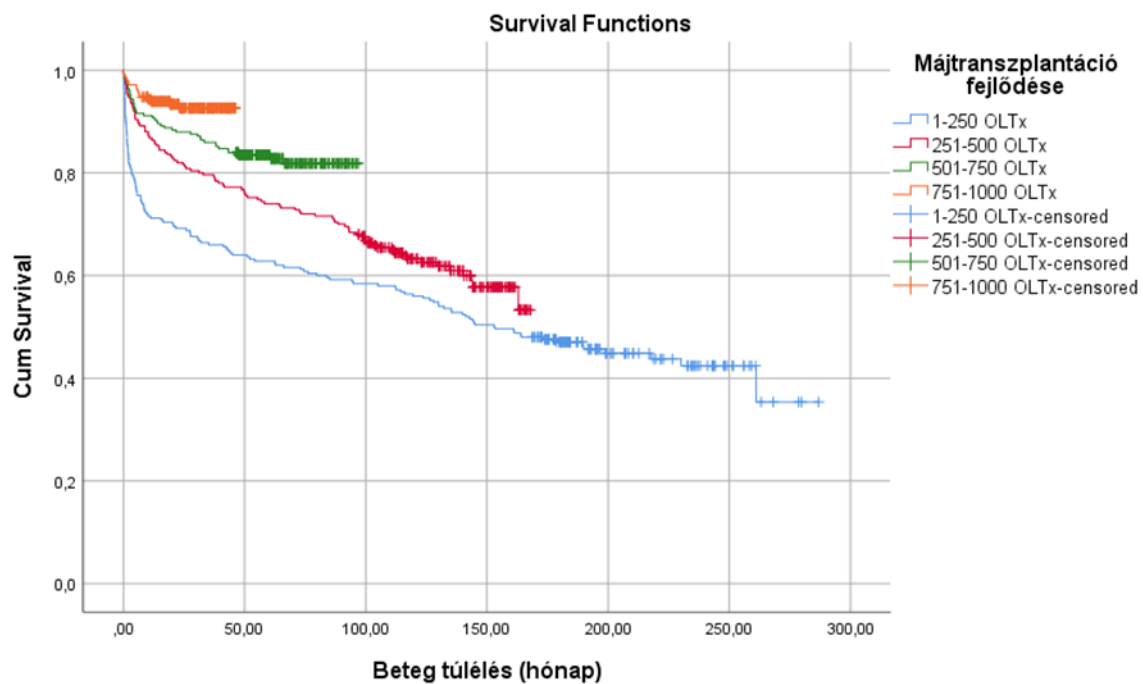


3. 1056 májtranszplantáció túlélési görbe 1995.01.05-2019.09.24.

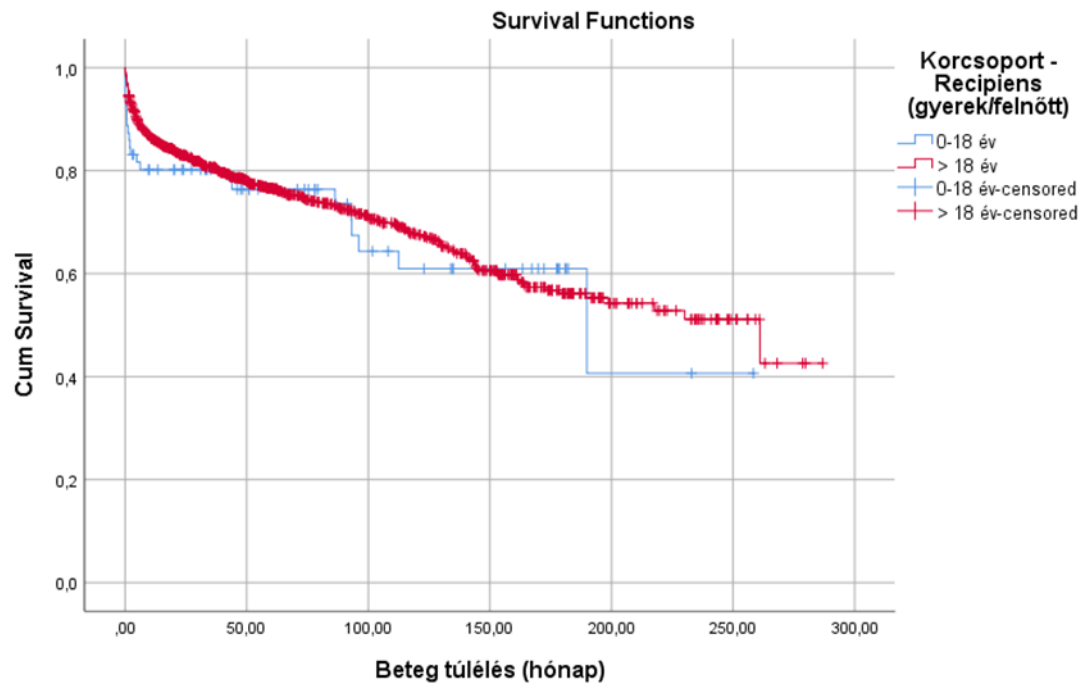
A betegek 71%-a él, a graftok 69%-a működik



4. 1056 májtranszplantáció túlélési görbe a fejlődési periódusok alatt
1995.01.05-2019.09.24.

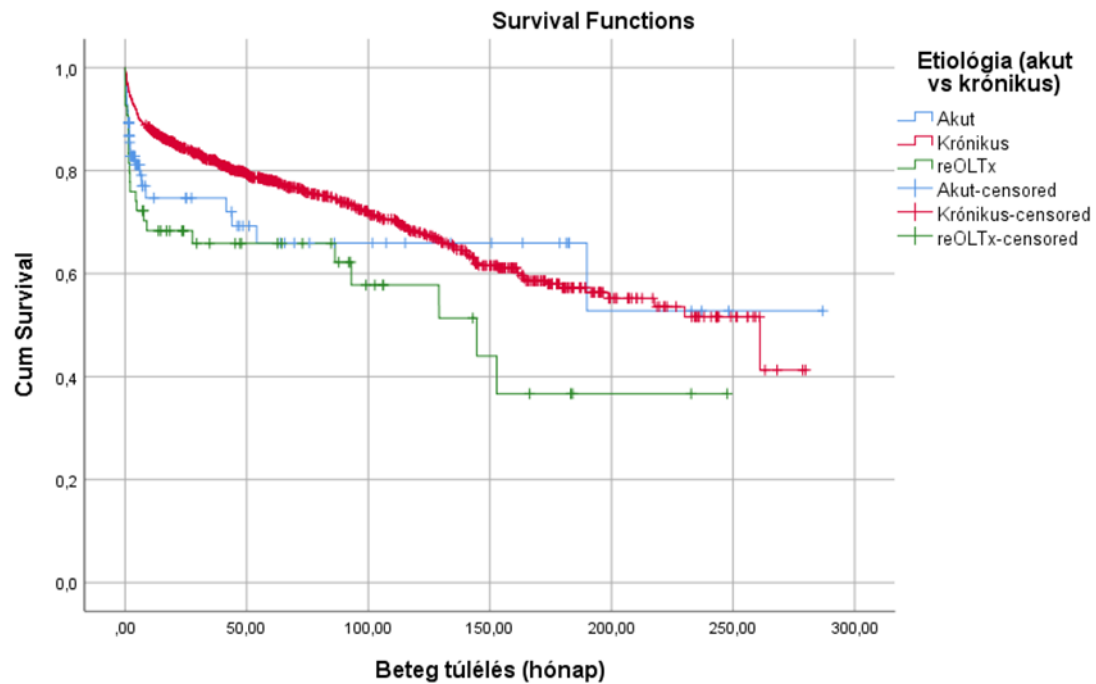


5. 1056 májtranszplantáció túlélési görbe felnőtt/gyermek



Átlagéletkor: 45,8 év Legidősebb: 75,3 év Legfiatalabb: 10 hónapos 73 gyerek OLTx (6,9%)

6. 1056 májtranszplantáció túlélési görbe akut/krónikus



Irodalom:

Kóbori L , Fazakas J , Ther G , Korponay Zs , Doros A , Fehérvári I , Görög D , Nemes B , Máthé Z , Gerlei Zs , Sárváry E , Lengyel G , Fehér J , Szalay F , Schuller J , Péter Z , Szőnyi L , Telegdy L , Perner F , Járny J A májátültetés hazai lehetőségei és eredményei HIPPOCRATES (BP) 9:(3) pp. 115-118. 2007

Mathe Z , Paul A , Molmenti EP , Vernadakis S , Klein CG , Beckebaum S , Treckmann JW , Cicinnati VR , Kóbori L , Sotiropoulos GC

Liver transplantation with donors over the expected lifespan in the model for end-staged liver disease era: is Mother Nature punishing us?

LIVER INTERNATIONAL 31:(7) pp. 1054-1061. 2011

Piros L , Fehérvári I , Görög D , Nemes B , Szabó J , Gerlei Z , Végso G , Kóbori L , Máthé Z

Examinations of Factors Influencing Survival of Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: A Single-Center Experience from Budapest

TRANSPLANTATION PROCEEDINGS 47:(7) pp. 2201-2206. 2015

Végezetül, Professzor Úr pozitív és támogató véleményét megköszönöm.

Budapest, 2019. október 10.

Tisztelettel

Dr. Kóbori László