

Tüdőtranszplantáció magyar betegek számára

Lang György dr.¹ ■ Czebe Krisztina dr.² ■ Gieszer Balázs dr.³
Rényi-Vámos Ferenc dr.^{1, 3, 4}

¹Medizinische Universität Wien, Chirurgische Universitätsklinik, Abteilung für Thoraxchirurgie, Wien

²Törökbálinti Tüdőgyógyintézet, Törökbálint

³Országos Onkológiai Intézet, Budapest

⁴Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Transzplantációs és Sebészeti Klinika, Budapest

A tüdőtranszplantáció jelenti gyakran az egyetlen lehetséges megoldást a tüdő konzervatív kezelésre rezisztens – parenchymás vagy vascularis – betegségei esetében. Az International Society for Heart and Lung Transplantation 2012-ben közzétett statisztikája szerint 2010-ben világszerte több mint 3500 tüdőtranszplantációt végeztek. A Bécsi Orvostudományi Egyetem, Sebészeti Klinika Mellkassebészeti Osztályán, amely a világ egyik vezető tüdőtranszplantációs centruma, prof. dr. Walter Klepetko irányításával 1989 óta mintegy 1500, 2012-ben 115 tüdőtranszplantációs műtét történt. Bécsben transzplantálják, más közép-európai országokhoz hasonlóan, a magyar betegeket is. Az indikáció felállítása, a beteg felkészítése, a donorszerv kiemelése, a gondozás hazánkban már fokozatosan megvalósult. Jóllehet, a transzplantációs műtét ma is Bécsben történik, a humán erőforrás itthon rendelkezésre állna: 2003 óta a magyar betegek nagy részét is jelen sorok két sebész szerzőtársa operálta. Az eljárás iránti hazai igény 1999 óta folyamatosan növekszik, és lassan eléri azt a számot, ami indokolja az önálló nemzeti program elindítását, amelynek személyi feltételei már adóttak. A tárgyi feltételek megteremtése részben finanszírozási, részben szervezési kérdés. A továbblépéshez egészségpolitikai döntésre van szükség. *Orv. Hetil.*, 2013, 154, 868–871.

Kulcsszavak: tüdőtranszplantáció, magyar tüdőtranszplantációs program

Lung transplantation program for Hungarian patients

When conservative treatment fails, lung transplantation often remains the only therapeutic option for patients with end stage parenchymal or vascular lung diseases. According to the statistics of the International Society for Heart and Lung Transplantation, in 2010 more than 3500 lung transplantations have been performed worldwide. The Department of Thoracic Surgery at the University of Vienna is considered to be one of the world's leading lung transplantation centres; in the last year 115, since 1989 more than 1500 lung transplantation procedures under the supervision of Prof. Dr. Walter Klepetko. Similar to other Central-European countries, lung transplantation procedures of Hungarian patients have also been performed in Vienna within the framework of a twinning agreement. However, many crucial tasks in the process, such indication and patient selection preoperative rehabilitation organ procurement and long term follow-up care have been stepwise taken over by the Hungarian team. Although the surgery itself is still performed in Vienna, professional experience is already available in Hungary, since the majority of Hungarian recipients have been transplanted by Hungarian surgeons who are authors of this article the professional and personal requirements of performing lung transplantations are already available in Hungary. The demand of performing lung transplantation in Hungary has been raising since 1999 and it soon reaches the extent which justifies launching of an individual national program. Providing the technical requirements is a financial an organisational issue. In order to proceed, a health policy decision has to be made. *Orv. Hetil.*, 2013, 154, 868–871.

Keywords: lung transplantation, Hungarian lung transplantation program

(Beérkezett: 2013. április 16.; elfogadva: 2013. április 25.)

A szerkesztőség felkérésére készült közlemény.

Rövidítések

CF = cisztás fibrosis; COPD = krónikus obstruktív tüdőbetegség; ECMO = extracorporeal membrane oxygenation; IPF = idiopathiás tüdőfibrosis; ISHLT = International Society for Heart and Lung Transplantation; PPH = primer pulmonalis hipertonia; TTB = tüdőtranszplantációs bizottság

A tüdőátültetés számos végállapotú tüdőbetegség esetén az egyetlen lehetséges gyógyító eljárás. Az 1960-as és 1970-es évek sikertelen próbálkozásai után, a ciklosporin bevezetését követően, 1981-ben a Stanford Egyetemen végezték az első sikeres kombinált szív-tüdő átültetést, ezt követte 1985-ben a Torontóban végzett első sikeres izolált tüdőátültetés [1, 2].

Az 1990-es évek eleje óta rutinszerűen végeznek ilyen beavatkozásokat a nagyobb mellkasi transzplantációs központok. Az International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) 2012-ben közzétett statisztikája szerint világszerte több mint 3500 tüdőtranszplantációt végeztek [3].

Az elmúlt két évtizedben a tüdőtranszplantáció óriási fejlődésen ment keresztül. A sebészi behatolások, az aneszteziológiai gyakorlat, az extracorporalis keringéstámogatás technikái és stratégiája, a hörgőanastomosisok varrattechnikája mára kikristályosodott. Az explantáció során a keringésből kirekesztett, majd a tüdőátültetés folyamán ismét vérrel ellátott szerv ischaemiás-reperfüziós szervkárosodásának intenzív kutatása a patomechanizmus számos, korábban nem ismert részletét tárta fel. A kidolgozott szervkonzerválási és -rekondicionálási technikáknak köszönhetően ma már jelentősen csökkent a primer grafteleltelenség előfordulása és ezáltal a korai halálozás aránya. Az új immunosuppresszív szerek és protokollok megjelenése, valamint a bővülő pulmonológiai gondozási tapasztalatok tovább javították a túlélést.

A tüdőtranszplantáció indikációját a tüdő parenchymás vagy vascularis eredetű betegségei talaján kialakult, konzervatív kezelésre rezisztens végstádiumú légzési elégtelenség képezi (leggyakoribbak: krónikus obstruktív tüdőbetegség – COPD, idiopathiás tüdőfibrosis – IPF, cisztás fibrosis – CF, mucoviscidosis), primer pulmonalis hipertonia (PPH), ritkábbak: például bronchiectasia, sarcoidosis, lymphangioliomyomatosis.

Az ISHLT ajánlása szerint a beteg transzplantációs programba vételének optimális ideje, amikor a funkcionális paraméterek ismeretében a várható két-három éves túlélés esélye már kevesebb, mint 50% és/vagy NYHA III. vagy IV. stádium fennállása igazolható [3]. Fontos szempont, hogy a beteg még rehabilitációra alkalmas legyen. A tüdőtranszplantáció nem akut műtét, hanem a krónikusan gondozott betegcsoportból gondosan szelektált páciensek számára tervezett elektív jellegű beavatkozás, melynek időpontja nem tervezhető. Sokszor nehéz megbecsülni az alapbetegség progresszióját és a

szervátültetésig tartó várakozási idő hosszát, azaz a várolistára kerülés optimális időpontját.

Parenchymás tüdőbetegség esetén, amikor a páciens légutai nem kolonizálódtak patogén kórokozókkal, egyoldali tüdőtranszplantáció is végezhető. Amennyiben a beteg légutai kolonizálódtak, például CF vagy bronchiectasia esetén, akkor kétoldali tüdőátültetésre van szükség, hiszen a bennmaradó saját tüdő az immunosuppresszív kezelés szépszis forrásává válhat. Pulmonalis hipertóniával járó esetekben pedig hemodinamikai okok miatt is a kétoldali műtét az előnyösebb. Kombinált szív-tüdő átültetést ma már nagyon ritkán végzünk, mert a krónikus tüdőbetegségekhez társuló szekunder jobbszívfél-elégtelenség izolált tüdőtranszplantációt követően reverzibilis. Indikációs köre szűk, Eisenmengerszindróma vagy tüdőbetegséghez társult súlyos balszívfél-elégtelenség esetén jöhet szóba.

A műtéti behatolás kétoldali transzplantáció esetében úgynevezett Clamshell-metszésből (bilateralis thoracotomia+haránt sternotomia), egyoldali műtét esetén anterolateralis thoracotomiából történik. A műtétek jelentős részében külső keringéstámogatás szükséges (szívmotor vagy extracorporeal membrane oxygenation – ECMO).

A recipiens kis termete és súlyos állapota indokolta teheti az úgynevezett lebenytranszplantációt. Ilyen esetekben a nagyobb donor tüdejének csak egy része, egy vagy két lebeny kerül beültetésre oldalanként. Ezt a speciális műtéti technikát csak kevés, nagy tapasztalatú transzplantációs központ végzi.

Súlyos állapotú, fiatal betegeknek élő donoros lebenytranszplantáció is végezhető, amikor többnyire két másik családtag egy-egy alsó lebenyének a recipiens két mellkasfelébe történő beültetésére kerül sor.

A hosszú távú eredmények ma még elmaradnak a más szolid szervátültetések eredményeitől [3]. A tüdőátültetés után gyakoribbak az akut és krónikus kilökődési reakciók, ami erőteljesebb immunosuppressziót igényel. Részben ezért gyakoribbak a posztoperatív infekciók is. A magas rejectiók ráta immunológiai okai nem teljesen ismertek. A tüdő érzékeny szerv, feltételezhetően részben az allograft sérülékenysége miatti fokozott antigén-prezentáció indítja el a rejectiók folyamatot. Más átültetett szervekkel szemben további fontos különbség, hogy a tüdő a transzplantáció után is állandó és közvetlen nyílt kapcsolatban marad a külvilággal, a bejutó kórokozók és idegen anyagok további potenciális károsodásokat okozhatnak. Mindezek kezeléséhez nagy tapasztalat szükséges. Ezért a sikeres tüdőtranszplantációs program egyik kulcsa a professzionális posztoperatív gondozás.

Közép-európai specialitások/nemzetközi együttműködés

A tüdőtranszplantáció a szívsebészet és az általános mellkasebészet határterületeit érintő eljárás, ezért olyan

osztályokon végezhető, ahol mindkét diszciplína személyi és tárgyi feltételei adottak. A közép-európai országok jelentős részében – így hazánkban is – a két említett szakterület külön fejlődött, integrált osztályok alig létesültek, ami az egyik oka annak, hogy a tüdőátültetés bevezetése késik a többi szolid szerv-transzplantációhoz képest.

A Bécsi Orvostudományi Egyetem, Sebészeti Klinika Mellkasebészeti Osztálya (Medizinische Universität Wien, Chirurgische Universitätsklinik, Abteilung für Thoraxchirurgie) a világ vezető tüdőtranszplantációs centruma. Prof. dr. Walter Klepetko irányításával 1989 óta mintegy 1500 tüdőtranszplantáció történt, 2012-ben 115 műtét. A tüdőtranszplantáció szempontjából Bécs regionális centrum, és az érvényes egészségpolitikai koncepció értelmében ide kerülnek a hazai betegek is [4, 5]. Jelenleg Bécsben transzplantálják azoknak a közép-európai országoknak a betegeit, ahol a tüdőátültetés még nem indult el. Mindez az Eurotransplant által is akkreditált úgynevezett twinning agreement-ek keretében történik. A bécsi központ döntő módon segítette és segíti jelenleg is a hazai szakemberek felkészülését.

Az Országos Onkológiai Intézetben 2012-ben önálló, a világ élvonalát képviselő mellkasebészeti részleg jött létre. Osztályvezetője, jelen cikk társszerzője, dr. Rényi-Vámos Ferenc a hazai támogató légkörnek köszönhetően évek óta végzi a magyar explantációkat, és a bécsi team tagjaként tüdőt transzplantál.

A hazai felkészülés eddigi eredményei

A transzplantációs folyamat elemei a következők: indikáció felállítása, a beteg felkészítése, a donorszerv kiemelése, szervátültetés, gondozás. Az egyes modulok hazai bevezetése fokozatosan valósult meg:

A betegek szelekciója, kivizsgálása jelenleg a Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinikáján rendszeresen összehívott szakmai bizottság ellenőrzése alatt, egységes irányelvek szerint zajlik. A várólistára került betegek intenzív előkészítő programban vettek részt. 2004-ben megalakult a Tüdőtranszplantációs Bizottság (TTB), amely havonta (de szükség esetén soron kívül is) vizsgálja és véleményezi az egész országból a tüdőátültetésre javasolt pácienseket. A betegek a TTB javaslata alapján kerülnek a transzplantációs várólistára. A külföldi műtét költségeit az OEP a szakmai javaslat alapján téríti.

A donortüdők hazai kiemelését 2002-ben kezdtük meg [6], azóta a Bécsben operált magyar betegek mintegy 60%-a magyar donortüdőt kapott a transzplantáció során. Természetesen a magyar betegek ugyanolyan eséllyel kaphatnak más országokból vagy Ausztriából származó tüdőt, ha az számukra alkalmas, mint a bécsi várólistán szereplő többi beteg. Ez az előnyös helyzet Magyarország Eurotransplant-csatlakozásával továbbra is fennmarad. A szervriadókat országos szinten az Or-

szágos Vérellátó Szolgálat Szervkoordinációs Irodája szervezi. A tüdőexplantációkat az egész ország területén jelen sorok sebész szerzőtársai végzik a bécsi centrum számára. 2012-ben 38 donortüdő kiemelése történt, ami európai összehasonlításban is jó eredmény [7].

Jóllehet, a transzplantációs műtét ma is Bécsben történik, a szakmai jártasságot már megszerezték a magyar orvosok is: 2003 óta a magyar betegek nagy részét is jelen sorok két sebész szerzőtársa operálta. Ez idő alatt több mint 130 magyar beteg kapott Bécsben új tüdőt, 2012-ben 19-en.

A hazai gondozás centruma a Semmelweis Egyetem, a felnőtt transzplantáltakat a Pulmonológiai Klinika, a transzplantált gyermekeket az I. Számú Gyermekklinika gondozza. Az operált betegeket az intenzív osztály elhagyása után mentővel szállítják át Budapestre. A gondozás professzionalitását jelzi, hogy Magyarország az egyetlen ország, ahonnan nem rendelik vissza a betegeket Bécsbe kontrollvizsgálatokra.

Magyarországi tüdőtranszplantációs program indítása

Nemzetközi összehasonlítások alapján Magyarországon várhatóan évi 40–50 transzplantációra lenne szükség. A hazai tüdőátültetési program méretezéséhez azonban a donorszám a legfontosabb adat, hiszen az elvégezhető műtétek számát nem az igényoldal, hanem a rendelkezésre álló beültethető szervek száma határozza meg. Ez alapján évi mintegy 40 műtét lenne elvégezhető. Az eljárás iránti hazai igény 1999 óta folyamatosan növekszik [8], és lassan eléri azt a számot, ami indokolja az önálló nemzeti program megindítását. Az igény- és donoroldal által determinált volumen egy hazai centrum indítását támasztja alá, az esetszám több centrum közötti megoszlása a tapasztalatok szerint rontja az eredményeket. A centrum meghatározásában logisztikai megfontolások is fontosak. Tüdőátültetés esetén az úgynevezett hideg ischaemiás idő maximum hat óra lehet, azaz ennyi idő telhet el a donorban az aorta lefogása és a recipiensben a beültetett szerv reperfüziója között, vagyis ez idő alatt megtörténik a donorszerv explantációja, szállítása és beültetése. Magyarország infrastrukturális adottságait (sugárirányú úthálózat, repülőtér-hálózat stb.) figyelembe véve csak budapesti centrum kiválasztása célszerű.

Magyarországon a tüdőátültetés személyi feltételei már maradéktalanul rendelkezésre állnak. A Tüdőtranszplantációs Bizottság és a Semmelweis Egyetem munkatársai a betegek előkészítésében és utógondozásában már jelentős tapasztalatra tettek szert.

Két magyar mellkasebész évek óta heti rendszerességgel végez szervkiemelést Magyarországon, illetve tüdőátültetést a bécsi centrumban. A Semmelweis Egyetem Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinikáján több aneszteziológus szerzett megfelelő jártasságot külföldön. A Semmelweis Egyetem Szív- és Érszervi

Klinikáján jól működő szívtranszplantációs program kellő alapot biztosít egy újabb mellkastranzplantációs program befogadására.

A magyarországi tüdőtranszplantációs program csak fokozatosan indítható. Az 1998-ban indított sikeres cseh és a 2002-ben indított szlovén tüdőtranszplantációs program is a bécsi központtal történt szoros együttműködésben indult el. Az együttműködés keretében a cseh kollégák itt szerezték meg a szükséges szaktudást és gyakorlatot. A cseh program első évében a bécsi kollégák még részt vettek a prágai beültetésekben, és továbbra is Bécsben kerültek transzplantációra a magasabb kockázatú, nehezebb esetek. A korábbi gyakorlatot máig megtartva, a Cseh Köztársaságból a bécsi centrumba kerülnek azok a tüdők, amelyek az anyaországban nem kerülnek felhasználásra. Hasonló példa ismert az Eurotransplant-tagállamok között is, például Szlovénia és Ausztria között. Magyarországhoz hasonlóan szoros a kooperáció Ljubljana és Bécs között: a két centrum várólistája közös, és a közös donor pool biztosítja az optimális szervallokációt, amit az Eurotransplant által akkreditált bilaterális szervcsereegyezmény is szabályoz.

Az önálló hazai tüdőtranszplantációs program személyi feltételei tehát megvannak. A tárgyi feltételek megteremtése részben finanszírozási, részben szervezési kérdés. A továbblépéshez egészségpolitikai döntésre van szükség.

Irodalom

- [1] Reitz, B. A., Bieber, C. P., Raney, A. A., et al.: Orthotopic heart and combined heart and lung transplantation with cyclosporin-A immune suppression. *Transplant. Proc.*, 1981, 13, 393–396.
- [2] Toronto Lung Transplant Group: Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.*, 1986, 314, 1140–1145.
- [3] Christie, J. D., Edwards, L. B., Kucheryavaya, A. Y., et al., *International Society of Heart and Lung Transplantation: The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report – 2012*. *J. Heart Lung Transplant.*, 2012, 31, 1073–1086.
- [4] Csánky, E., Szabó, P., Vaskó, A., et al.: Therapy of patients with end-stage pulmonary disease. Review of lung transplantation based on four cases of our own. [Végstádiumú tüdőbetegségben szenvedő betegek kezelése: áttekintés a tüdőtranszplantációról négy eset kapcsán.] *Orv. Hetil.*, 2003, 144, 691–699. [Hungarian]
- [5] Csiszér, E., Klepetko, W., Papp, A., et al.: The first heart-lung transplantation in a Hungarian patient with cystic fibrosis. [Az első tüdő- és szívtültetés magyar betegen cystás fibrosisban.] *Orv. Hetil.*, 2002, 143, 1515–1519. [Hungarian]
- [6] Lang, Gy., Vadász, P., Czebe, K., et al.: Explantation of human cadaver lung allografts during multiorgan donations in Hungary – results of the first year. [Humán cadaver tüdő allograft explantációja multiorgan donációk során Magyarországon – az első év eredményei.] *Magyar Sebészet*, 2004, 57, 195–200. [Hungarian]
- [7] www.ovsz.hu
- [8] Czebe, K., Csiszér, E., Lang, G., et al.: The first 12 years of Hungarian lung transplantation. [A tüdőtranszplantáció magyar történetének első 12 éve.] *Orv. Hetil.*, 2008, 149, 1635–1644. [Hungarian]

(Rényi-Vámos Ferenc dr.,
e-mail: ferenc.renyi-vamos@meduniwien.ac.at)