

Szívtranszplantáció (2013–2018). Néhány gondolat az Eurotransplant tagságunk közelgő ötödik évfordulója elé

Szabolcs Zoltán, Hartyánszky István, Merkely Béla

Semmelweis Egyetem, Városmajor Szív- és Érgyógyászati Klinikája, Budapest

Levelezési cím: prof. dr. Szabolcs Zoltán, e-mail: sziv.szabolcs@gmail.com

Magyarországnak az Eurotransplanthoz történt csatlakozásának közelgő ötödik évfordulója alkalmából a szerzők röviden áttekintenek néhány, a csatlakozásból adódó gyakorlati tapasztalatot, amelyeknek jelentősége lehet a hazai transzplantációs aktivitás növekedésében. Megállapítják, hogy a külföldi donorszívek beültetésével együtt járó hosszabb hideg iszkémiás idő nem fokozza sem a korai graft-elégtelenség előfordulásának gyakoriságát, sem kórházi halálozás mértékét. Elemzik a műtéti aktivitás növekedésének hatását a várólistára, és megállapítják, hogy az országnak vannak még olyan „alvó” területei, ahol eddig nem érvényesült a sikeres szívatültetési program, szívelégtelen betegek irányában érvényesülő szívó hatása. A szívatültetésre kerülő betegek között folyamatosan növekszik a hatvan éven felüliek előfordulása, de megfelelő recipiens kiválasztás mellett ez nem nyilvánul meg magasabb műtéti kockázatban.

Kulcsszavak: szív-transzplantáció, Eurotransplant, szívelégtelenség, donor

Heart Transplantation in Hungary in the first five years with Eurotransplant

Hungary has joined the Eurotransplant 5 years ago and regarding to this occasion, we have reviewed the experiences and the results of the increased cardiac transplantation activity. It has been evaluated that the longer ischemic transport time which comes with the foreigner donors, does not influence the perioperative primary graft failure, as well as the in-hospital mortality. They have assessed the impact of the elevated numbers of heart transplantation on the waiting list, and stated that there is still „dormant” territories, from where the end-stage heart failure patients are insufficiently reported. The incidence of sexagenarian transplant recipients are growing, but in case of proper patient selection, this issue does not manifest in the surgical risk.

Keywords: heart transplantation, Eurotransplant, heart failure, donor

Az elmúlt évben, de az utóbbi hetekben is számos, a hazai szívatültetést (HTX) is érintő jeles eseményről adhattunk hírt. 2017. november 10-én végeztük el az 500. magyarországi szívatültetést, és nem sokkal később, 2018. február 14-én került sor arra a szimultán

szív- és vesebeültetésre a Városmajorban, amelynek kapcsán a beültetett vese, a hazai szervtranszplantáció történetének tízezredik donorszerveként lett megjelölve. A jeles évfordulók között kell megemlítenünk, hogy 2017 januárjában ünnepeltük az első hazai fel-

Rövidítések

HTX: szívtranszplantáció; ET: Eurotransplant; HU: high urgent; PGF: primer graft elégtelenség; TIT: Teljes Hideg Iszkémiás Idő; ECMO: Extracorporeal Membran Oxigenisation; VA: Veno-Arteriosus; LVAD: Left Ventricular Assist Device, RVAD: Bi-Ventricular Assist Device; RVAD: Right Ventricular Assist Device; IABP: Intraaortic Balloon Pumping; HM II-III: HeartMate II és III

nőtt szívátültetés negyedszázados és 2017 októberében pedig a gyermek szívátültetés 10 éves évfordulóját is. Azonban nem, vagy alig esik szó egy olyan közelgő évfordulóról, történetesen Magyarországnak az Eurotransplanthoz (ET), teljes jogú tagként, történt csatlakozásának (2013. július 1.) ötödik évfordulójáról, amely esemény döntő hatással volt a hazai HTX-program fejlődésére. Bizonyos, hogy részben ennek a társulásnak köszönhető, hogy napjainkra a Városmajori Klinikához köthető Európa második legerősebb és legaktívabb szívtranszplantációs programja, amelynek háttérben – éves szinten – ötven körüli felnőtt HTX áll (1). A lendület pedig tovább tart, hiszen 2018 első tíz hetében már túl vagyunk a 19. beültetésen.

Az Eurotransplant donorszerv allokációs politikája

Az Eurotransplant Alapítvány nyolc ország (Ausztria, Belgium, Hollandia, Magyarország, Horvátország, Luxemburg, Németország, Szlovénia) transzplantációs központjait, laboratóriumait és donorkórházait tömörítő szerverallokációs szervezet, egyetlen donor-jelentő rendszert és központilag kezelt várólistát működtet.

Az ET ideális lehetőséget teremt a rendelkezésre álló donorszervek lehető legjobb allokációjára, a legmegfelelőbb recipiensnek kiválasztására. A szervek elosztása során az ET figyelembe veszi a donor és a recipiens valamennyi meghatározó adatát (vércsoport, életkor, testsúly, testmagasság immunológiai egyezés stb.), így javítva a transzplantáció korai és késői eredményeit (1). A szerv odaítélésével kapcsolatban megjegyzendő, hogy egy adott országból jelentett donorszerv allokációja szempontjából előnyt élveznek az adott ország recipiensei. A Városmajor esetében úgynevezett centrumallokáció érvényesül, ami azt jelenti, hogy a Leiden által első, második, harmadik helyen kiválasztott magyarországi recipiens közül a városmajori orvos koordinátor választja ki azt a beteget, akit az adott felajánlott donorszerv elfogadására legalkalmasabbnak ítél. A kiválasztási döntést minden esetben szakmailag kell indokolni. A folyamatos intenzív kezelést igénylő kritikus keringési és több szervi elégtelenség felé sodródó várólistás betegek felkerülhetnek az ET úgynevezett, HU (High Urgent) listájára. Egy adott beteg HU-listára történő elfogadásáról az ET három, szolgálatban lévő, orvos auditora hozza meg a szakmailag megfelelően alátámasztott döntést. Az alkalmassági döntés szempontjából meghatározó a páciens életkora, az öt napnál nem régebbi jobb szívfél-katéterezés eredményei, valamint a keringés támogatására fenntartott intravénás inotrop terápia dózisa (Dobutamin >7,5 µg/kg/min, Milrinon >0,5 µg/kg/min). A HU-listára felkerült betegek gyorsabban kaphatnak életmentő szívfelajánlást az ET bármelyik országából.

2017-ben az ET országaiból összesen 861 beteget regisztráltak HTX-várólistára és ugyanebben az évben összesen 548 beültetésre alkalmasnak talált donorszív-felajánlás történt. Ez a szám megegyezik az ET országaiban elvégzett szívtranszplantációk számával (2). Az Eurotransplanthoz (ET) történt csatlakozásunk majd öt éve (2013. 07. 01. – 2018. 03. 19.) alatt 236 HTX történt a Városmajorban, majdnem ugyanannyi, mint a csatlakozást megelőző jó két évtized során (241). Mindez a HTX-aktivitás ugrásszerű megerősödésére utal. Jelen munkában vizsgálni kívánjuk a donációval kapcsolatos hideg iszkémiás időnek, valamint a műtetre kerülő recipiensek sürgősségi státuszának kockázat-befolyásoló hatását, továbbá, hogy a megnövekedett donációs aktivitás milyen országos szívó erővel bír a végstádiumú szívelégtelenségben szenvedő betegek HTX-várólista felé történő referálására.

A hideg iszkémiás idő (TIT) és a sürgősségi (HU) státusz

Az ET-társulás öt éve alatt transzplantált 236 beteg majd 70%-a (164 beteg) a normál HTX-várólistáról, míg 30%-a (72 beteg) HU-listájáról került műtetre. A beültetett szívek ötöde (48; 20,4%) érkezett külföldről. Tehát betegeink majd 80%-ában (188; 79,6%) magyarországi donorszív került beültetésre. Külföldi, többnyire Németországból származó szívfelajánlást kizárólag HU-s betegek számára kaptunk, de náluk is csak az esetek kétharmadában (48/72; 66,7%). A HU-listáról operált betegek harmada (33,3%; 24/72) magyar szívet kapott. A csatlakozással kapcsolatos egyik félelmünk volt, hogy a külföldi donorszívek hosszabb transzport ideje miatt jelentősen kitolódhat a donorszervek hideg iszkémiás ideje (TIT), ami növelhetné volna a korai graft-elégtelenség (PGF) előfordulásának gyakoriságát. Jól ismert, hogy a hideg iszkémiás idő megengedett hossza szívátültetés kapcsán négy óra, de a rövidebb TIT természetesen előnyösebb lehet a HTX eredményessége szempontjából. A gyakorlat egyrészt igazolta, hogy a külföldi donációk esetén az átlagos TIT egy órával valóban meghaladta a hazai donációk során mérteteket (256 perc vs. 194,27 perc). Másrészt viszont még így is alig haladta meg az ominózus négy órát. Ennek megfelelően nem is találtunk lényeges különbséget a PGF előfordulási gyakoriságában a hazai és külföldi donációk vonatkozásában. Míg a külföldi donorszervek 24%-ában észleltünk – átmeneti mechanikus keringéstámogatást igénylő – PGF-et (11/48), addig a hazai szervek esetében ennek aránya valamivel alacsonyabb volt (20%; 37/188), de a különbség nem szignifikáns. Jól ismert, hogy transzplantációt követő PGF gyakorisága és a korai halálozás mértéke között szoros a kapcsolat. És az is kétségtelen tény, hogy a HU-s betegek transzplantációja magasabb műtéti kockázattal jár, de ebben nincs oki szerepe az esetleges hosszabb TIT-nek.

A 236 transzplantált beteg közül 32-t veszítettünk el a közvetlen posztoperatív hospitalizáció során (13,6%; 32/236). A HU-s betegek esetében a kórházi halálozás ennél magasabb (20,8%; 15/72), míg a normál „elektív” várólistáról operáltakénál alacsonyabb volt (10,43%; 17/164). A HU-listáról operált 72 beteget aszerint osztottuk két csoportra, hogy a betegek a hosszabb átlagos iszkémiás idővel beültethető külföldi (48 beteg), vagy a rendszerint rövidebb iszkémiás idővel beültethető magyar szívet kaptak (24 beteg). A kórházi halálozás vonatkozásában semmi különbséget nem találtunk a két csoport között (20,8%; 10/48 és 20,8%; 5/24). Tisztában kell lenni azzal, hogy a HU-s listára kerülő betegek magasabb műtéti kockázatot képviselnek, hiszen ezek a betegek elesettebbek, többszer- vi-elégtelenség határán mozognak, energetikailag, lel- kileg kimerültek és nem ritka az infekciós komponens jelenléte sem. A HU-s betegek majdnem fele (45,8%; 33/72) már olyan elesett állapotban volt, hogy valami- lyen mechanikus keringéstámogatásra is szüksége volt (IABP 5; IABP+ECMO 1; ECMO 2; LVAD 3; RVAD 3; BIVAD 6; HM2/3 13). Legmagasabb műtéti kockázatot a pumpa-trombózis vagy driveline infekció miatt HU-lis- tára kerülő betegek szívtranszplantációja jelentette. A kórházi halálozás ebben a csoportban a legmagasabb (38,5%; 5/13). A magas műtéti kockázatnak legalább négy összetevője van:

1. a komoly összenövéseket generáló készülékek eltá- volítása időigényes, növelve ezzel a műtéti időt;
2. nem ritkák a járulékos preparálási sérülések, az ezekből adódó jelentősebb vérvesztések, olykor többszöri reoperációs igénnyel;
3. a hónapokon, sőt éveken keresztül a mellkasba, vagy közvetlenül a szívburokba ültetve működő LVAD-ké- szülékek (HeartMate II-III, HeartWare típusok) eltá- volítása és az új szív beültetése után gyakran találjuk magunkat szembe nagyon súlyos, sokszor kezelhe- tetlen vazoplégiával;
4. ez utóbbi kialakulásában szerepe lehet a hosszabb mechanikus keringéstámogatás során a keringés- ben érvényesülő kontinua áramlásnak, de nem meg- kerülhető a betegek többségében többnyire kontrol- láltnak, de mégis jelenlévő infekció sem.

A megnövekedett transzplantációs aktivitás hatása a Várólistára

Az ET társulásunkat megelőző félelmeink között sze- repelt, hogy kellő mértékben fel tudjuk-e tölteni magyar betegekkel a HTX-várólistát. Mert anélkül könnyen az- al szembesülhettünk volna, hogy alkalmas magyar recipiensek hiányában a magyar donorszívek kikerül- nek az országból, és külföldi betegeknek ültetik azokat be. Korábbi közleményünkben már jeleztük, hogy ezt a problémát sikeresen oldottuk meg, és napjainkban oly- kor már 50-60 beteg is van a várólistán, ami ugyan még

1. TÁBLÁZAT. A 2013–18 között transzplantált betegek lakó- hely szerinti megoszlása

Területi egység (ország, város, megye)	HTX-re került betegek száma	Terület népes- ség	HTX/1 millió la- kos/5 év
Magyarország	236	9 855 571	23,9
Budapest	42	1 757 618	23,1
Baranya	6	371 110	19,3
Bács-Kiskun	11	513 687	21,4
Békés	9	351 148	25,6
Borsod-Abaúj- Zemplén	16	667 594	23,9
Csongrád	6	406 205	14,7
Fejér	7	417 651	16,7
Győr-Sopron-Moson	11	452 638	24,3
Hajdú-Bihar	10	537 268	18,6
Heves	6	301 296	19,9
Jász-Nagykun- Szolnok	8	379 897	21,1
Komárom-Esztergom	7	299 110	23,4
Nógrád	5	195 923	25,5
Pest	42	1 226 115	34,3
Somogy	4	312 084	12,8
Szabolcs- Szatmár-Bereg	20	562 357	35,5
Tolna	5	225 936	22,1
Vas	3	253 997	11,8
Veszprém	10	346 647	28,7
Zala	3	277 290	10,8
Erdély	4		
Délvidék	1		

nem éri el az ideális számot, de már közelíti azt (70-80 várólistás beteg/10 millió lakos) (3). Kíváncsiak voltunk, hogy a látványosan megnövekedett HTX-aktivitás és a fokozatosan javuló túlélési eredmények milyen szívó- hatást fejtenek ki a területi szívelégtelenség gondozás- sal foglalkozó ambulanciákra. Ezért megnéztük, hogy az ET-hez történt csatlakozás óta végzett 236 szívátül- tetésre milyen területi megoszlásból érkeztek a recipi- ensék. Minden betegnek az állandó lakóhelyét vettük figyelembe, és nem azt, hogy melyik regionális szíve- légtelenség gondozással foglalkozó centrum irányította a Várólista felé. Az 1. táblázat adataiból látszik, hogy az ET-hez történt csatlakozás első öt évében Magyar- országon 1 millió lakosra számítva 23,9 HTX történt. Amennyiben a HTX-re került betegek lakóhely szerin- ti megoszlását vizsgáljuk, úgy Magyarországon belül nagy területi eltéréseket láthatunk. Messze az átlag (23,9/1 millió fő) felett érkeztek HTX-re betegek Sza- bolcs-Szatmár-Bereg (35,5), Pest (34,3) és Veszprém (28,7) megyéből, míg messze az átlag alatt volt repre- zentálva Zala (10,8), Vas (11,8), Somogy (12,8), Csong-

2. TÁBLÁZAT. Az ET csatlakozását követő és az azt megelőző 5 esztendő transzplantált betegeinek életkor szerinti megoszlása

2008.7.01. – 2013.06.30. Végzett HTX: 105			2013.07.01. – 2018.03.18. Végzett HTX: 236		
Életkor	HTX	%	Életkor	HTX	%
11–20	2	1,9	11–20	1	0,4
21–30	7	6,7	21–30	15	6,3
31–40	12	11,9	31–40	26	11
41–50	26	24,8	41–50	52	22
51–60	52	49,5	51–60	102	43,2
61–70	6	5,7	61–70	39	16,5

rád (14,7) és Fejér megye (16,7). A többi megyéből nagyjából a magyarországi átlagnak megfelelő számú recipiens érkezett szívátültetésre. Az adatokból azt az óvatos következtetést talán le lehet vonni, hogy az ET-hez történt társulás jelentette HTX-aktivitás növekedés még nem teremtett automatikusan esélyegyenlőséget a hazai végstádiumú szívbetegek számára a transzplantációs lehetőséghez való hozzáférésben! Néhány megyét még nem ért el a jó eredményeket produkáló transzplantációs program recipiensekre ható szívó hatása. Pár szót kell szólni arról a néhány, határon túlról transzplantált betegről. Ők kivétel nélkül magyar állampolgárok, akik áttelepültek Magyarországra, kiléptek a román vagy szerb biztosítási rendszerből, magyarországi bejelentett munkaviszonyuk lett és jogosultak lettek magyar TAJ-szám megszerzésére. A magyar jogszabályok egyébként nem teszik lehetővé külföldi betegek magyarországi transzplantációját.

Az elmúlt öt évben transzplantált betegeinek életkori megoszlását összehasonlítva a megelőző öt év (2008–2013) transzplantált betegeinek életkorával szintén érdekes eredményre juthatunk (2. táblázat). Az ET-hez történt csatlakozást követően jelentősen megugrott a 60 év feletti betegek transzplantációja. Míg az összehasonlításként választott időszakban az operáltaknak még csak 5,7%-a volt hatvanon felüli, addig a csatlakozást követően már 16,5%-a. Tehát a várólista kívánt mértékben történő feltöltése érdekében fokozatosan fordultunk a 60-on felüli, jó biológiai állapotban lévő betegek felé, akiknél a HTX reális lehetőségként jelentkezett végstádiumú szívelégtelenségük kezelésére. A hatvanon felüli betegek várólistára történő elhelyezésénél sokat nyom a latba az adott betegek biológia kora és nem utolsósorban az esetleges társbetegségek hiánya.

Saját eredményeink szerint a hatvanon felüli életkor –

éppen jó biológiai állapotuk és a társbetegségek hiánya miatt nem jelent fokozott kockázatot a korai posztoperatív időszakban. Hatvan év felett 12,8% volt a korai posztoperatív halálozás (5/39), míg az 51–60 éves kor között transzplantáltak esetében ez 17,6% volt. Legidősebb transzplantáltunk 70 éves volt. Mindez persze nem azt jelenti, hogy a recipiens életkornak nincs szerepe a szívtranszplantáció eredményességében, hiszen a fiatalabb életkorokban végzett HTX-műtét kockázata lényegesen alacsonyabb.

Következtetések

A fent leírtakból néhány következtetést levonhatunk. Az ET-hez történt csatlakozás felpörgette a hazai felnőtt szívtranszplantációs aktivitást. A leideni központi szervallokáció ellenére a magyar páciensek 80%-a továbbra is magyar szívet kap. Külföldről csak a beültetésre kerülő szívek ötöde érkezik. Ezek beültetésére kizárólagosan HU-listán lévő betegek esetében kerül sor. Megnyugtató tapasztalat, hogy a külföldi szívek beültetése során talált hosszabb hideg iszkémiás idő sem a korai graft-elégtelenség, sem a korai halálozás mértékét nem befolyásolja. A szívátültetés szempontjából legmagasabb kockázatot a rövidebb, vagy éppen a hosszabb távú mechanikus keringéstámogatás mellett (IABP, ECMO, LVAD, BIVAD, HearMate, HaerWare) HU-listán lévő betegek képviselik. Egy sikeres terápiás modalitás megjelenése általában vonzást gyakorol azokra a betegekre, akiknél az adott kezelésnek realitása van. A megnövekedett HTX-kapacitás – jól érzékelhetően – még nem tudott hasonló hatást kifejteni jó néhány magyar megye vonatkozásában. Ennek okait elemezni kell! A HTX-várólista kívánatos szintre történő felduzzasztását segítette, hogy jelentősen megemelkedett a várólistára kerülő hatvan éven felüli betegek száma, elsősorban azért mert ezek, az egyébként jó biológiai állapotban lévő betegek, életkoruk ellenére sem jelentenek fokozott transzplantációs kockázatot. A lista további feltöltéséhez az alvó megyék sikeres felrázása elengedhetetlennek tűnik!

Irodalom

1. Magyarország csatlakozott az Eurotransplanhoz: 2011; www.ovsz.hu/oco/magyarorszag-csatlakozott-az-eurotransplanhoz
2. Eurotransplant Statistics Report 2017; statistics.eurotransplant.org
3. Szabolcs Z, Hartyánszly I, Merkely B. A 25 éves magyar szívtranszplantációs program margójára. Card Hungarica 2017; 47: 16–18. DOI: <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2017.47.2.93>