

Laboratóriumi diagnosztika szerepe a transzplantációs medicinában (Solid Organ Transplantation)

Miben tud segíteni a laboratórium a májtranszplantáció
előkészítésében és a betegek követésében?

Dr. Varga Marina
SE, Transzplantációs és Sebészeti Klinika
Igazgató: Dr Máthé Zoltán

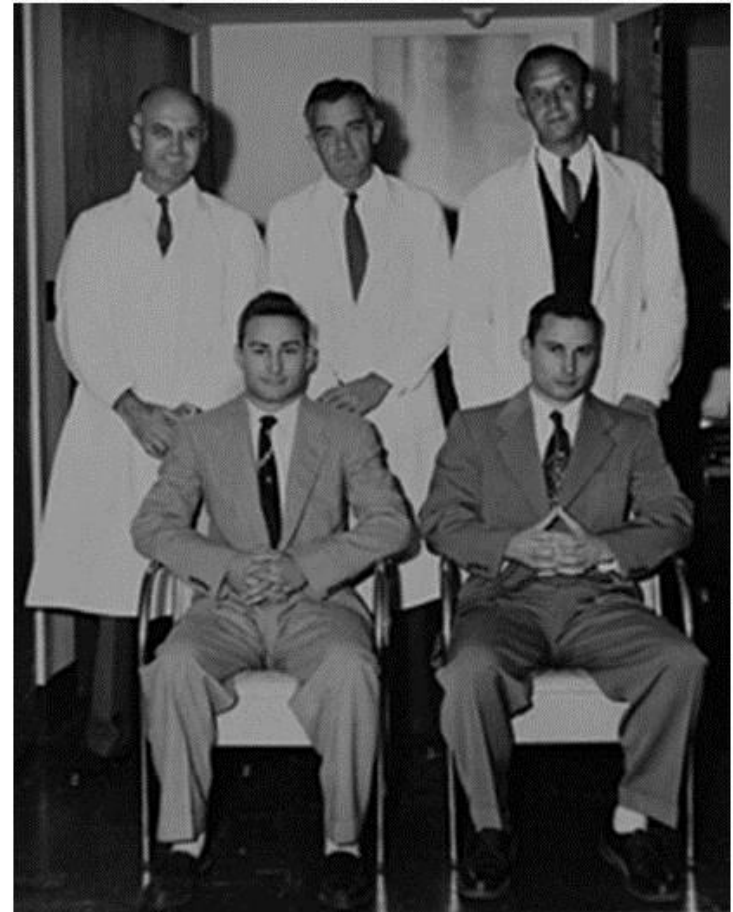
A szervátültetés története



- Görög mitológia → Chimera
- Damján és Kozma → „lábátültetés”
- **1902** Ullmann Imre → kísérleti kutya
- **1933** *Kijev*, első **vese**átültetés: 48 órát élt
- **1952** *Párizs*, első élődonoros **vese**:
anya-fia 22 napig működött
- **1954** *Boston*: 23 éves egyetérjű ikerpár
között sikeres **vese**átültetés
- **1963** *Denver*, első **máj**átültetés
Missisipi, első **tüdő**átültetés
- **1967** *Fokváros*, első **szív**átültetés

A transzplantáció története

- 1954-ben Bostonban elvégezték az első sikeres veseátültetést.
- Az ikertestvére, Roland jóvoltából 8 évvel hosszabbodott meg Richard Henrick élete.



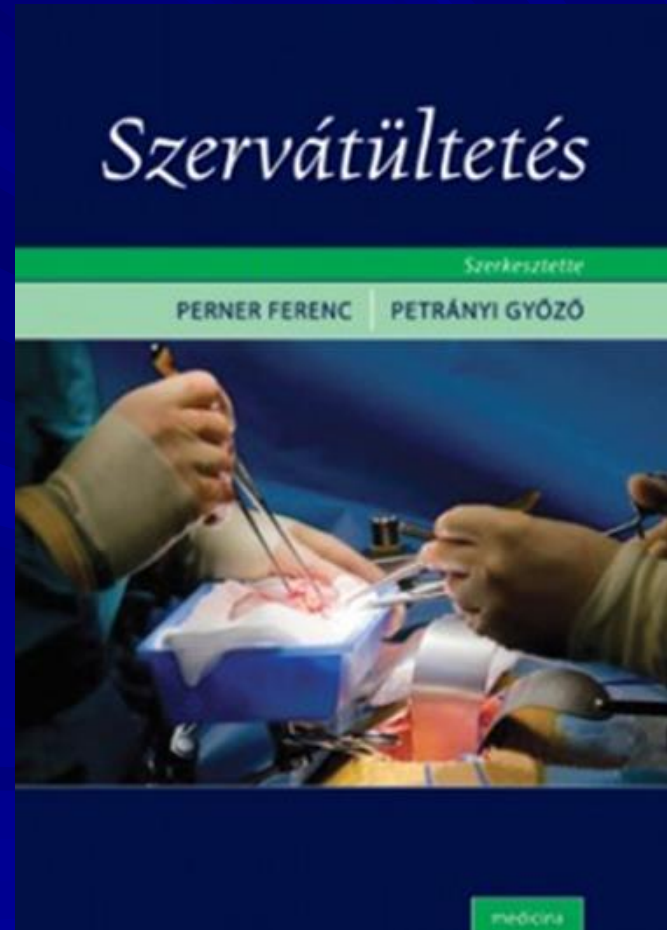
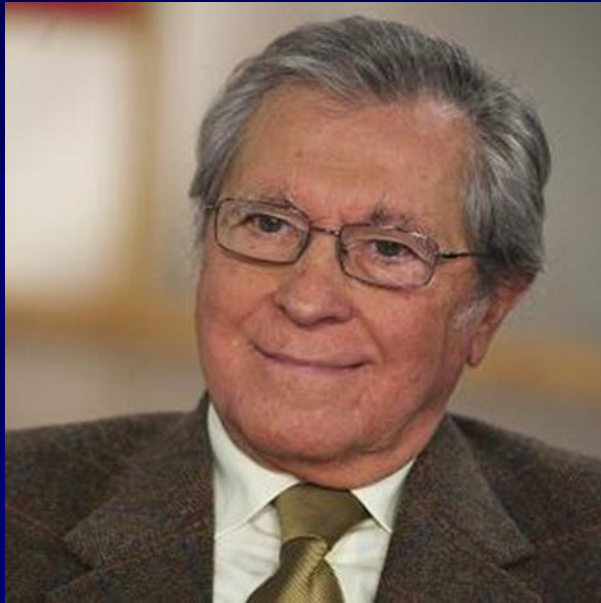
Szervátültetés Magyarországon

- **1962 Szeged**, első **vese**átültetés: testvérből, 79 napig élt
- **1968 Szeged**, első elhunytból származó **vese**átültetés
- **1992 Budapest**, első **szív**átültetés
- **1995 Budapest**, első sikeres **máj**átültetés
- **1998 Pécs**, első vese- és **hasnyálmirigy** átültetés



*Szántó László, testvére
vesedonorja 50 évvel a
transzplantáció után*

Magyar transzplantációs program alapítója



Prof. emeritus Perner Ferenc
1973-ban Budapesten végzett veseTx

Jogrend

Magyar jogszabály szerint:

Feltételezett beleegyezés elve, amely szerint, ha valaki életében nem tiltakozott szervei transzplantációs célra való felhasználása ellen írásban, akkor halála esetén szervei ilyen célokra felhasználhatók.

1997. Évi CLIV. Törvény az egészségügyről XI. Fejezet
Szerv- és szövetátültetés, 18/1998 (XII.27.) EüM rendelet

Eurotransplant tagországai

Niederlande

Deutschland

Belgien

Österreich

Luxemburg

Ungarn

2013 óta tag

Slowenien

Kroatien



Tx tevékenység a SE Transzplantációs és Sebészeti Klinikán

	2015-ben	2016-ban eddig	Összesen
Májtranszplantáció	89	33	794 (1995-2016)
Vesetranszplantáció	167/20 éd	69/7 éd	több ezer
Vese+hasnyálmirigy tx	7	2	56
Összesen 2015-ben	263 tx		

Főoldal » Betegségek » Betegségek részletesen » Allergia, immunbetegségek » Transzplantáció »

Az európai élvonalban a Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinikája

Első helyen áll a nem élődonoros veseátültetések számát tekintve a Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinikája az Eurotransplant-hoz tartozó 77 vesetranszplantációs centrum között. Májtranszplantációk terén a harmadik legjobb teljesítményt nyújtja az intézmény a nyolc európai tagországot tömörítő nemzetközi szervezet friss összesítése szerint. 2015-ben összesen 263 szerv átültetését végezték el a klinikán.

Semmelweis Egyetem, transzplantáció, Eurotransplant | InforMed Hírek14 InforMed |
Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar



Transzplantációs medicina – multidiszciplináris szakma

- Belgyógyászat (hepatológia, nephrológia, haematológia stb.)
- Sebészet
- Aneszteziológia – intenzív terápia
- Képalkotó medicina
- Laboratóriumi orvostan
- Transzfuziológia
- Mikrobiológia

Májtranszplantáció

Mo-n évente 7000 ember hal meg krónikus májbetegségben, az időben elvégzett májtranszplantáció hosszú távú túlélést biztosíthat.

Indikációk:

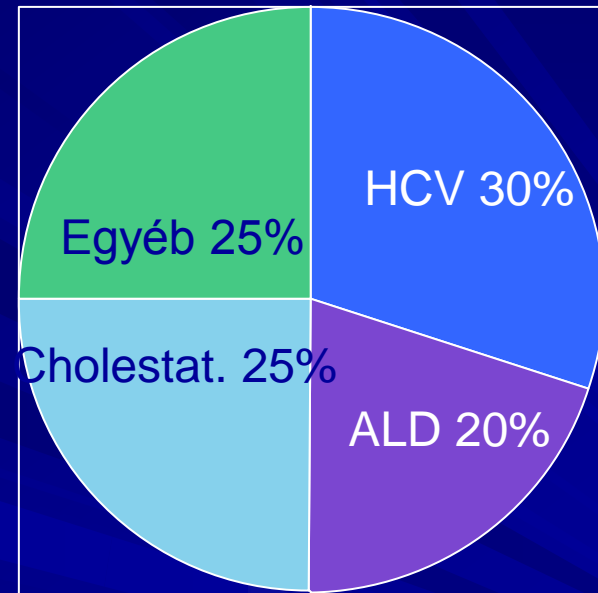
- Parenchymás betegségek –
vírushepatitiszek (HCV, HBV), alkoholos, cryptogén, autoimmun betegségek,
- Cholestatikus betegségek –
PBC, SBC és PSC,
- Egyéb - metabolikus betegségek, traumák, tumorok

Gyermekkorban – veleszületett biliaris atresia, enzimdefektusok

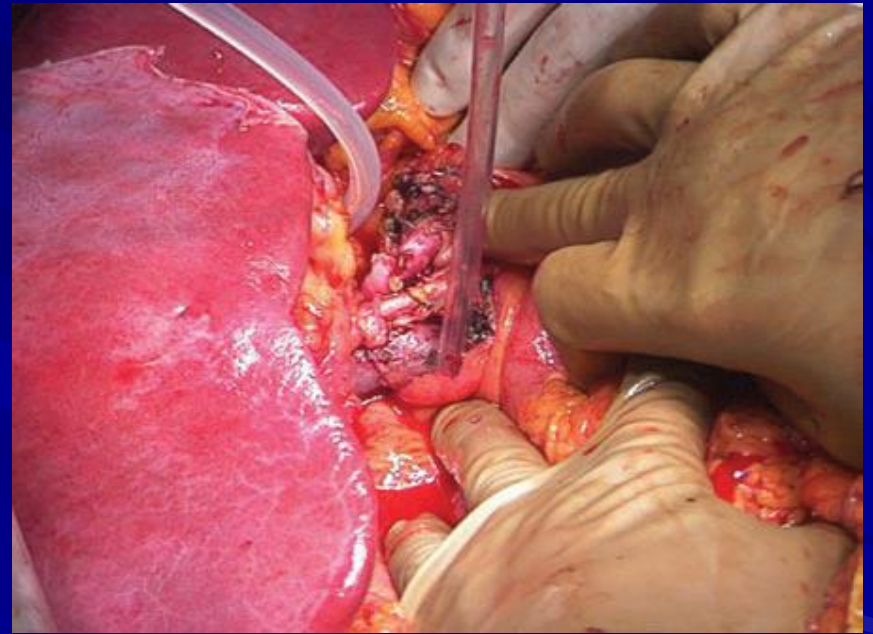
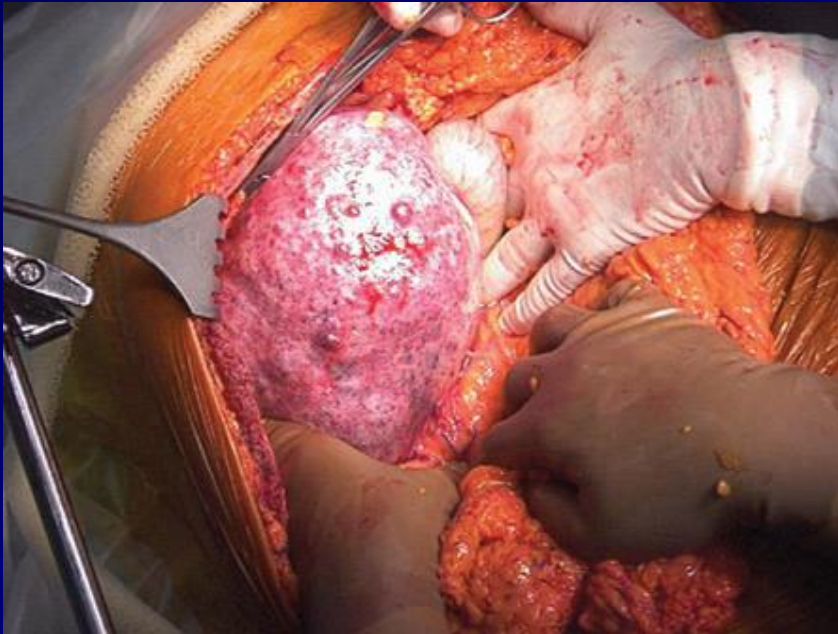
Akut májelégtelenség - vírusok, gyógyszerek, növényi toxinok, drogok, ismeretlen eredet (8-10%)

Májtranszplantáció Magyarországon

- 1995-óta 794 LTx történt
- 5-éves túlélés 82%
- Előző években 40-45 Tx/év,
2014-től 80-100 Tx/év
(Eurotransplant tagok vagyunk
– 8 ország)
- Betegek 70% - MELD 15,3



Májtranszplantáció előtt és után



Dr. Kóbori László anyagából

LTx listárahelyezés – mikor lehet és kell listára helyezni beteget

- Child-Pugh score
- **MELD (PELD) score**
- King's College kritériumok – akut májelégtelenség
- Clichy kritériumok – akut májelégtelenség
- Milano (San Francisco) kritériumok – tumor esetén

Child-Pugh Score

Cirrhosisban szenvedő betegek prognózis megítélésére alkalmazzák, transzplantációs javaslat

- Encephalopathia (1-nincs, 2-enyhe/közepes, 3-súlyos)
- Ascites (1-nincs, 2-enyhe/közepes, 3-súlyos)
- Bilirubinaemia (1= <34 , 2= $34-50$ 3= $>50\mu\text{mol/L}$)
- Albuminaemia (1= >35 2= $28-35$ 3= $<28\text{g/l}$)
- Prothrombin (1= $<1,7$ 2= $1,7-2,2$ 3= $>2,2$ INR)

Összpontszám (A= <7 , B= $7-10$, C= >10)

A tünetek alapján Child-Pugh klasszifikáció szerinti stádiumbesorolás készül:

ha a score magasabb, mint B-7 → májtranszplantáció javasolt

MELD-score

- MELD Score (Model For End-Stage Liver Disease) (12 éves kortól)
Májbetegség stádium megítélése transzplantációs javaslat szempontjából.

Objektív paraméterekre épül:

- bilirubin
- prothrombin
- creatinin

(MELD-Na Score for Liver Cirrhosis – Na)

$$\text{MELD Score} = (0.957 * \ln(\text{Serum Cr}) + 0.378 * \ln(\text{Serum Bilirubin}) + 1.120 * \ln(\text{INR}) + 0.643) * 10$$

- **7 – 40 pont**

13-14 felett indokolt a májTx

20-30 felett a prognózis rossz

Listárahelyezésnél különbséget kell tenni az alapbetegségnek megfelelően
(HCV cirrhosis, tumor, anyagcsere betegségek)

**Transzplantációs központokban (Mo-n is) leggyakrabban
alkalmazott számítás máj-Tx előtt ***

Peld-score

PELD Score (Pediatric End-Stage Liver Disease) (12 évesnél fiatalabb
- a MELD pediátriai változata)

- bilirubin
- prothrombin
- creatinin
- kor
- Van-e elmaradás a növekedésben
(Igen/Nem)

Tx listárahelyezési kritériumok tumor esetén

Májtranszplantáció alkalmasság megítélése HCC esetén.

1. Milan kritériumok

- Egy tumor (≤ 5 cm) vagy max. 3 tumor (≤ 3 cm)
- Nincs extra-hepatikus érintettség
- Nincs nagyér érintettség

2. UCSF (San Francisco) kritériumok:
- egy tumor – 6,5 cm
 - max. 3 tu. – 4,5 cm

OLTx után az 5 éves túlélés: 79% versus 64%

Akut májtranszplantációs listára helyezés

Akut májelégtelenség (75%-os mortalitás) okai: vírusok, gyógyszerek, növényi toxinok, drogok, ismeretlen ok.

Akut high-urgency májlistára helyezés:

- King's College kritériumok alapján

ACETAMINOPHEN-INDUCED ALF

Arterial pH <7.3 (regardless of HE)

OR all 3 of the following

- INR >6.5
- Creatinine >300 $\mu\text{mol/l}$
- HE grade 3-4 Hepatikus encephalopathia

NON-ACETAMINOPHEN-INDUCED ALF

INR >6.5 (regardless of HE)

OR 3 of 5 of the following (regardless of HE)

- Age <10 or >40 years
- Etiology: indeterminate, drug-induced
- Time interval icterus to encephalopathy > 7 days
- INR >3.5
- Bilirubin >300 $\mu\text{mol/l}$

Milyen célból végzünk laboratóriumi vizsgálatokat?

- A májbetegség megállapítása,
- A májkárosodást kiváltó ok meghatározása,
- A májkárosodás súlyosságának megítélése után MájTx listára helyezés,
- Transzplantáció közben – műtéti követés,
- Transzplantáció után közvetlenül, később követés (graft funkcióromlás – rejectio, infectio)

Hepatobiliáris betegség dg., graftműködés követése – alap statikus tesztek

Teszt	Mit mutat?
Aspartát aminotranszferáz (AST)↑	Hepatocelluláris károsodás
Alanin aminotranszferáz (ALT) ↑	Hepatocelluláris károsodás
Alkalikus foszfatáz ↑	Cholestasis
Gamma-gutamiltranszferáz(GGT) ↑	Cholestasis, toxikus hatások
Bilirubin ↑	Konjugáció, kiválasztó funkció↓
Prothrombin (alvadási faktorok)	Szintetikus funkció károsodás
Kolinészteráz ↓	Szintetikus funkció károsodás
Albumin ↓	Szintetikus funkció károsodás
Gamma-globulin	Krónikus hepatitis, cirrhosis

Az alap statikus paraméterek előnyei és hátrányai

Jól tükrözik a jelen állapotot és jól kivitelezhetők, de vannak korlátaik:

- Nincs prognosztikai értékük
- Az alkalmazott terápia befolyásolja az eredményeket
- ALT, AST, ALP, bilirubin nem csak máj-specifikus
- A csökkenő értékek akkor informatívak, ha a metabolikus funkció is helyreáll
- Kolinészteráz hosszú felezési ideje miatt nem alkalmas a gyors állapotváltozás megítélésére

Ritkán alkalmazott speciális statikus tesztek

Teszt	Mit mutat?
Hialuronsav Metalloproteáz Prokollagén-III peptid	Endotheliális sejtfunkció, a perfúzió, a fibrózis súlyosságának markerei. (Alkoholos betegségben, Tx követően)
Ketontest ratio az artériás vérben	Mitokondriális funkció markere (Tx követően)
Alfa-glutation S-transzferáz (GST)	Hepatocelluláris károsodás (Tx követően), rövid felezési idő – 60'

Van némi prognosztikai értékük, de nem specifikusak és drágák.

Dinamikus tesztek a májfunkció megítélésére

Clearance félidő mérés	<ul style="list-style-type: none">▪ Indocyanin-zöld (ICG)▪ Coffein
Eliminációs kapacitás	Galaktóz
Metabólikus formációs ráta mérése	<ul style="list-style-type: none">▪ CO₂-kilégzés tesztek (a máj oxidatív funkció megítélése)▪ Metabolitok a szérumban (Lidokain-MEGX, midazolam - CYP3A4 funkció)

Tx előtt és után, intenzív terápiás osztályokon alkalmazzák

Indocyanine green (ICG)– a máj funkcionális vizsgálata - Tx előtt és után

Non-invazív puls-densitometrikus ICG mérés (PDRICG):

- csak a máj dolgozza fel,
- 5 mg/kg ICG-t 10-15 ml sósz oldatban centrális vénás kanülbe beadjuk,
- plazma disappareance rátát mérünk (PDR) pulsoxyméterrel

Norm range: 40-50%

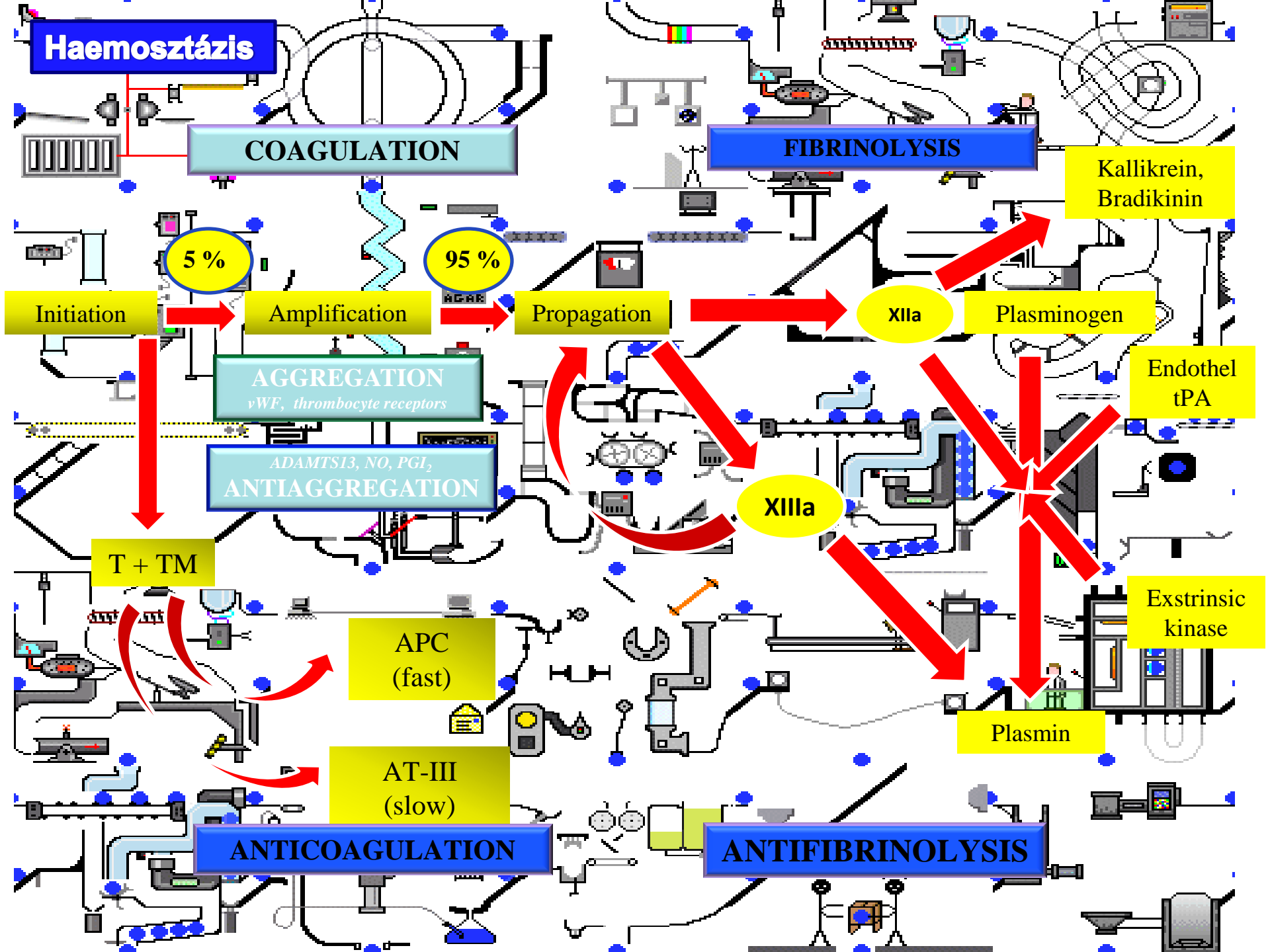
1.postTx napon 20 % felett – jó prognózis

További laboratóriumi vizsgálatok a májbetegség diagnosztikájában

- Vírushepatitiszek kimutatása (HAV, HBV, HCV, HEV, EBV, CMV – leggyakrabban – szerológia és NAT)
- Immunológiai vizsgálatok – autoimmun betegségek (szervspecifikus At, antifoszfolipid At)
- Toxikológiai vizsgálatok (alkohol, gyógyszer-drog, vegyszer)
- Genetikai vizsgálatok (anyagcsere betegségek – pl. Wilson kór, glycogenosis)

Transzplantáció előtti víruskivizsgálás – minden SOT recipiens részére

- Recipiens: a cél meghatározni az immunitás jelenlétét vagy hiányát
 - anti-CMV-, EBV-, HSV IgG
 - anti-VZV IgG – amennyiben negatív - oltás (élő attenuált)
 - HBsAg, anti-HBs, anti-HBc - amennyiben negatív - oltás
 - anti-HAV – amennyiben negatív - oltás
 - anti-HCV
 - anti-HIV
- Donor: a cél a recipiens védelme
 - anti-CMV-, EBV-, HSV IgG
 - HBsAg, anti-HBc - potenciális donor megfelelő védelemben
 - anti-HCV – potenciális donor HCV poz, recipiensnek
 - anti-HIV
- A szerostátusz ismeretében tervezhető a prevenció és a kezelés.



Immunszuppresszív gyógyszer szint követése

Transzplantációs és Sebészeti Klinikán:

- Tacrolimus
- Cyclosporin
- Sirolimus
- Everolimus
- Mycophenolate mofetil



„Mi is nyaralunk!” szervátültetett gyermekek nyári tábora