

Dr. Fehérvári Imre
Simmelweis Egyetemen, Transzplantációs és Sebészeti Klinika
Budapest

Májátültetés

Az elmúlt évek során a májátültetést végző centrumok között egyre jelentősebb gondként jelentkezett a beültethető szervek számának alacsonyabb volta a transzplantációs várólistán lévők egyre jelentősebb tömegéhez képest. Ez együtt járt a donor alkalmassági kritériumok egyre szabadabb értelmezésével, az úgynevezett "extended criteria donorok" (ECD) megjelenésével. Ez a fogalom jelenti mind a donor életkori korlátok kitolását 65 év fölé, mind lényegesen gyengébb minőségű májak akceptálását. Ez korántsem véletlenül hatással volt a transzplantáció posztoperatív túlélésére is. A helyzet olyannyira komollyá vált, hogy külön szerkesztőségi kommentár foglalkozott a Gastroenterology (1) hasábjain azzal, hogy vajon hogyan és kikbe lehet ezeket az ECD májakat felhasználni, megéri-e egyáltalán az ilyen transzplantációk végzése, hiszen a legjobb és a legrosszabb lehetőségek közötti különbség az 5 éves túlélés tekintetében 84% és 29% (!) között változott.

Tumorok

A transzplantáció indikációi között jelentős helyet foglal el a primer és szekunder májdaganatok miatti transzplantáció. Francia szerzők munkájukban (2) áttekintették az e területen elért fejlődést. A hepatocellularis carcinoma miatti transzplantációnál a korábban a mérőköveknek számító Milanói kritériumok (legfeljebb 3 lézió melyek közül a legnagyobb ≤ 3 cm vagy egy lézió ≤ 5 cm) mellett egyre több helyen alkalmazzák az úgynevezett UCSF kritériumokat (legfeljebb 3 lézió melyek közül a legnagyobb $\leq 4,5$ cm és az összes tumormassza átmérője ≤ 8 cm). Az eredmények alapján a liberálisabb UCSF kritériumok alkalmazásával nem értek el rosszabb eredményeket mint a jóval szigorúbb milánói kritériumokkal. Napjainkra a fenti korlátok betartása esetén az 5 éves beteg túlélés meghaladja a 80%-ot tumor rekurrencia nélkül. Azoknál a betegeknél akik mindkét kritériumrendszer meghaladják, a rekurrencia nélküli túlélés jelentősen csökken. Úgy tűnik, nem vált be a tumor miatti resectio majd recurrence esetén transzplantáció sorrendje sem. Ennek eredményei meglehetősen lehangolóak: jelentősen magasabb a perioperatív mortalitás (28% szemben az egyéb májtranszplantációk 2%-os mortalitásával) és az 5 éves túlélés is csak 41%-ot éri el.

Korántsem ilyen jók az eredmények a cholangiocellularis carcinoma esetén, bár a fejlődés itt is jelentős. Ma úgy tűnik, hogy 2 cm az a tumor nagyság, mely mellett a transzplantáció irresecabilitás esetén még elvégezhető, és perioperatív chemoterápia esetén remélhető a 70%-os 1 éves és 30%-os 5 éves túlélés.

A neuroendokrin tumorok májmetastasisai miatt végzett transzplantációk azonban jelentős javulást mutattak, különösen, ha figyelembe vesszük, hogy az alternatív chemoterápia vagy invazív radiológiai technika alkalmazása esetén az 5 éves túlélés 11-40% közötti értékek között változott a különböző centrumokban. Jelen adataink alapján ma azt állíthatjuk, hogy azon betegeknél, akiknél nincs extrahepatikus metastasis, a májátültetés nemcsak a neuroendocrin tünetek hosszútávú megszűnését, hanem valódi gyógyulást eredményez. A transzplantáció utáni recidiva predictora daganat alacsony (<5%) Ki67 expressziója.

A colorectalis tumorok izolált, irresecabilis májmetastasisa a 90-es évek közepéig transzplantációs indikáció volt, mára azonban gyakorlatilag kizorult az indikációs körből lehangoló eredményei miatt. Mégis az Európában végzett 55 ilyen transzplantációról azonban kiderült, hogy a rossz mutatókért talán nem is maga az indikáció, hanem a korabeli, lényegesen szerényebb szelekciós lehetőségek a felelősek. Miután az elmúlt 15 évben a valamennyi indikációval végzett májátültetés összesített eredményességi mutatói mintegy 20%-os javulást mutatnak, pusztán a deduktív gondolkodás alapján a megfelelő szelekciós kritériumok alkalmazása, korszerű chemoterápia és immunszuppresszió mellett talán érdemes lenne ezt az indikációs kört újra gondolni.

Igen jelentős visszhangot váltott ki olasz szerzők tanulmánya (3) melynek során hat nagy amerikai és olasz központból származó adatok alapján vizsgálták a kompenzált stádiumú cirrhosis talaján kialakult korai HCC gyógyítását resectioval és transzplantációval. A korai stádiumú HCC vizsgálatuk során azt jelentette, hogy a betegek a milánói kritériumoknak megfeleltek. Kompenzált cirrhosisuk MELD 9 átlagos pontszámot jelentett a resectiora kerülőknél, míg 11-es átlagot a transzplantáltaknál, azaz betegek túlnyomó többsége Child A stádiumú volt. A transzplantált betegek perioperatív szövőd-ményeinek gyakorisága ugyan szignifikánsan magasabb volt, azonban ez a különbség a 60 napos mortalitás tekintetében már eltűnt. A rekurrencia megjelenésének medián értéke 2,5 év volt, azonban szignifikánsan gyakrabban (50%) jelent meg a resectáltaknál mint a transzplantáltaknál (14%). A HCC kiújulás nélküli túlélés igen jelentősen jobb volt a transzplantáltaknál (1-,3-,5 éves túlélés 96%, 89%, 82% szemben a resectáltak 88%, 62%, 40% túlélés) mint a resectión átesett betegeknél, és ez a különbség valamennyi időpontban szignifikánsnak bizonyult. A multicentrikus vizsgálat meggyőző, nagy beteganyagban bizonyította, hogy ezen a betegcsoporton a korai transzplantáció lényegesen jobb túlélést biztosít, mint a resectios műtét. Érdemes azonban elgondolkodni a tanulmány korlátaiban is, hiszen azok a betegek szerepeltek benne, akik a transzplantáció időpontjában megfeleltek a szelekciós kritériumoknak, és magából a szelekcióból adódóan nem számoltak azon betegekké, akik a várólistán töltött idő alatt estek ki a feltétel rendszerből. Minden esetre rövid várakozású idejű (legfeljebb fél éven belüli) transzplantáció biztosítása esetén a tanulmány eddigi stratégián feltétlen felülvizsgálatát igényli.

Igen érdekes Heckman és munkatársai (4) tanulmánya, akik retrospectív tanulmányukban a hepatocellularis carcinoma miatt májátültetésre került betegek túlélését hasonlították össze aszerint, hogy a transzplantációt megelőzően részesültek-e loco-regionalis kezelésben (20 beteg TACE, 16 beteg yttrium90, 13 beteg RFA) vagy sem (73 beteg). Kezelt betegek viszonylag hamar transzplantációra kerültek (median 3,8 hónap). Így azután nem meglepő, hogy nem észleltek szignifikáns különbséget a két csoport túlélése között. Ennek ellenére – összhangban a jelenleg elfogadott elvekkel – maguk is megfelelő, szükséges eljárásnak tartják a loco-regionalis kezelést a várólistán lévő betegeknél.

Hasonló esetszámon (76 beteg) vizsgálták Chapman és munkatársai (5) az előrehaladott (American Liver Tumor Study Group III-IV. stádiumú) HCC miatt esetlegesen transzplantációra kerülő betegek downstagingi lehetőségeit TACE alkalmazásával. 18 betegnél (23%) tudtak olyan jelentős regressziót elérni, hogy a betegek a Milánói kritériumoknak megfeleltek, így transzplantációra kerülhettek. 27 betegnél érték el részleges regressziót, 22 betegnél a tumor növekedés stagnálását észlelték, míg 27 betegnél a tumor a kezelés ellenére rapidan progrediált. Transzplantációra került betegek túlélése nem rosszabb mint a korai (II stádiumú) betegek rekurrenciamentes túlélése, ezért a downstage megkísérlését feltétlenül javasolják még előrehaladott esetben is, hiszen ez a feltétele egy sikeres májátültetésnek.

HBV

Jelentős összefoglaló közlemény jelent meg a michigani egyetem munkatársától (6) a rezisztens HBV törzsek post-transzplantációs kezeléséről és annak mellékhatásairól. Az új antivirális szerek bevezetésével párhuzamosan jelentek meg a rezisztens törzsek is, melyek rezisztenciájukat jól meghatározott helyű pontmutációktól nyerik. A rendkívül gyorsan kialakuló lamivudin rezisztencia miatt felmerül, hogy a poszt-transzplantációs időszakban a lamivudin kezelést azonnal adefovirral együtt kellene kezdeni, hiszen a jelentkező enzimemelkedés már a vírus kitörését jelentheti. Telbivudinra történő váltás lamivudintról teljesen felesleges, mert ugyan azon a helyen lévő mutáció mindkét gyógyszerre rezisztenciát eredményez. Bár jó eredményeket értek el entecavir adásával, azonban ezeket az eredményeket csak vad törzsön sikerült megismételni, a lamivudin rezisztens törzsekkel már lényegesen csökkent az eredményesség. Entecavir rezisztencia esetén az egyetlen lehetőséget csak az adefovir kezeléssel történő kiegészítés jelenthet- ma már csak esetleg. A legnagyobb gondot az jelenti, ha multidrog rezisztens törzset sikerül kiszelektálni, melynek megelőzésére mindenképpen törekedni kell a beteg folyamatos virológiai-rezisztencia monitorozásával.

Az elmúlt évek során ismételten kérdésként merült, vajon meddig kell a májátültetést követően HBV hyperimmun globulin kezelésben részesülni, hiszen ez igen jelentős költségekkel jár. A ma elfoga-

dott standardok szerint alapvetően a titer függő kezelés az elfogadott. Amerikai szerző (7) 32 HBV illetve HBV és HCV koinfektált beteg sikeres posztoperatív kezeléséről számolt be, melynek során 1 heti immunglobulin + adefovir kezelést követően csak az adefovir kezeléssel folytattak, virális áttörés nélkül. Valamennyi betegük él, és hepatitis jeleit nem mutatja. Amennyiben eredményeit ismételni sikerül, igen jelentős költség-hatékonysági javulást lehet elérni a HBV miatt transzplantált betegek kezelésében.

Hasonló antivirális kombinációról számoltak be a Hepatology hasábjain multicentrikus, prospektív randomizált vizsgálatukban Angus és munkatársai (8). Ennek során 34 beteget randomizáltak: 16 beteg a kezdeti iv immunglobulin kezelés után lamivudin után adefovirt kapott, míg 18 beteg lamivudin és kis dózisú im. immunglobulin kezelésben részesült. Egy betegnél észlelték a lamivudin+adefovir csoportban HBsAg pozitívvá válását negatív DNA PCR mellett. Ugyancsak ebben a csoportban észlelték egy beteg progresszív vesefunkció romlását, mely dóziscsökkentéssel követően az adefovir elhagyásához vezetett. Valamennyi betegük a vizsgált időszakban (medián 4,5 év) DNA negatív maradt, jelentős különbség volt azonban az egyes csoportok kezelési költségeiben: 8290 USD a lamivudin+adefovir csoportban míg 13718 USD a lamivudin+ im. immunglobulin csoportban.

HCV

A hepatitis C okozta cirrhosis miatti májátültetések száma világszerte emelkedik, és mindenütt vezető indikáció. Az egyre növekvő számban kerül beültetésre ECD donorból származó máj, mely részben felelős az eredmények nem kielégítő javulásáért. Urbani és munkatársai (9) munkájukban azt vizsgálták, hogy milyen módon lehet az immunszuppresszió csökkentésével – mely tudottan felelős a transzplantáció utáni rapidabb kórlefolyásért, és arányban áll a rejekció kezelésére kapott szteroid kumulatív dóziséval – a HCV progresszióját lassítani. Retrospektív analízisükben összehasonlították a hagyományos hármas immunszuppresszív kombináció hatását a calcineurin monoterápia és fotoferezis együttes alkalmazásának eredményeivel és a túlélés igen jelentős javulását tapasztalták. Ugyanakkor a csökkentett immunszuppresszió mellett gyakorlatilag a transzplantáció korai posztoperatív időszakában elkezdett antivirális kezelés mellékhatásait az ugyancsak hasonló mellékhatásokat okozó immunszuppresszió csökkentésével mérsékeltek.

Az elmúlt évek során ismételt vizsgálatok történtek a különböző szteroid mentes protokollok bevezetésére és a csökkentett szteroid dóziséval függvényében a jobb HCV túlélés bizonyítására. Llado és munkatársa (10) 198 beteg randomizáltak, melynek során IL2 receptor antagonistát indukciót követően a betegek vagy prednisonon-cycloporin vagy cyclosporin csoportba kerültek. A 2 év követési időszak alatt protokoll biopsziákkal igazoltan szignifikánsan kisebb volt a szteroid mentes csoport fibrózis indexe, míg a kilökődési reakciók számában érdemi különbséget nem észleltek.

A HCV miatt transzplantált betegek kezelési elveinek áttekintő metaanalízise jelent meg a J. Viral Hepatitis oldalain (11). Ennek során az elmúlt 10 évben a témakörben megjelent közleményeinek összehasonlító vizsgálatát végezték el. A metaanalízis során egyértelműen a legjobb kezelésnek bizonyult a PEG-IFN és ribavirin. Emellett a kezelés mellett az SVR aránya 19% és 50% között mozgott, ugyanakkor a hisztológiai válasz már nem volt ilyen jelentős. Nem észlelték ugyanakkor rejekciók számának emelkedését.

A HCV témakörben megjelent közlemények igen nagy száma mellett gyakran az elmúlt évek tanulmányai köszönnek vissza igen jó nevű lapok hasábjain is. A különbség csupán az, hogy ezúttal a már ismert vizsgálatokat most a transzplantáció után végezték el (így pl. amantadin + IFN összehasonlítása RBV+IFN kezeléssel (12) vagy 24-48 hetes kezeléssel elért SVR esetén a kezelés folytatása). Ám cseppet sem meglepő módon a konklúziók egyeznek a nem transzplantált betegeken végzett vizsgálatok eredményeivel.

Irodalom:

1. Bilal Hameed et al: Gastroenterology 2008 vol. 135 (5): 1452-1454.

2. *Emir Hoti et al:* Transplant International 2008 vol. 21 (12): 1107-1117.
3. *Emmily C. Bellavance et al:* J Gastrointest Surg 2008 vol. 12:1699-1708.
4. *Heckman J.T. et al:* Ann. Surgical Oncology 2008. vol15(11):3169-3177.
5. *Chapman W.C. et al:* Ann. Surgery 2008.vol 248(4):617-625.
6. *Anna S.F.Lok :* Liver Transplantation 2008 vol. 14 (10) Suppl. 8-14.
7. *John R. Lake:* Liver Transplantation 2008 vol.14 (10) Suppl. 23-26.
8. *Angus P.W.:* Hepatology 2008 vol 48(5): 1460-1466.
9. *Lucio Urbani et al:* Transplantation 2008 vol. 86(12):1666-1671.
10. *Llado L. et al:* Liver Transplantation 2008 vol. 14(12)1752-1760.
11. *Xirochadukis E. et al:* J.Viral hepatitis 2008.vol 15(10)699-709.
12. *Nair S. el at:* Transplantation 2008 vol 86(3): 418-422.
13. *Lodato et al:* Aliment. Pharm.Ther. 2008.28(4):450-457.