LXXII. ÉVFOLYAM 11. SZÁM 1777–1880. OLDAL 2022. július 19.

EGÉSZSÉGÜGYI KÖZLÖNY

A BELÜGYMINISZTÉRIUM HIVATALOS LAPJA

TARTALOM

I. RÉSZ
Személyi rész

II. RÉSZ
Törvények, országgyűlési határozatok, köztársasági elnöki határozatok, kormányrendeletek és -határozatok, az Alkotmánybíróság határozatai

231/2022. (VI. 28.) Korm. rendelet a gyógyszerforgalmazást és az utazási költségtérítést érintő egyes kormányrendeletek módosításáról 1778

III. RÉSZ
Miniszterelnöki, egészségügyért felelős miniszteri és egyéb miniszteri rendeletek és utasítások

IV. RÉSZ
Útmutatók

V. RÉSZ
Közlemények

A Belügyminisztérium egészségügyi szakmai irányelve a májátültetés indikációs köréről, a várólistára kerüléshez szükséges kivizsgálásról, a májátültetés műtéti, és gyógyszeres kezelési gyakorlatáról, valamint a májtranszplantált betegek gondozásáról, és rehabilitációjáról 1781

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet közleménye orvostechnikai eszközök időszakos felülvizsgálatát végző szervezet feljogosításáról 1871

VI. RÉSZ
A Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő közleményei

VII. RÉSZ
Vegyes közlemények

Pályázati hirdetmény betölthető állásokra 1872

I. RÉSZ
Személyi rész

II. RÉSZ
Törvények, országgyűlési határozatok, köztársasági elnöki határozatok, kormányrendeletek és -határozatok, az Alkotmánybíróság határozatai

A Kormány 231/2022. (VI. 28.) Korm. rendelete a gyógyszerforgalmazást és az utazási költségtérítést érintő egyes kormányrendeletek módosításáról

A Kormány
a kötelező egészségbiztosítás ellátásairól szóló 1997. évi LXXXIII. törvény 83. § (2) bekezdés g) pontjában kapott felhatalmazás alapján,
a 2. alcím tekintetében a kötelező egészségbiztosítás ellátásairól szóló 1997. évi LXXXIII. törvény 83. § (2) bekezdés c) pontjában kapott felhatalmazás alapján,
a 3. alcím és az 1. melléklet tekintetében a Rendőrségről szóló 1994. évi XXXIV. törvény 100. § (1) bekezdés d) pontjában, valamint az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról szóló 2005. évi XCV. törvény 32. § (4) bekezdés a) és b) pontjában kapott felhatalmazás alapján,
a 4. alcím tekintetében az egészségügyi hatósági és igazgatási tevékenységről szóló 1991. évi XI. törvény 15. § (4) bekezdés a) pontjában kapott felhatalmazás alapján,
az 5. alcím tekintetében a biztonságos és gazdaságos gyógyszer- és gyógyászatisegédeszköz-ellátás, valamint a gyógyszerforgalmazás általános szabályairól szóló 2006. évi XCVIII. törvény 77. § (1) bekezdés i) pontjában kapott felhatalmazás alapján,
a 6. alcím tekintetében az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról szóló 2005. évi XCV. törvény 32. § (4) bekezdés g) pontjában kapott felhatalmazás alapján,
a 7. alcím tekintetében az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról szóló 2005. évi XCV. törvény 32. § (4) bekezdés f) pontjában kapott felhatalmazás alapján,
az Alaptörvény 15. cikk (1) bekezdésében meghatározott feladatkörében eljárva a következőket rendeli el:

1. A kötelező egészségbiztosítás ellátásairól szóló 1997. évi LXXXIII. törvény végrehajtásáról szóló 217/1997. (XII. 1.) Korm. rendelet módosítása

1. § A kötelező egészségbiztosítás ellátásairól szóló 1997. évi LXXXIII. törvény végrehajtásáról szóló 217/1997. (XII. 1.) Korm. rendelet (a továbbiakban: R1.) 11. § (3) bekezdése helyébe a következő rendelkezés lép:
„(3) Azt a biztosítottat, aki a (7) bekezdés szerint kijelölt személy véleménye alapján betegsége, egészségi állapota miatt közforgalmú személyszállítási eszközön utazni nem képes, utazási költségtérítési támogatásként kilométerenként 21 forint illeti meg. Ha az utazás nem közforgalmú személyszállítási eszközzel történik, az Ebtv. 22. § (6) bekezdése szerinti esetben az utazási költségtérítési támogatás együttesen illeti meg a biztosítottat és kísérőjét. Több biztosított nem közforgalmú személyszállítási eszközzel történő együttes utazása esetén csak az egyik – választásuk szerinti – biztosított jogosult utazási költségtérítési támogatásra.”

2. § Az R1.
a) 11. § (5) bekezdés e) pontjában az „a területi ellátására kötelezett” szövegrész helyébe az „a lakóhelye szerinti területi ellátásra kötelezett” szöveg,
b) 11. § (15) bekezdésében a „tanulónak jár” szövegrész helyébe a „tanulónak a tanulói jogviszony fennállása alatt, a tanítási év rendjének figyelembevételével, továbbá a nemzeti köznevelésről szóló 2011. évi CXC. törvény szerinti korai fejlesztésben és gondozásban, fejlesztő felkészítésben, valamint gyógypedagógiai nevelésben, oktatásban egyéb intézményben részesülő gyermeknek jár” szöveg
lép.

2. A járóbeteg-ellátás keretében rendelt gyógyszerek, gyógyászati segédeszközök és gyógyfürdőellátások árához nyújtott támogatások elszámolásáról és folyósításáról szóló 134/1999. (VIII. 31.) Korm. rendelet módosítása

3. § A járóbeteg-ellátás keretében rendelt gyógyszerek, gyógyászati segédeszközök és gyógyfürdőellátások árához nyújtott támogatások elszámolásáról és folyósításáról szóló 134/1999. (VIII. 31.) Korm. rendelet 6/C. § (2a) bekezdésében a „8 millió" szövegrész helyébe a „9 millió" szöveg lép.

3. A kábítószerekkel és pszichotróp anyagokkal, valamint az új pszichoaktív anyagokkal végezhető tevékenységekről, valamint ezen anyagok jegyzékre vételéről és jegyzékeinek módosításáról szóló 66/2012. (IV. 2.) Korm. rendelet módosítása

4. § A kábítószerekkel és pszichotróp anyagokkal, valamint az új pszichoaktív anyagokkal végezhető tevékenységekről, valamint ezen anyagok jegyzékre vételéről és jegyzékeinek módosításáról szóló 66/2012. (IV. 2.) Korm. rendelet (a továbbiakban: R2.) 1. melléklete az 1. melléklet szerint módosul.

4. Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézetről szóló 28/2015. (II. 25.) Korm. rendelet módosítása

5. § Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézetről szóló 28/2015. (II. 25.) Korm. rendelet (a továbbiakban: R3.) 2. §-a helyébe a következő rendelkezés lép:
„2. § (1) Az OGYÉI-t főigazgató vezeti. A főigazgató felett a munkáltatói jogokat a miniszter gyakorolja.
(2) Az OGYÉI főigazgató-helyetteseit a miniszter nevezi ki és menti fel, felettük az egyéb munkáltatói jogokat a főigazgató gyakorolja."

6. § Az R3. 7/A. §-a a következő (3) bekezdéssel egészül ki:
„(3) A Kormány az egészségügyi hatósági és igazgatási tevékenységről szóló 1991. évi XI. törvény 4. § (5) bekezdés c) pont cb) alpontja szerinti feladatok ellátására a speciális gyógyászati célra szánt élelmiszerek tekintetében egészségügyi államigazgatási szervként az OGYÉI-t jelöli ki."

5. A gyógyszertárak létesítésének és működtetésének részletes szabályairól szóló 422/2016. (XII. 14.) Korm. rendelet módosítása

7. § A gyógyszertárak létesítésének és működtetésének részletes szabályairól szóló 422/2016. (XII. 14.) Korm. rendelet 3. § (1) bekezdése a következő g) ponttal egészül ki:
[A Gyftv. 49. § (2) bekezdése szerinti pályázati kiírás tartalmazza]
„g) a Gyftv. 49. § (2a) bekezdése szerint a településen létesítési engedéllyel rendelkező közforgalmú gyógyszertár működési engedélyének véglegessé válását megelőzően újabb pályázat kiírása esetén a korábban elbírált pályázat alapján létesítendő közforgalmú gyógyszertár létesítési engedélyében rögzített címét."

6. Az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek egyedi rendelésének és felhasználásának engedélyezéséről szóló 448/2017. (XII. 27.) Korm. rendelet módosítása

8. § Az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek egyedi rendelésének és felhasználásának engedélyezéséről szóló 448/2017. (XII. 27.) Korm. rendelet (a továbbiakban: R4.) 3. alcíme a következő 4/A–4/C. §-sal egészül ki:
„4/A. § A 3. és 4. §-t megfelelően alkalmazni kell a Gytv. 25/C. § (7) bekezdése szerinti esetben is.
4/B. § Ha a Gytv. 25/C. § (8) bekezdés b) pontja alapján a kérelem előre meghatározott betegcsoportra vagy programra vonatkozik, a 3. § (2) bekezdés i) pontja szerinti adatokat a kérelemnek nem kell tartalmaznia.
4/C. § A Gytv. 25/C. (8) bekezdés c) pontja szerinti indokolt kérelemnek tekinthető, ha a kérelmező biztosítja a gyógyszer térítésmentes rendelkezésre bocsátását."

9. § Az R4. 3. alcím címében az „Engedélyezés előtti" szövegrész helyébe az „Engedélyezés, illetve kereskedelmi forgalomba hozatal előtti" szöveg lép.

7. Az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozatalának és gyártásának engedélyezéséről szóló 450/2017. (XII. 27.) Korm. rendelet módosítása

10. § Az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozatalának és gyártásának engedélyezéséről szóló 450/2017. (XII. 27.) Korm. rendelet (a továbbiakban: R5.) 18. §-a a következő (2a) bekezdéssel egészül ki:
„(2a) Az OGYÉI honlapján közzéteszi azon gyógyszerformákat és tevékenységeket, amelyekre nézve gyógyszergyártási engedély kérhető."

11. § Az R5. 17. § (2) bekezdés a) pontjában az „– az R. 3. melléklete szerinti –" szövegrész helyébe az „OGYÉI honlapján közzétett módon történő" szöveg lép.

8. Záró rendelkezések

12. § (1) Ez a rendelet – a (2) bekezdésben foglalt kivétellel – 2022. július 2-án lép hatályba.
(2) A 10. és 11. § 2022. július 15-én lép hatályba.

Orbán Viktor s. k.,
miniszterelnök

1. melléklet a 231/2022. (VI. 28.) Korm. rendelethez

1. Az R2. 1. melléklet A) KÁBÍTÓSZEREK JEGYZÉKE részben foglalt „Kábítószerek 1. jegyzéke (K1)" elnevezésű táblázat a következő 126. sorral egészül ki:

	(A	*B*
1.	*Hivatalos elnevezés*	*Kémiai név vagy leírás)*
126.	isotonitazene	N,N-diethyl-2-[(4-(1-methylethoxy)phenyl) methyl]-5-nitro-1H-benzimidazole-1-ethanamine

2. Hatályát veszti az R2. 1. melléklet B) PSZICHOTRÓP ANYAGOK JEGYZÉKE részben foglalt „Pszichotróp anyagok 1. jegyzéke (P1)" elnevezésű táblázat 122. sora.

III. RÉSZ
Miniszterelnöki, emberi erőforrás és egyéb miniszteri rendeletek és utasítások

IV. RÉSZ
Útmutatók

V. RÉSZ
Közlemények

A Belügyminisztérium egészségügyi szakmai irányelve a májátültetés indikációs köréről, a várólistára kerüléshez szükséges kivizsgálásról, a májátültetés műtéti, és gyógyszeres kezelési gyakorlatáról, valamint a májtranszplantált betegek gondozásáról, és rehabilitációjáról

Típusa:	Klinikai egészségügyi szakmai irányelv
Azonosító:	002145
Érvényesség időtartama:	2025. 07. 15.

I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK

Társszerző Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

1. **Transzplantáció Tagozat**
   Dr. Piros László, sebész, elnök, társszerző

Fejlesztő munkacsoport tagjai:

Dr. Gerlei Zsuzsanna, belgyógyász, hepatológus, infektológus, társszerző
Dr. Görög Dénes, sebész, társszerző
Dr. Nemes Balázs, sebész, társszerző

Véleményező Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

1. **Sebészet és egynapos sebészet Tagozat**
   Prof. Dr. Oláh Attila, sebész, elnök, véleményező
2. **Gasztroenterológia és hepatológia Tagozat**
   Prof. Dr. Wittmann Tibor, belgyógyász, elnök, véleményező
3. **Aneszteziológia és intenzív terápia Tagozat**
   Prof. Dr. Gál János, aneszteziológia és intenzív terápia szakorvosa, oxyológia és sürgősségi orvostan szakorvosa, elnök, véleményező
4. **Belgyógyászat, endokrinológia, diabétesz és anyagcsere betegségek Tagozat**
   Dr. Bedros J. Róbert, belgyógyász, elnök, véleményező
5. **Addiktológia Tagozat**
   Dr. Kis Gabriella, pszichiáter, elnök, véleményező
6. **Klinikai immunológia és allergológia Tagozat**
   Prof. Dr. Kiss Emese, allergológia és klinikai immunológia szakorvosa, belgyógyász, reumatológus, elnök, véleményező
7. **Onkológia és sugárterápia Tagozat**
   Prof. Dr. Polgár Csaba, klinikai onkológus, sugárterápiás szakorvos, elnök, véleményező
8. **Infektológia Tagozat**
   Dr. Szlávik János, infektológus, belgyógyász, trópusi betegségek szakorvosa, elnök, véleményező
9. **Orvosi Laboratórium Tagozat**
   Prof. Dr. Miseta Attila, klinikai laboratóriumi vizsgálatok szakorvosa, elnök, véleményező

10. Háziorvostan Tagozat
Dr. Szabó János, háziorvos, elnök, véleményező

11. Dietetika, humán táplálkozás (szakdolgozói) Tagozat
Zentai Andrea, dietetikus, népegészségügyi MSc, elnök, véleményező

„Az egészségügyi szakmai irányelv készítése során a szerzői függetlenség nem sérült."
„Az egészségügyi szakmai irányelvben foglaltakkal a fent felsorolt tagozatok dokumentáltan egyetértenek."

Az irányelvfejlesztés egyéb résztvevői
Betegszervezetek tanácskozási joggal:
Nem került bevonásra.
Egyéb szervezetek tanácskozási joggal:
Nem került bevonásra.
Szakmai társaság(ok) tanácskozási joggal:
Nem került bevonásra.
Független szakértő(k):
Nem került bevonásra.

II. ELŐSZÓ

A bizonyítékokon alapuló egészségügyi szakmai irányelvek az egészségügyi szakemberek és egyéb felhasználók döntéseit segítik meghatározott egészségügyi környezetben. A szisztematikus módszertannal kifejlesztett és alkalmazott egészségügyi szakmai irányelvek, tudományos vizsgálatok által igazoltan, javítják az ellátás minőségét. Az egészségügyi szakmai irányelvben megfogalmazott ajánlások sorozata az elérhető legmagasabb szintű tudományos eredmények, a klinikai tapasztalatok, az ellátottak szempontjai, valamint a magyar egészségügyi ellátórendszer sajátságainak együttes figyelembevételével kerülnek kialakításra. Az irányelv szektorsemleges módon fogalmazza meg az ajánlásokat. Bár az egészségügyi szakmai irányelvek ajánlásai a legjobb gyakorlatot képviselik, amelyek az egészségügyi szakmai irányelv megjelenésekor a legfrissebb bizonyítékokon alapulnak, nem pótolhatják minden esetben az egészségügyi szakember döntését, ezért attól indokolt esetben dokumentáltan el lehet térni.

III. HATÓKÖR

Egészségügyi kérdéskör: Májtranszplantáció

Ellátási folyamat szakasza(i): A felnőttkori májátültetés indikációi, a várólistára kerüléshez szükséges kivizsgálás, a májátültetés műtéti és gyógyszeres kezelési, a betegek utógondozása, rehabilitációja.

Érintett ellátottak köre: Heveny és idült májelégtelenségben, valamint bizonyos meghatározott daganatos és nem daganatos májbetegségben szenvedő olyan felnőtt betegek, akiknél májátültetés indokolt.

Érintett ellátók köre
Szakterület:

0100	belgyógyászat
0104	gasztroenterológia
0200	sebészet
0208	szerv-transzplantációs sebészet
0209	transzplantációs célú szerv-, szöveteltávolítás agyhalottból
0109	allergológia és klinikai immunológia
1200	klinikai onkológia
15	aneszteziológiai és intenzív terápia
1600	infektológia
1801	addiktológia
5000	orvosi laboratóriumi diagnosztika

	5711 gyógytorna
	6301 háziorvosi ellátás
	7600 dietetika
Ellátási forma:	J1 járóbeteg-szakellátás, -szakrendelés
	J7 járóbeteg-szakellátás, -gondozás
	D1 diagnosztika
	F1 fekvőbeteg-szakellátás aktív fekvőbeteg-ellátás
	F2 fekvőbeteg-szakellátás krónikus fekvőbeteg-ellátás
	A1 alapellátás, alapellátás
Progresszivitási szint:	I–II–III. szint
Egyéb specifikáció:	szociális munkás, dietetikus, gyógytornász

IV. MEGHATÁROZÁSOK

1. Fogalmak

Akut májelégtelenség (acute liver failure, ALF) (más néven fulmináns májelégtelenség): Olyan állapot, amelyet hirtelen fellépő súlyos májkárosodás jellemez olyan egyéneknél, akiknek korábban nem volt májbetegsége. Súlyos májműködési zavarként nyilvánul meg és hepatikus enkefalopátiával társul. **A korábbi májbetegség hiánya kritikus fontosságú az ALF definíciójához.**

ALF vs. akutan krónikus (acut-on-chronic) májbetegség: Azoknál a betegeknél hirtelen kialakuló májelégtelenség, akiknek ismert cirrózisa, stabil májbetegsége (pl. ALD, krónikus hepatitis stb.) akutan dekompenzálódik. Életveszélyes állapot lehet, de nem ALF. Az akutan krónikus májbetegségben szenvedő betegekkel ellentétben az ALF-ben szenvedő betegeknél teljesen helyreállhat a normális májműködés, bár ez az ALF-et kiváltó különböző okok esetében eltérő. Amennyiben nem várható a normális májműködés helyreállása, sürgős májátültetés indokolt (King's College, Clichy kritériumok).

A **krónikus májelégtelenség,** amelyet **végstádiumú májbetegség**nek **(end-stage liver disease, ESLD)** is nevezünk, hónapok, évek vagy évtizedek alatt progresszíven alakul ki. A krónikus májelégtelenség leggyakrabban a cirrózis következménye. Azoknál a kóros májfunkciójú betegeknél, akiknél ascites, nyelőcső varix vérzés, hepatikus enkefalopátia vagy vesekárosodás és extrahepatikus szervi díszfunkciók: hepatopulmonalis szindróma, portopulmonális szindróma, cirrhotikus kardiomiopátia alakul ki, végstádiumú májbetegségről (ESLD) beszélünk.

Donor: Szövet vagy szerv eltávolítása során az a szervezet, amelyből a szervet eltávolítják; lehet élő vagy elhunyt donor.

Recipiens: Szövet vagy szerv beültetése során a szövetet vagy szervet kapó másik (azonos faj esetén **allotranszplantáció,** különböző faj esetén **xenotranszplantáció**) vagy ugyanazon (**autotranszplantáció**) szervezet.

Graft: Átültetett szerv vagy szövet, transzplantátum.

Allograft: Olyan transzplantátum, amelynek átültetése genetikailag nem azonos, de egyazon fajhoz tartozó egyének között történik.

Orthotopikus transzplantáció során a beültetett graft anatómiai helyére kerül, mely során a saját szerv eltávolításra kerül.

Heterotopikus transzplantáció során a graft az anatómiai helyétől eltérő helyre kerül beültetésre, mely során a saját szerv legtöbbször nem kerül eltávolításra.

Milánói kritériumok: hepatocellularis carcinoma (HCC) esetében alkalmazott májtranszplantációs kritériumrendszer, mely szerint szoliter HCC átmérője < 5 cm, vagy legfeljebb 3 góc egyenkénti átmérője < 3 cm kell legyen, továbbá makrovaszkuláris invázió és extrahepatikus terjedés kizáró tényező. [79]

2. Rövidítések

AAH:	akut alkoholos hepatitis
ACO:	approved combined organ, elfogadott kombinált szervátültetés
ACLF:	akutan krónikus májelégtelenség (acute-on-chronic)
AFP:	alfa-fetoprotein
AIDS:	Acquired Immune Deficiency Syndrome
AIH:	autoimmun hepatitisz
ALD:	alcoholic liver disease, alkoholos májbetegésg

ALF: acute liver failure, akut májelégtelenség
ALG: anti-lymphocyte globulin, anti-limfocita poliklonális antitest
ALT: alanin-aminotranszferáz, = GPT: glutamát-piruvát-transzamináz
anti-HBs: hepatitis B surface antitest
AST: aszpartát-amino-transzferáz, = GOT – glutamát-oxálacetát-aminotranszferáz
ASTS: American Society of Transplant Surgeons
ATG: anti-thymocyte globulin, anti-timocita poliklonális antitest
AZA: azatioprin
BAR score: balance of risk score, kockázategyensúly pontszám
BIA: Bioelectrical Impedance Analysis
BMI: body mass index, testtömegindex
CAD: coronary artery disease, koszorúér-betegség
CCC: cholangiocelluláris carcinoma
CD4: cluster of differentiation 4
CDCD: controlled DCD, kontrollált keringésleállást követő donáció
CF: cisztás fibrózis
CIT: cold ischaemic time**,** hideg ischaemiás idő
CMV: cytomegalovírus
CNI: calcineurin inhibitor, kalcineurin-gátló
CNT: Centro Nazionale Trapianti (Olaszország)
CRC: colorectal cancer, colorectalis rák
CRLM: colorectal liver metastasis, colorectalis rák májmetasztázisa
CsA: ciklosporin
CT: komputertomográfia
CYP3A4: citokróm P450-3A4 enzim
DAA: direct acting antiviral, direkt ható antivirális szer
DBD: donation after brain death, agyhalál utáni donáció
DCD: donation after circulatory death, keringésleállást követő donáció
DEXA: dual-energy X-ray absorptiometry
DGF: delayed graft function, elhúzódó graftműködés
DNS: dezoxiribonukleinsav
DRI: donor risk index, donor kockázati index
DSA: donor-specifikus humán leukocita antigén alloantitest
EASL: European Association for the Study of the Liver
EBV: Epstein-Barr vírus
ECD: kiterjesztett kritériumú donor, extended criteria donor
EC-MPS: mikofenolát-nátrium enteroszolvens forma
eGFR: estimated Glomerulus Filtration Rate, becsült glomeruláris filtrációs ráta
ELAS: Eurotransplant Liver Allocation System
ELITA: European Liver and Intestine Transplant Association
ELTR: European Liver Transplant Registry, Európai Májtranszplantációs Regiszter
ERCP: endoszkópos retrográd kolangiopankreatográfia
ESLD: end-stage liver disease, végstádiumú májbetegség
ESRD: end stage renal disease, végstádiumú veselégtelenség
ET: Eurotransplant
EVR: everolimusz
FAP: familiáris amiloid polineuropátia
FDA: Food and Drug Administration, az Egyesült Államok Gyógyszer- és Élelmiszerügyi Hivatala
HAART: highly active antiretroviral therapy, nagy aktivitású antiretrovirális terápia
HAT: hepatic artery thrombosis, arteria hepatica trombózis
HAV: hepatitis A vírus
HBcAb/anti-HBc: hepatitis B core antitest
HBeAg: hepatitis B e antigén
HBIG: hepatitis B immunglobulin

HBsAg: hepatitis B surface antigén fehérje
HBV: hepatitis B vírus
HCC: hepatocelluláris carcinoma
HCV: hepatitis C vírus
HDV: hepatitis D vírus
HEHE: hepatikus epitheloid haemangioendothelioma
HEV: hepatitis E vírus
HH: hereditary hemochromatosis, örökletes hemokromatózis
HHV-8: humán herpes vírus 8
HIV: humán immundeficiencia-vírus
HMG-CoA-reduktáz: 3-hidroxi-3-metil-glutaril-koenzim-A-reduktáz
HPS: hepatopulmonális szindróma
HRS: hepatorenális szindróma
HSV-1: herpes simplex vírus 1
HSV-2: herpes simplex vírus 2
HTA: Health Technology Assessment
HU: High Urgency, magasfokú sürgősség
HVPG: hepatic venous pressure gradient, hepaticus vénás nyomásgrádiens
IBD: inflammatory bowel disease, gyulladásos bélbetegség
IC: ischaemiás cholangiopathia
ICU: intensive care unit, intenzív terápiás egység
IFN: interferon
IgG: Immunglobulin G
IgM: Immunglobulin M
IIEF: International Index Erectile Function score
IL: interleukin
IMPDH: inozin-monofoszfát-dehidrogenáz
INR: international normalized ratio
IQ: intelligence quotient, intelligenciahányados
ITBL: ischaemic-type biliary lesion, ischaemiás típusú epeúti károsodás
KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes
LDLT: living donor liver transplantation, élődonoros májátültetés
MARS: Molecular Adsorbent Recirculating System
MDRD6: Modification of Diet in Renal Disease 6
MELD: Model of End-stage Liver Disease
MMF: mikofenolát-mofetil
MPA: mikofenolsav
MPAP: mean pulmonary arterial pressure, arteria pulmonalis átlagnyomás
MRCP: mágneses rezonancia kolangiopankreatográfiával
mTOR: mammalian target of rapamycin, a rapamicin emlősökben található receptora
NAAT-teszt: nucleic acid amplification test, RNS-teszt
NAFLD: Non-alcoholic fatty liver disease, nem alkoholos zsíros májbetegség
NASH: Non-alcoholic steatohepatitis, nem alkoholos szteatohepatitisz
NET: neuroendocrine tumor, neuroendokrin daganat
NHSBT: National Health Service Blood & Transplant (Egyesült Királyság)
NMR: mágneses magrezonancia spektroszkópia
NUCs: nucleot(s)ide analogues, nukleotid/nucleosid-analógok
ONT: Organización Nacional de Trasplantes (Spanyolország)
OPO: organ procurement organisation, szervdonációs szervezet
OPTN: American Organ Procurement and Transplantation Network
OTC: over the counter, vény nélkül kapható
PBC: primary biliary cholangitis, primer biliáris kolangitisz
PCR: polymerase chain reaction, polimeráz-láncreakció
PegIFN: peginterferon, Pegilált interferon

PE: pulmonális embólia
PEM: protein energy malnutrition, fehérje-energia alultápláltság
PET: pozitron emissziós tomográfia
PH1: primary hyperoxaluria type 1, 1-es típusú elsődleges hiperoxaluria
PNF: primary non-function, elsődleges funkcióhiány
PPHTN: portopulmonális hipertónia
PSC: primary sclerosing cholangitis, primer szklerotizáló kolangitisz
PTD: perkután transzhepatikus drén
PTLD: post-transplant lymphoproliferative disease, posztttranszplantációs limfoproliferatív betegség,
PVT: vena portae trombózis
QoL: quality of life, életminőség
RBV: ribavirin
RCT: randomizált kontrollált vizsgálat
RFA: radiofrekvenciás abláció
RNS: ribonukleinsav
SAE: serious adverse event, súlyos mellékhatás
SOFT- score: Survival Outcomes Following Liver Transplant Score
SRL: szirolimusz
SRTR: Scientific Registry of Transplant Recipients
SVR: sustained virologic response, tartós vírusválasz
SVR12: SVR 12 héttel a vizsgált gyógyszer utolsó tervezett adagja után
SVR24: SVR 24 héttel a vizsgált gyógyszer utolsó tervezett adagja után
Tac: takrolimusz
TACE: transzarteriális kemoembolizáció
TE: tranziens elasztográfia
TIPS: transjugular intrahepatic portosystemic shunt, transzjuguláris intrahepatikus portoszisztémás sönt
TMP-SMX: trimetoprim-szulfometoxazol
TTR: transthyretin
UCSF kritériumok: University of California San Francisco kritériumok
UDCA: ursodeoxykólsav
UDCD: uncontrolled DCD, nem kontrollált keringésleállást követő donáció
UNOS: United Network for Organ Sharing
USA CDC: USA Centers for Disease Control and Prevention, az Egyesült Államok Nemzeti Népegészségügyi Központja
VCI: vena cava inferior
VDRL: Venereal Diseases Research Laboratory, nemi betegségek vizsgálata
VZV: varicella zoster vírus
WIT: warm ischaemic time, meleg ischaemiás idő
WLST: withdrawal of life support therapy, szupportív kezelés leállítása
WNV: West Nile vírus

3. Bizonyítékok szintje

Az egészségügyi szakmai irányelvben alkalmazott evidenciák és ajánlások osztályozása során a „Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation" (GRADE) rendszer lett alapul véve [1].

Magas minőségű	Nem valószínű, hogy további kutatási eredmények változtatni fognak a bizonyíték megbízhatóságán.
Közepes minőségű	Valószínű, hogy további kutatási eredmények változtatni fognak a bizonyíték megbízhatóságán, a bizonyíték meg is változhat a jövőben.

Alacsony minőségű	Nagyon valószínű, további kutatási eredmények változtatni fognak a bizonyíték megbízhatóságán, a bizonyíték meg is változhat a jövőben.
Nagyon alacsony minőségű	A bizonyíték elégtelen ahhoz, hogy annak alapján következtetést lehessen levonni.

4. Ajánlások rangsorolása

Az ajánlások, és azok erőssége az „European Association for the Study of the Liver: Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation" módszerét követik [520]. Az ajánlások erőssége a bizonyítékok minőségét tükrözi. A GRADE rendszer meghatározott alapelvei szerint a rendszer kétféle osztályt ajánl: **erős (1)** vagy **gyenge (2)**. Az irányelv tehát a bizonyítékok minőségét mérlegeli: minél magasabb a bizonyítékok minősége, annál inkább indokolt az erős ajánlás; minél nagyobb a variabilitás az értékekben és a preferenciákban, illetve nagyobb a bizonytalanság, annál inkább indokolt a gyenge ajánlás.

Ajánlás erőssége (Grade)	
I	randomizált, kontrollált vizsgálatok
II-1	randomizáció nélküli kontrollált vizsgálatok
II-2	kohorsz- vagy eset-kontroll analízis
II-3	többváltozós analízis, kontrollal nem rendelkező vizsgálatok
III	szakértői vélemény, leíró epidemiológia

V. BEVEZETÉS

1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indokolása

Európában az első humán májátültetést Sir Roy Calne végezte Cambridge-ben 1968-ban [2], mindössze egy évvel az Egyesült Államokban Thomas Starzl által végzett első sikeres humán májtranszplantációt követően [3]. Azóta a májátültetés gyorsan fejlődött és a különböző etiológiájú akut és krónikus májelégtelenség standard kezelési módjává vált. A túlélési arány szignifikánsan javult az elmúlt 25 évben, az egy- és tízéves túlélési arány elérte a 96%, illetve 71%-ot [4].

Magyarországon Szécsény Andor végezte el az első technikailag sikeres májátültetést 1983-ban Budapesten, azonban a korlátozott immunszuppresszív terápiás lehetőségek birtokában a beteg túlélése csupán 3 hónap volt. 1995-ben indult el Magyarországon a Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinikáján a májtranszplantációs program Perner Ferenc vezetésével. Ettől kezdve folyamatosan nőtt a májátültetések száma, 2014-től az aktivitás a kétszeresére emelkedett. Ezt követően az Eurotransplant-centrumok (ET) között már az elsők között szerepel a Semmelweis Egyetem évi 75–89 májátültetéssel.

A májtranszplantáció sikeréhez számos előrelépés járult hozzá, úgymint az új immunszuppresszív gyógyszerek és prezervációs oldatok alkalmazása, a sebészeti technikák fejlődése és a transzplantációt követő szövődmények korai felismerése és kezelése [5]. A májtranszplantáció indikációs köre bővült, így a drámai szervhiány ellenére egyre nagyobb az igény az átültethető májgraftokra. Ezért az egyik fő, állandó kihívás a donorszervek számának növelése a várólistán történő halálozás arányának csökkentése érdekében [6]. Másrészt a májátültetésben részesült betegek hosszabb ideig élnek a műtét után és a klinikusok számára az immunszuppresszív terápia közvetlen és közvetett mellékhatásai mellett is a jó hosszú távú eredmények elérése jelenti a legfőbb feladatot. Ehhez a munkához elengedhetetlen egy korszerű, átfogó, hepato-transzplantológiával foglalkozó irányelv megléte.

A SARS-CoV-2-pandemia 2020-tól jelentős változásokat okozott a mindennapi betegellátásban, amelyek érintették a szervdonációs és szervtranszplantációs aktivitást is. A járvány azonnali hatásaként súlyosan csökkent mind az élődonoros, mind az elhunytból történő donációk és transzplantációk száma világszerte. Az Országos Vérellátó Szolgálat Transzplantációs Igazgatósága és az Egészségügyi Szakmai Kollégium Transzplantáció Tagozat által az új típusú koronavírussal kapcsolatban először 2020 márciusában kiadott szervdonációs eljárásrend célja a szervdonációs folyamat minőségének és biztonságának megőrzése mind a recipiensek, mind az egészségügyi dolgozók védelme érdekében. Világszerte új kihívást jelentett egy korábban ismeretlen kórokozó járványos terjedése mellett a donoreredetű fertőzésnek, továbbá a transzplantációs ellátás során is a recipiensek fertőzésének

megelőzése. Ez különös jelentőséggel bír egy immunszuppresszív terápiában részesülő, sérülékeny betegcsoport esetén. Az eljárásrend folyamatos aktualizálásával követtük a nemzetközi ajánlásokat, és alkalmazkodtunk a járvány terjedéséhez. A hazai szabályozás bevezetése és annak szigorú alkalmazása eredményesnek bizonyult, donoreredetű átvitel eziádig nem történt hazánkban. A 2020-ban jelentett elhunyt potenciális szervdonorok között 7 esetben (4,43%) hiúsult meg a donáció koronavírus fertőzés, vagy annak kockázata miatt. 2021-ben már 13 hasonló esetet regisztráltunk, mely a meghiúsult esetek 8,61%-áért felelős. A SARS-CoV-2 donorszerv-eredetű átvitelének elkerülése érdekében a potenciális donorok szűrése korán megkezdődött az Eurotransplant (ET) egész területén, így Magyarországon is. A világjárvány kezdetén, első lépésben az élődonoros veseátültetési programok átmeneti felfüggesztése történt meg. Életminőséget javító szervátültetéseket alapos mérlegelés mellett, maximális óvatossággal végeztek, de az életmentő szervtranszplantációk (szív, tüdő, máj) folytatódtak, mindemellett a donorok és a recipiensek szűrése is megkezdődött. A fő akadályt azonban nem a betegbiztonsági kérdések jelentették. Az igazolt fertőzött COVID-19 és ennek következtében kórházi ellátást igénylő betegek számának növekedése miatt az intenzív ellátási területek a COVID-19-betegek kezelésére összpontosítottak világszerte, ennek érdekében az erőforrások átszervezésére volt szükség. Ebben a helyzetben egyre nehezebbé vált a potenciális donorok felismerése, jelentése, gondozása, a komplex szervezeti struktúra fenntartása, különösen azért, mert mind a potenciális szervdonorok, mind a transzplantáción átesett betegek ugyanazon egészségügyi erőforrásokra (intenzív betegellátó kapacitás) vannak utalva, mint a legsúlyosabb állapotú COVID-19-fertőzöttek. A járvány utáni időszak egyik legnagyobb kihívása a szervdonációs programok visszaállítása a szervdonációs potenciál által adott lehetőséghez mérten. Addig is lehetőleg minden agyhalott szerveit ki kell menteni, ha van kapacitás, és nincs átvihető fertőzés, továbbá minden felajánlott donorszervet egyedileg kell értékelni, de transzplantálni kell, ha az átültetés feltételei adottak, hiszen a rendelkezésre álló szervek száma az igényekhez képest szerény. A betegeket el kell juttatni a várólistáig, és utána szervátültetéssel kell „megmenteni" őket a várólistáról, hiszen nem csak a szervelégtelenség okán rosszabbak az életkilátásaik, hanem azért is, mert a várólistán potenciálisan nagyobb a COVID-19 fertőzés okozta mortalitásuk. A kiesett szerv működése miatt eleve fokozott rizikócsoportba esnek a szervre váró betegek, és az életmentő jellegű transzplantációknál már nem is kérdés, hogy a járvány alatt is folytatni kell a transzplantációt.

2020–2021-ben mind a donorjelentések, mind pedig a megvalósult transzplantációk száma messze elmarad az elmúlt 10 évhez képest, 2014-ben volt a legmagasabb az aktivitás, 203 donációval és 489 transzplantációval (ebből 75 májátültetés), de minden évben bőven 150 feletti volt a donációk száma és a megelőző 6 évben 400 feletti a transzplantációk száma. Így a májátültetések száma is jelentősen csökkent az utóbbi évekhez képest (2011-től átlagosan 80), 2020-ban 50 (5,11 pmp) (magyar donorból 69 (7,06 pmp) máj került eltávolításra transzplantációs céllal, amelyek közül 42 máj beültetése magyar recipiens részére történt, ezen felül további 8 májat kaptunk az Eurotransplant-on keresztül), 2021-ben pedig 59 (6,03 pmp) májátültetés történt Magyarországon; ez kb. 30%-os csökkenést jelent (1. ábra).

A Nemzeti Szervdonációs és Transzplantációs Utánkövetési Regiszter Recipiens utánkövetési modulja szerint a 2015–2020 időintervallumban végzett szervátültetések 1, 3, 6 és 12 hónapos betegtúlélési eredményei az összesített országos adatok tekintetében a májátültetés esetén 98%, 94,0%, 92,5% és 91,2% volt. Májátültetés után a vezető halálok a korai és késői időszakban a szepszis (~1,5-3,5%) és az ezzel együtt járó sokszervi elégtelenség volt. A beültetett graftok élettartamáról leginkább a működő grafttal történt haláleseteket figyelembe nem vevő halálesettel cenzorált grafttúlélés ad reális információt. Az összesített országos adatok tekintetében a halálesettel cenzorált grafttúlélés májátültetés esetén 98,0%, 97,8%, 97,1% és 96,1% volt, a korai okok a graft elsődleges működésképtelensége (PNF = primary non-function) (~0,6%) és a graft trombózisa (általában arteria hepatica trombózis = HAT) (~0,7%) voltak, melyek retranszplantációt tettek szükségessé, később pedig inkább az alapbetegség rekurrenciája (~0,3%). Magyarországon a 2015–2020 időszak során elért beteg- és grafttúlélési eredmények az adatok tükrében megfelelnek az európai és nemzetközi eredményeknek.

1. ábra: Májátültetések száma Magyarországon 1995–2020. (forrás: http://www.ovsz.hu./szervdonacio)

2020-ban a májtranszplantációs várólistára kerülés két leggyakoribb oka a primer sclerotizáló cholangitis (24 esetben, 27,5%), illetve az alkoholos cirrósis (13 esetben, 14,9%) és az autoimmun cirrózis (11 esetben, 12,6%) volt. Ha visszatekintünk az elmúlt évekre, a legmagasabb várólista-halálozási szám 2017-ben figyelhető meg, amikor kevesebb transzplantáció történt, sajnos 2020-ban is hasonlóan alakultak az adatok és ez a tendencia 2021-ben is folytatódott. A májtranszplantációs aktivitásra is kiható, pandémia okozta donorszámcsökkenés miatt is igen fontos egy aktualizált szakmai irányelv létrejötte.

2. Felhasználói célcsoport

Alapvető célcsoport a hatókörben részletezett szakmák orvosai. Az egészségügyi szakmai irányelv igyekszik a napi gyakorlatukhoz a legújabb bizonyítékokra épülő ajánlásokat tenni. További célja, hogy a döntéshozók, ellátásszervezők részére áttekinthető irányvonalat mutasson, amely a szolgáltatások tervezéséhez a legújabb bizonyítékokra épülő támpontot adja. Javasolható minden betegnek és hozzátartozóiknak, betegképviseletek és civil szervezetek számára, akik az irányelv elovasásával összefoglaló szakmai tájékoztatást kapnak a hazai ellátás lépéseiről.

3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel

Az egészségügyi szakmai irányelv előzménye

Jelen fejlesztés az alábbi, lejárt érvényességi idejű szakmai irányelvek témáját dolgozza fel.

Azonosító szám:	–
Cím:	Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve a máj-, illetve máj-vese allokáció szabályairól
Érvényesség:	2013. 12. 31.
Megjelenés adatai:	Egészségügyi Közlöny 2008; LVIII. évf. 3. szám (2008. 02. 21.) 1544. old.
Elérhetőség:	https://kollegium.aeek.hu, http://www.kozlonyok.hu/kozlonyok/index.php?m=0&p=kozltart&ev=2008&szam=3&k=6

Azonosító szám:	–
Cím:	Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve a májátültetés indikációjának szakmai szabályairól
Érvényesség:	2013. 12. 31.
Megjelenés adatai:	Egészségügyi Közlöny 2008; LVIII. évf. 3. szám (2008. 02. 21.) 1545–1546. old.
Elérhetőség:	https://kollegium.aeek.hu,

Kapcsolat külföldi szakmai irányelvekkel:
Jelen irányelvfejlesztés részben az alábbi külföldi hivatalos szakmai irányelv adaptációjával készült:

PMID:	26597456
Szerzők:	Coordinator: Patrizia Burra; Panel members: Andrew Burroughs, Ivo Graziadei, Jacques Pirenne, Juan Carlos Valdecasas, Paolo Muiesan, Didier Samuel, Xavier Forns.
Tudományos szervezet:	European Association for the Study of the Liver. EASL Office, 7 Rue Daubin, CH 1203 Geneva, Switzerland. E-mail address: easloffice@easloffice.eu
Cím:	EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation.
Megjelenés adatai:	J Hepatol. 2016 Feb;64(2):433-485.
Elérhetőség:	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827815006777?via%3Dihub DOI: 10.1016/j.jhep.2015.10.006

Kapcsolat hazai egészségügyi szakmai irányelvekkel:
Jelen irányelv nem áll kapcsolatban más hazai egészségügyi szakmai irányelvvel.

VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE

A májtranszplantáció recipiensjelöltjének kiválasztása

A májtranszplantáció indikációi

Májátültetés jöhet szóba minden olyan végstádiumú májelégtelenségben szenvedő betegnél, akinél a májátültetés hosszabb várható élettartamot biztosítana, mint a máj alapbetegsége, vagy akinél az elviselhetetlen életminőséget (QoL) a transzplantáció javítaná. Azokat a betegeket kell kiválasztani, akiknél májátültetés nélkül a várható egy éves túlélés 90%-nál alacsonyabb, illetve akiknél a májbetegség okozta életminőség elfogadhatatlan. A májátültetés elbírálásához részletes orvosi kivizsgálásra van szükség.

Májátültetés indokolt krónikus végstádiumú májbetegségben, májat vagy ez által egyéb szervet érintő anyagcsere betegségben, hepatocelluláris carcinoma (HCC) korai stádiumában, epithelioid haemangioendothelioma, továbbá neuroendokrin tumorok máj metasztázisainak válogatott (meghatározott) eseteiben és akut májelégtelenségben. A leggyakoribb májtranszplantációs indikáció felnőtteknél a májcirrózis. A májműködés dekompenzálódása, illetve a cirrózis szövődményeinek kialakulása – mint nyelőcső visszérvérzés, ascites, hepatorenális szindróma, enkefalopátia, hepatopulmonalis szindróma, portopulmonalis hypertensio, továbbá elviselhetetlen bőrviszketés – esetén a beteget referálni kell a májtranszplantációs centrumnak.

Az akut májelégtelenség viszont sürgős májtranszplantációs indikációt jelent [7]. Vírusok (különösen a hepatitis-vírus A és B), gyógyszerek (paracetamol) és toxinok az akut májelégtelenség leggyakoribb okai, országonként változó arányokkal. A szeronegatív hepatitisz a leggyakoribb májtranszplantációs indikáció akut májelégtelenségben az Egyesült Királyságban [8]. A prognózist lényegében a neurológiai állapot határozza meg, de nagymértékben befolyásolja a többi szerv érintettsége is, mint a tüdő és a szív. A májátültetés forradalmasította az akut májelégtelenség kimenetelét a túlélés 10-20%-os (összes ok együttesen) szintjének egyéves 75-80%-os és 5 éves 70%-os szintre emelésével.

Akutan krónikus (acute-on-chronic) májelégtelenségben (ACLF) az Egészségügyi Szakmai Kollégium Gasztroenterológia és Hepatológia Tagozata – amennyiben erre vonatkozóan egyértelmű szabályok állapíthatók meg – szelektált ACLF esetekben is mérlegelhetőnek tartja a májátültetést.

Az elmúlt években a májtranszplantációs indikációk kiterjesztése figyelhető meg (a HCVokozta transzplantációk száma csökken a hatékony kezelés miatt), de ezzel szemben a transzplantációs szakma jelenleg is donorhiánnyal küzd világszerte. Valójában a korlátozott számban rendelkezésre álló szervek és a szervátültetés iránti növekvő kereslet hosszabb várakozási időt – és így a várólistán magasabb morbiditási és mortalitási arányt eredményez a potenciális recipiensek között. Ez fokozott nyomást gyakorol a szervallokációs programokra. Mivel a transzplantáció sikeres kimenetelének alapja az optimális betegkiválasztás és időzítés, a kérdés, hogy mely betegek kerüljenek listára és mikor kerüljön sor a cirrotikus betegek májtranszplantációjára, nagy jelentősséggel bír, ugyanakkor számottevő vita tárgyát is képezi.

Osztályozás és prognosztikai tényezők végstádiumú májbetegségben

A májátültetés időzítése kiemelt fontosságú, mivel a végstádiumú májelégtelen betegeknek azelőtt kell átesniük a májtranszplantáción, mielőtt az életet veszélyeztető szisztémás szövődmények kialakulnak. De nem lehet túl korán sem elvégezni a transzplantációt, tekintettel a műtét kockázatára és az élethosszig tartó immunszuppressziós kezelés hátrányaira.

A várólistán a prioritást a várakozási idő és a májbetegség súlyossága határozza meg. A betegek prioritásának meghatározásához a Child-Pugh-Turcotte klasszifikációt, majd 2002-től az objektív méréseken – mint kreatinin, bilirubin és INR – alapuló MELD (Model of End-stage Liver Disease) pontozásos rendszert használják (2. ábra) [9]. A MELD-et a gastrointestinalis vérzés miatt TIPS-beültetésen átesett betegek rövid távú prognózisának meghatározása céljából fejlesztették ki [10], majd pedig a végstádiumú májbetegségben szenvedő betegek 3 hónapos mortalitásának megjósolására ajánlották.

2. ábra: MELD formula

MELD pont =	**0,957 x loge (szérum kreatinin mg/dL) +** **0,378 x loge (széum bilirubin mg/dL) +** **1,120 x loge (INR) +** **0,643**

Megjegyzések:
Ha a beteg az utolsó 7 napban 2x dializálták, akkor a szérum kreatinin érték 4,0 kell, hogy legyen.
Minden 1 alatti értéket 1,0-nek kell tekinteni, megelőzendő a 0 alatti pontértéket.

Azoknál a betegeknél, akiknél a MELD ≤ 14, az egyéves túlélés alacsonyabb volt májtranszplantációval, mint anélkül [11]. Következésképpen MELD ≥ 15 esetén ajánlott a végstádiumú májbetegek listára helyezése, de ennél alacsonyabb MELD pontszám melletti listára helyezés is elfogadott [514]. Klinikai vizsgálat igazolta, hogy hosszabb várakozás esetén az alacsony (6–9) MELD pontszám is szignifikáns prediktora volt a várólista halálozásnak [515]. Ez érthető, ha figyelembe vesszük, hogy a MELD a transzplantáció nélküli mortalitás kockázatába nem számítja bele a parenchymás dekompenzáció következményeként jelentkező enkefalopátiát, továbbá a portalis hypertensio szövődményeit (ascites, nyelőcső varix vérzés). A várólistára helyezés szempontjából fontos a hosszabb távú prognózis figyelembevétele is, ezért irányadó lehet a D'Amico és munkatársai által kidolgozott cirrózis stádium beosztás [516]. A várólistán a beteg sorrend meghatározásra viszont jól alkalmazható a MELD pontszámítás, azonban a MELD nem ad előrejelzést a májtranszplantációt követő mortalitás tekintetében, kivéve a nagyon magas, 35 feletti MELD pontszámokkal rendelkező betegek esetében [12].

A nagyon súlyos állapotú betegeknél (MELD > 30) az átültetés utáni magasabb mortalitás és morbiditás kockázatával számolni kell.

Számos MELD kivétel (exceptional MELD) van, mint a cirrózis pulmonális szövődményei, a hepatikus enkefalopátia, amiloidózis, elsődleges hiperoxaluria stb. (1. táblázat) Ezekben az esetekben további prioritási pontokat kaphat a beteg [13].

Magyarországon erre vonatkozóan jelenleg az Eurotransplant szabályrendszere az irányadó [161].

1. táblázat: MELD pontszám kivételek (exceptional MELD). (Lásd Eurotransplant Manual [161])

Májcirrózis manifesztációi
Refrakter ascites
Rekurrens gasztrointesztinális vérzés
Rekurrens enkefalopátia vagy krónikus enkefalopátia
Hepatopulmonális szindróma (HPS)
Portopulmonális hipertónia (PPHTN)
Hepatorenális szindróma (HRS)
Gyógyszeres kezelésre rezisztens, makacs pruritus
Különböző májbetegségek
Budd-Chiari szindróma
Familiáris amiloid polineuropátia (FAP)
Cisztás fibrózis (CF)
Herediter hemorrágiás teleangiektázia
Policisztás májbetegség
Primer hiperoxaluria (PH1)
Rekurrens cholangitis
Ritka metabolikus betegségek
Malignus daganat
Cholangiocellularis carcinoma (CCC)
Hepatocellularis carcinoma (HCC)
Ritka májdaganatok
Egyéb

A szérum-nátrium (MELD-Na), a szérum-nátrium és az életkor (integrált MELD) pontszámokat a MELD prediktív értékének javítására ajánlják [14]. A Delta MELD (Δ MELD), vagyis a MELD időbeli változása, szintén jobb előrejelzője a mortalitásnak [15, 16].

A MELD másik kivétele a HCC. A várólista időfüggő pontjai hozzáadhatók a laboratóriumi MELD-hez, hogy elsőbbséget kapjanak a HCC-s betegek. További pontokat lehet adni a daganat típusától függően (méret, több góc, AFP-szint, várakozási idő, „downstaging" eljárásokra adott válasz).

A legtöbb Európai országban a MELD pontszám az allokáció alapja. Azonban az allokációra vonatkozó végső döntést a MELD mellett több egyéb paraméter határozza meg, beleértve a donorral való egyezést (vércsoport, méret stb.), illetve lokoregionális prioritásokat is. Ez alól kivételt képeznek azok az országok (pl. Németország, Hollandia), ahol a „sickest first" elv alapján történik a recipiens kiválasztás.

Ajánlás1

Májcirrózis szövődményének előfordulása esetén májtranszplantációs kivizsgálás ajánlott. (Grade II-2)

Ajánlás2

A MELD pontszám alkalmas a rövid távú mortalitási kockázat megítélésére, ezért alkalmazni kell a transzplantációt megelőzően. (Grade II-1)

Ajánlás3

A MELD objektív laboratóriumi vizsgálatokon alapszik és használni kell a szervallokációs folyamatban. (Grade II-1)

Ajánlás4

Mivel a MELD pontozás korlátozott, azokat a májtranszplantációt igénylő betegeket is számba kell venni, akiknél a májbetegség súlyosságát nem tükrözi a MELD. Ezen betegek számára a különböző prioritást szakértőknek (várólista bizottság) kell elbírálni. (Grade II-3)

Ajánlás5

A HCC egy speciális MELD kivétel, amely extra pontokat igényel a májátültetéshez való hozzáféréshez. Ezeket a pontokat standardizálni kell minden országban, figyelembe véve a daganat méretét, számát, az AFP szintjét, és a „downstaging" terápia utáni rekurrenciát. (Grade II-1)

A májcirrózisos beteg kezelése (HCC nélkül)

A várólistán lévő beteg kezelésének célja nem csak a beteg életben tartása és minél jobb állapot elérése a műtétig, hanem a hosszú távú immunszuppresszív kezelés kontraindikációinak felszámolása is. A májtranszplantáció ellenjavallatai dinamikusak, idővel változnak és eltérőek lehetnek a májtranszplantációs központok között is, a helyi tapasztalattól, szakvéleménytől függően. A májrecipiensek értékelése és kiválasztása minden társbetegséget figyelembe vevő több szakértő együttműködését követeli meg. A haszon és kockázat elvét számba véve a végső döntést minden centrumban egy multidiszciplináris, többek között transzplantációs hepatológust, transzplantációs sebészt, aneszteziológust, radiológust stb. magában foglaló várólista bizottságnak kell meghoznia.

Hepatitis B vírus (HBV) okozta májbetegség

A dekompenzált HBV-cirrózis transzplantációs indikációja valószínűleg a HBV oltásnak és a hatékony vírusellenes kezelésnek köszönhetően csökken. A transzplantációs kritérium hasonló, mint egyéb más eredetű cirrózis esetében. Ezen túlmenően fontos ismerni a beteg pontos HBV státuszát, különösen a HBV replikáció tekintetében. Cirrózis bármely stádiuma HBV-DNS-pozitivitás esetén a vírustitertől és a GPT/ALT értéktől függetlenül a lehető leghamarabb kezelendő entecavirrel vagy tenofovirrel. Dekompenzált cirrózis HBsAg-pozitivitás esetén HBV-DNS-titertől függetlenül (negativitás esetén is!) kezelendő. [17]. A nukleotid/nukleozid-analógokkal (NUCs) való antivirális kezelésnek két célkitűzése van: 1. a májfunkció javítása; és 2. a transzplantáció utáni HBV rekurrencia kockázatának csökkentése, mivel a vírusreplikáció szintje a transzplantáció idejében korrelál a HBV rekurrencia kockázatával. A transzplantáció időpontjában pozitív HBV DNS úgy tűnik, hogy a HBV rekurrencia miatt befolyásolja a halálozási rátát HBV/HCC-s betegekben [18].

Mivel az interferon (IFN) ellenjavallt a dekompenzált cirrózisban, ezeknél a betegeknél a NUCs-kezelés javasolt. A tenofovir vagy az entecavir jelenleg az elsővonalbeli választható gyógyszer krónikus hepatitis B kezelésében, amelyek hatékonysága és a rezisztencia elleni védelme nagy [17]. Ezeknek a gyógyszereknek az előrehaladott májbetegség különböző formáiban történt vizsgálata hatékony HBV DNS szint csökkentést és jó biztonsági profilt igazolt [20-22]. Laktátacidózisról számoltak be néhány 20 MELD alatti betegnél, különösen, ha entecavirrel kezelték [23]. Ezeknek a betegeknek klinikai és laboratóriumi utánkövetése indokolt. Fontos megjegyezni, hogy alacsony kreatinin clearance (< 50 ml/min) esetén a NUCs dózisát ahhoz igazítva korrigálni kell. Fontos továbbá, hogy a kezelést elkezdő betegek mintegy egyharmadában javulás várható a májfunkcióban, amely egyes esetekben várólistáról történő lekerülést eredményezhet [19, 24].

A súlyos HBV-reaktiváció eseteit különös figyelemmel kell kezelni: a NUCs kezelés sürgős. Az esetek 25%-ában a hatékony antivirális kezelés ellenére a májfunkció romlása és halál léphet fel a kezelés első 6 hónapjában. Nincs specifikus prognosztikai tényező arra vonatkozóan, hogy mely beteg fog meggyógyulni vagy meghalni májátültetés nélkül.

HBV fertőzötteknél hepatitis D (HDV) jelenlétét ki kell vizsgálni. HBV/HDV koinfekció fennállásakor a HBV replikáció gátolható, de a HDV replikáció nem kezelhető a dekompenzált fázisban. A HDV replikáció nem jelent transzplantációs kontraindikációt, mivel a poszttranszplantációs HBV profilaxis megakadályozza a graft tünetekkel járó HDV reinfekcióját [26].

Ajánlás6

Magas genetikai barrierű NUCs (entecavir és tenofovir) az első választandó kezelés HBV infekció okozta dekompenzált cirrózisban, mert kimutathatató HBV DNS mentességet képes elérni, valamint javítja a májfunkciót – a májtranszplantáció elkerülésének lehetőségével. (Grade II-2)

Ajánlás7

A súlyos HBV reaktiváció azonnali NUCs kezelést igényel. (Grade I)

Ajánlás8
Mivel a májelégtelenség progresszív kialakulásának nincsenek prediktív faktorai HBV infekció esetén, a betegeknek májtranszplantációs kivizsgáláson javasolt átesniük az antivirális kezelés mellett. (Grade III)

Ajánlás9
Vírusreplikáció, HCC, hepatitis B immunglobulin monoprofilaxis (vs. kombinált profilaxis) a poszttranszplantációs HBV rekurrencia kockázati tényezői, ezért ezeket figyelmebe kell venni. (Grade II-2)

Ajánlás10
A HBV okozta fulmináns vagy súlyos hepatitisben szenvedő betegeknél hatékony lehet a NUCs kezelés. Entecavir vagy tenofovir használandó ezeknél a betegeknél. (Grade II-3)

Ajánlás11
HBV/HDV kettős fertőzés lehetőségét ki kell vizsgálni (először anti-HDV, majd pozitivitás esetén lehetőleg HDV PCR vizsgálattal). A HDV replikáció nem kontraindikálja a májtranszplantációt. (Grade II-1)

Hepatitis C vírus (HCV) okozta májbetegség
A HCV infekció talaján kialakult dekompenzált májcirrózis gyakran társul perzisztáló HCV replikációval és emelkedett alanin-aminotranszferáz szinttel. Az IFN-alapú terápiák használata szuboptimálisnak bizonyult, különösen a biztonság és a tolerancia tekintetében [27], használata ma már nem indokolt [28]. Az első generációs DAA-kat (direct acting antiviral, direkt ható antivirális szer) 2011-ben vezették be, genotípus-specifikusak voltak [29]. Ezeknek is jelentős mellékhatásaik voltak, és egyidejű IFN-terápiát is igényeltek. A 2014-ben a második generációs DAA-k már IFN-mentes antivirális kezelések voltak és megváltoztatták a kezelési stratégiát [30]. Ezek rendkívül magas gyógyulási arányt (> 90%) biztosítanak jelentős mellékhatások nélkül, szájon át adhatók és a legújabb készítmények valamennyi HCV-genotípusra hatásosak. Vannak olyan kombinációk, amelyek előrehaladott cirrózisban és portális hipertóniában szenvedő betegeknél is sikeresen alkalmazhatók [31-38].

2013 novemberében közölték az első biztonsági és hatékonysági adatokat egy májvárólistán lévő kompenzált cirrózisban és HCC-ben szenvedő betegeknél használt IFN-mentes kezelésről (sofosbuvir és RBV). Ebben a fázis II nyílt vizsgálatban 61 1-es vagy 4-es genotípussal fertőzött, várólistán lévő beteg kapott legfeljebb 48 hetes kezelést (medián időtartam 17 hét) [39]; 46 közülük májtranszplantáción esett át. A hatékonyságot 43 betegnél értékelték protokoll szerint (PP) (HCV RNS szint < 25 IU/ml a transzplantáció idejében). Közülük 30 (70%)-ban alakult ki a transzplantáció után tartós vírusválasz (SVR12), vagyis nem volt rekurrencia. A legjobb prediktív tényező a transzplantációt megelőző nem-detektálható HCV RNS időtartam volt (több mint 30 egymást követő nap). Ez a vizsgálat kimutatta, hogy egy néhány héttel a transzplantáció előtt beadott IFN-mentes készítmény megakadályozta a graft HCV fertőzését a legtöbb kezelt betegben. A készítmény esetében a biztonság és a tolerancia jó volt: a leggyakrabban jelentett mellékhatások enyhék voltak és csak egy betegnél kellett abbahagyni a kezelést RBV okozta vérszegénység miatt.

Más IFN-mentes kombinációkat használó, kompenzált és dekompenzált cirrózisban szenvedő (nem kifejezetten májvárólistán lévő) betegek körében végzett klinikai vizsgálatok és „real-life" kohorszok adatait is közölték. A sofosbuvir és a ledipasvir kombinációját RBV-nel 12 vagy 24 hétig adva vizsgálták 1-es és 4-es genotípusú kompenzált (Child-Pugh A) vagy dekompenzált (Child-Pugh B és C, 0-12 pont) cirrotikus betegeknél [30]. Ebben a vizsgálatban a Child-Pugh A betegeknél a SVR12 aránya meghaladta a 95%-ot, mind a naív, mind a már kezelt betegeknél, függetlenül a kezelés időtartamától. Dekompenzált cirrózisban az előzetes elemzés 85% feletti SVR12 arányt mutatott a Child-Pugh B és C betegeknél is, függetlenül a kezelés időtartamától. A kezelés utáni 4. héten a MELD 1-8 ponttal javult a dekompenzált cirrózisban szenvedő betegek kétharmadánál. A kombináció biztonsági profilja jó volt és a legtöbb súlyos mellékhatás – beleértve a halálos kimenetelt is - a vizsgált készítménytől független volt. A ritonavir-növelt paritaprevir, ombitasvir és dasabuvir – RBV kombináció hatékonysági és biztonságossági vizsgálata 1-es gentípussal fertőzöt kompenzált cirrotikus betegek esetében 95% körüli SVR12 arányt mutatott [37], valamivel alacsonyabb hatékonysággal (kb. 85-90%) azokban a betegekben, akiknél alacsonyabb volt a thrombocyta szám (< 100 000 sejt/ml) és az albumin szint (< 35 g/dl). Így ez a kombináció adható volt varólistán lévő betegeknek kompenzált cirrózis és HCC esetén. Ma már lehetőleg a RBV mentes kombinációk javasoltak.

A szérum HCV RNS clearance és a (SVR egyes dekompenzált májcirrózisban szenvedő betegeknél javuló májfunkcióval társul [30] (és néhány beteg lekerülhet a várólistáról). Nem tudjuk, milyen változók járulnak hozzá a májfunkció javulásához a vírus clearance után, és mi az a határ („túl előrehaladott májbetegség"), amely után javulás már nem lehetséges. Ez azért is fontos, mert hepatocelluláris karcinómában szenvedő betegeknél, akiknél a májtranszplantációs prioritást nem csak a májbetegség, hanem a daganat progressziójának kockázata is jelenti, az antivirális terápia javítaná a májfunkciót, de nem változtatná a tumor staging alapú prioritást.
HCV replikáció jelenléte a transzplantáció időpontjában nem kontraindikációja az műtétnek, de a transzplantáció után antivirális kezelésre van szükség, ami prioritást élvez [28].
A várólistán az antivirális kezelés elsődleges célja, hogy megakadályozza az beültetett máj HCV-fertőzését, ami gyakorlatilag elkerülhetetlen, akiknél kimutatható a HCV RNS a transzplantáció idején. A lehetséges második cél az, hogy javítsa a májfunkciót a HCV-mentes betegekben (ami, bizonyos esetekben elkerülhetővé teheti a májtranszplantációt).

Ajánlás12
A HCV-rekurrencia kockázatának csökkentése érdekében a májrecipiens-jelölteket antivirális kezelésben kell részesíteni a transzplantáció előtt. (Grade I)

Ajánlás13
Ajánlott a HCV-vírusmentesség elérése a transzplantáció előtt (Grade II) vagy a transzplantáció után. (Grade III)

Ajánlás14
A HCV infekció kezelése valamennyi fertőzött betegnél kombinált (IFN-mentes) direkt antivirális szerekkel végzendő, beleértve a májcirrózisos és dekompenzált májcirrózisos betegeket. (Grade I)

Ajánlás15
Azokat a HCV-cirrózisban szenvedő betegeket, akiket a májtranszplantáció előtt nem lehetett kezelni, utólag kell kezelni. (Grade III)

Magyarországon a HBV- és HCV-fertőzöttek kezelését 2006 óta gasztroenterológusok, infektológusok és trópusi betegségek specialistái, a kijelölt hepatológiai centrumokban végzik a konszenzuson alapuló szakmai irányelvek szerint, amelyeket évente frissítenek az új bizonyítékok, publikációk, nemzetközi ajánlások, a gyógyszerek jóváhagyott előíratai és a költség-haszon elemzés figyelembevételével. Ennek megfelelően kezelendők a recipiensek a transzplantáció előtt és után is. [17, 28]

Alkoholos májbetegség
Az alkoholos májbetegség (ALD) a nyugati országokban a májtranszplantáció egyik leggyakoribb indikációja [40]. Az alkoholos cirrózis miatt végzett májátültetés kedvező eredménnyel bír, hasonlóan más etiológiájú végstádiumú májbetegségekhez [41]. Számos transzplantációs központ orvosi és pszichiátriai kritériumokon alapuló értékelési folyamatot fejlesztett ki annak érdekében, hogy jobban lehessen kiválasztani azokat a betegeket, akiknél leginkább hasznos az eljárás. Az alkohol absztinencia legalább 12 hónapig szükséges annak érdekében, hogy elbírálható legyen a májtranszplantáció szükségessége és időzítése, valamint az alkoholizmus jobb kontrollját lehessen elérni. A visszaesés kockázata 15–40% között van, vizsgálattól és az alkoholizmus rekurrencia definíciójától függően. Az alkoholfogyasztás megismétlődésének kockázata a májátültetést követő betegkövetés időtartamával és az átültetés előtti absztinencia időtartamával tűnik összefüggőnek, ez azonban továbbra is ellentmondásos [42]. A 12 hónapos absztinencia szabály: *a)* a májfunkció jelentős javulását eredményezheti elkerülve az átültetés szükségességét; és *b)* az absztinencia ezen időszaka lehetőséget biztosít a beteg együttműködésének értékelésére. Ennek a szabálynak azonban vannak korlátai: *a)* az absztinencia transzplantációt megelőző időtartamát nem találták a visszaesés kockázatának számos vizsgálatban; *b)* a májfunkció javulása főként az absztinencia első három hónapjában következett be; *c)* ezen időszak alatt néhány beteg a visszaesés veszélye nélkül halhat meg; *d)* több szerző úgy véli, hogy a visszaesés kockázata jobban összefügg a pszichoszociális tényezőkkel, mint az absztinencia időtartamával és e tényezőket az átültetés előtt fel lehet deríteni. Ezért több csoport szorgalmazta a 6 hónapos absztinencia szabály megszüntetését [43]. Elfogadott, hogy a kérdésben egy adott ország és/vagy egy transzplantációs centrum hoz döntést [517, 518]. Az akut alkoholos hepatitist (AAH) a májátültetés abszolút kontraindikációjának tartották azon az alapon, hogy a betegek ezekben az esetekben

a közelmúltban fogyasztottak alkoholt, és hogy egy absztinencia időszak lehetővé teszi a májfunkció regenerálódását és a gyógyulást. Sajnos sok beteg meghal ezen időintervallum alatt. Azok a betegek, akik nem javulnak az absztinencia első három hónapjában nem valószínű, hogy túlélik [44]. Ha az AAH súlyos (Maddrey pontszám > 32), szteroidkezelés javíthatja a kimenetelt [45]. Ha a terápia bevezetését követő 7. napon végzett vizsgálat alapján a Lille-i pontszám > 0.45, akkor a 6 hónapos várható túlélés < 30% [46].

Következésképpen a transzplantációs centrum egy olyan problémával szembesül, amikor alkoholabúzust követően súlyos alkoholos hepatitis alakul ki és a beteg állapota romlik az absztinencia betartása, szupportív táplálás, szteroidkezelés és standard terápia ellenére is [47]. Egy francia multicentrikus vizsgálatban, első alkalommal előfordult, súlyos, szteroidrezisztens AAH esetén, kedvező pszichoszociális környezet és addiktológiai terápia mellett végzett májtranszplantáció utáni túlélésben a várhatóhoz képest drámai javulás, valamint alacsony 2 éves recidívaarány volt tapasztalható [48]. Az ezt követő tanulmányok mindegyike a szigorú beteg kiválasztás fontosságát hangsúlyozta, amelynek eredményeképpen az ebbe a betegcsoportba tartozók mindössze néhány százaléka volt transzplantációra alkalmas. A legjobb betegszelekció és a rendszeres alkoholfogyasztáshoz való visszatérés pontosabb előrejelzése azonban további kihívást jelent [519]. Minden esetben rendkívül fontos a betegek pszichoszociális kezelése a májátültetés hosszú távú sikerének biztosítása érdekében.

Ajánlás16

A májátültetést megelőző 6-12 hónapos absztinencia javíthatja a májműködést, elkerülve a felesleges májátültetést és javíthatja a „compliance”-t is, ezért betartása szükséges. (Grade II-3)

Ajánlás17

A májtranszplantációt igénylő alkoholos májbetegségben szenvedő betegek pre- és poszttranszplantációs pszichiátriai és pszichoszociális kivizsgálása és kezelése szükséges. (Grade III)

Ajánlás18

Májtranszplantáció szteroidrezisztens akut alkoholos hepatitisben nem elterjedt májtranszplantációs indikáció, ezek a szigorúan szelektált esetek a májvárólistabizottságnak referálandók. (Grade II-2)

Nem alkoholos zsírmáj (NAFLD) és nem alkoholos szteatohepatitisz (NASH)

A fejlett országokban a kardiometabolikus rizikofaktorok, szénhidrát-anyagcsere zavarok mellett a NAFLD és NASH egyre gyakoribb egészségügyi problémát okoz. A szövettanilag necrotikus-gyulladásos eltérések és/vagy fibrózis végstádiumú májtranszplantációs indikációt jelentő végstádiumú májbetegséghez vezethet. Egyre gyakrabban kerül felismerésre májcirrózis és májelégtelenség stádiumában a NAFLD és a NASH, mint háttérben álló májtranszplantációs indikáció [49]. Néhány betegnél egyidejűleg előfordulhat NAFLD-asszociált metabolikus szindróma és krónikus alkoholfogyasztás is, mint cirrózishoz vezető kofaktor. Kiemelten körültekintően kell értékelni a metabolikus szindrómához kapcsolódó komorbid tényezőket, amelyek növelhetik a sebészi szövődmények kockázatát [50]. A gyakorlatban a kóros elhízás, a magasvérnyomás, a cukorbetegség és a lipid-anyagcserezavar szűrése és kivizsgálása szükséges a transzplantáció előtti fázisban, valamint kezelni és kontrollálni kell a transzplantáció után is, mivel ezek súlyosbodhatnak [51]. Valószínűleg sok potenciális recipiensjelölt várólistára helyezése hiúsul meg NASH-ben az anyagcserezavarhoz társuló komorbid tényezők miatt. Különösen a kóros elhízás lehet korlátozó tényezője a transzplantációnak, mivel növeli a fertőzéses szövődmények előfordulását, valamint az intenzív osztályos és kórházi tartózkodás időtartamát [52]. Obezitás esetén (testtömegindex (BMI) > 30 kg/m^2) a transzplantációs indikációt egy dietetikusból, pszichológusból, hepatológusból, aneszteziológusból és sebészből álló multidiszciplináris csapatnak kell megvitatnia. A testtömegindex-meghatározáson túl, javasolt a testösszetétel, azon belül testzsírszázalék-meghatározás is BIA, DEXA módszerrel, mert normál BMI mellett is lehet magas a viscerális zsír, és magas BMI mellett is lehet normál a zsírszázalék.

Ajánlás19

A társuló betegségek, mint a kóros elhízás, a magasvérnyomás, a cukorbetegség és a lipid-anyagcserezavar kivizsgálása és kezelése szükséges a májtranszplantációt megelőzően és azt követően is, mivel növelhetik a morbiditást. (Grade III)

Primer biliáris kolangitisz (PBC)

Az ursodeoxykólsav, mint a PBC kezelésének bevezetése gyökeresen megváltoztatta a betegség természetes kórlefolyását, javult a túlélés és a recipiensjelöltek száma drámaian csökkent az elmúlt évtizedekben. UDCA intolerancia esetén monoterápiában, nem megfelelő UDCA hatékonyság esetén UDCA-val kombinálva obethicolsav kezelés is alkalmazható. Child-Pugh-Turcotte B és C stádiumú cirrózisban óvatosan, csökkentett dózisban adható [53].

A májtranszplantáció akkor indokolt, ha a várható túlélés kevesebb, mint egy év, dekompenzált cirrózis bármely szakaszában és szövődményes portális hipertenzió esetén. Kontrollálhatatlan, terápiarefrakter (beleértve a MARS és Cytosorb kezelést is) és intolerábilis pruritusz, még izolált esetben is májtranszplantációs indikációt jelent, mely jelentős életminőségbeli (QoL) javulást eredményez [54].

Ajánlás20

PBC-ben májátültetés indokolt dekompenzált májbetegség, szövődményes portális hipertenzió és kontrollálhatatlan, terápiarefrakter, intolerábilis pruritusz esetén. (Grade II-3)

Primer szklerotizáló kolangitisz (PSC)

PSC esetén májtranszplantációs indikációt jelent a hosszú ideje fennálló súlyos sárgaság, ismétlődő, antibiotikummal kontrollálhatatlan epeúti gyulladásos epizódok, másodlagos biliáris cirrózissal együttjáró szövődményes portális hipertónia és/vagy dekompenzált májelégtelenség. Ezekben a betegekben az epeúti rák kialakulásának kockázata nagyobb, a prevalenciája több mint 10-15% 10 éves betegségfennállás során [55]. Egyes esetekben, cholangiocelluláris carcinoma (CCC) csak a műtét során kerül felismerésre, más esetekben a kolesztázis progressziója és megnövekedett szintű CA 19-9 miatt lesz nagyon erős a gyanú, ha műtét során nem is található meg. Egy-egy központ beszámolói szerint, PSC miatt végzett májátültetés során végzett az explantátum szövettani vizsgálata során igazolt, de előre nem gyanított CCC előfordulása 10-20%. Így a CCC diagnózisa PSC-ben igen nehéz vagy lehetetlen az epeutak és az exlantált máj szövettani vizsgálata előtt. A PSC talaján kialakult CCC gyanúja lehet májtranszplantációs indikáció, ellenben kontraindikáció is lehet előrehaladott stádiumban. A transzplantációt megelőzően nem gyanított CCC-vel transzpantált betegeknél a CCC rekurrencia kockázata magas és a hosszútávú prognózis rossz [56]. Krónikus gyulladásos bélbetegség (IBD) gyakran jár PSC-vel, az IBD nem transzplantációs kontraindikáció. Májtranszplantáció előtt az aktív IBD-t kezelni, majd kontrollálni kell. Colitis ulcerosa fennállása esetén vastagbélrák szűrése szükséges. Májtranszplantáció után is szükséges az IBD kezelése és kontrollálása [57].

Ajánlás21

PSC-ben májtranszplantáció indokolt dekompenzált májbetegségben, szövődményes portális hipertenzió és ismétlődő epeúti gyulladások esetén. (Grade II-3)

Ajánlás22

A PSC az epeúti rák kialakulásának kockázati tényezője, májátültetés előtt a cholangiocarcinomát ki kell zárni radiológiai úton és biológiai markerek segítségével. (Grade III)

Ajánlás23

PSC és colitis ulcerosa fennállása esetén a betegeknél a transzplantáció előtt és után is éves kolonoszkópia elvégzése szükséges a vastagbélrák kialakulásának magasabb kockázata miatt. (Grade II-3)

Autoimmun hepatitisz (AIH)

Az AIH gyakoribb fiatal nőkben, de kialakulhat idősebb nőkben és néhány esetben férfiakban is. A betegség klinikai képe változó, klasszikusan aktív krónikus hepatitiszként viselkedik, de kialakulhat cirrózis és néhány ritka esetben, mint krónikus májérintettség nélküli fulmináns betegség is. A betegség egyik fő jellemzője az immunszuppresszív kezelésre (beleértve a szteroidokat is) adott jó válasz [58]. A májátültetés végstádiumú májbetegség, illetve akut májelégtelenség esetén indokolt, amikor az immunszuppresszív kezelés rendszerint hatástalan és potenciálisan ártalmas a szepszis kockázata miatt [59].

Ajánlás24

Májtranszplantáció indokolt terápiarezisztens autoimmun hepatitisz talaján kialakult dekompenzált cirrózis és fulmináns autoimmun hepatitisz esetén. (Grade II-3)

Genetikai betegségek

A genetikai rendellenességek egy heterogén betegségcsoportot képviselnek, ami 1000 egyénből 10-nél fordul elő. Megjelenésüket tekinve lehetnek predominánsan májparenchymás károsodások (genetikai kolesztatikus zavarok, Wilson-kór, örökletes hemokromatózis, tirozinémia, alfa-1-antitripszin hiány) vagy májeredetű génrendellenességek, közel normális májszerkezettel (karbamid ciklus zavarok, Crigler-Najjar szindróma, familiáris amiloid neuropátia, primer hiperoxaluria 1-es típusa, atipikus hemolitikus urémiás szindróma-1). A májátültetés indikációja az első csoportban májeredetű szövődmények kialakulása, míg a második csoportban megtartott májfunkció mellett a betegség extrahepatikus megnyilvánulása, mint a morbiditás és mortalitás a fő oka [60].

Wilson-kór. A májbetegség manifesztálódhat hemolízissel és veseelégtelenséggel társuló akut májelégtelenség, vagy végstádiumú májbetegségbe torkolló szubakut/krónikus májelégtelenség formájában. Kezelése réz-kelátképzőkel (penicillamin, trientin, tetratiomolibdát) vagy cinksókkal (a bél réz abszorpciójának megakadályozása révén) történik [61]. Májátültetés indokolt akut májelégtelenségben, vagy a betegség végstádiumú progressziója esetén. Kezelés melletti progresszió esetén a „non-compliance" és a helytelen gyógyszeradagolás zárandó ki. Neurológiai tünetekkel rendelkező betegeknél a májátültetés javíthatja az agykárosodást, az esetek 57-77%-ában teljes gyógyulással [62, 63]. Mindazonáltal régóta fennálló neurológiai betegség nem valószínű, hogy javul, a súlyos romlás ezekben a betegekben alacsonyabb túlélést mutat, mint a csak májérintett betegeknél. Ezért a neuropszichiátriai kivizsgálás kötelező a neuropszichiátriai tünetekkel rendelkező recipiensjelölteknél.

Örökletes hemokromatózis (HH). Összességében a HH-ban szenvedő betegeknek csak 1%-a esik át májátültetésen a máj dekompenzációja miatt. A HCC kialakulásának kockázata nagyobb, mint a cirrózis más okai által érintett betegekben [64]. Ezért egy másik potenciális májtranszplantációs indikáció a HH cirrózis talaján kialakult HCC.

Terápiás phlebotomia a HH általános kezelése, amely biztonságos és hatékony [65]. Phlebotomia ajánlott, ha a szérum ferritin > 1000 ng/ml, általában 500 ml/héttel kezdődően, majd folytatva addig, amíg eléri a normális vasraktár szintet (szérum ferritin < 50 ng/ml), a hematokrit egyidejű nyomon követésével (< 20% közötti változás a phlebotomiák között).

A vastúlterhelés elsősorban a májat érinti, de több szerv károsodásához is vezethet, mint a szív, hasnyálmirigy, ivarmirigyek, bőr és az ízületek. Klinikai megnyilvánulása a cirrózis, kardiomiopátia, cukorbetegség, ízületi gyulladás, hipogonadizmus és a bőr pigmentációja. A recipiensjelölteknek kiterjedt kardiológiai kivizsgáláson kell átesniük, figyelembe véve a cardiomyopathia kockázatát. A HH miatt végzett májátültetés eredményei jók, a 1 és 5 éves túlélési arány 80,7% és 74%, a fő halálozási okok a fertőzések (45%) és a kardiális komplikációk (22%) [66].

1-es típusú elsődleges hiperoxaluria (PH1). A PH1 egy autoszomális recesszíven öröklődő betegség, amely az alanin-glioxilát aminotranszferáz enzimatikus hibájával, következésképpen csökkent glioxilát – glicin átalakítással jár együtt. A megnövekedett mennyiségű glioxilát azonban oxaláttá alakul, amely oldhatatlan kalcium sókat alkotva felhalmozódik a vesékben és más szervekben [67]. A PH1 prevalenciája 1-3/1 000 000. Kórlefolyását jellemzi a progresszív nephrolithiasis/nephrocalcinosis következtében csökkent veseműködés, majd annak progressziójával végstádiumú veselégtelenség (ESRD) és/vagy a szisztémás oxalózis szövődményei [68]. A PH1 korai diagnózisa és a terápia korai elkezdése megelőzheti a veseelégtelenséget. A piridoxin (B6-vitamin) serkenti a glioxilát – glicin konverziós utat, csökkentve az oxalát képződését.

Hozzávetőlegesen 10-30%-a a PH1-ben szenvedő betegeknek reagál a piridoxin kezelésre. A csak szoliter veseátültetés helyreállítja ugyan a normális oxalátkiválasztást, de a rekurrencia aránya igen magas és sok esetben korai graftvesztéshez vezet. Az ESRD és a szisztémás oxalózis kialakulása előtt végzett preemptív májtranszplantáció egy olyan lehetséges eljárás, amelynél az átültetett máj korrigálja a metabolikus defektust és megakadályozza a veseelégtelenség kialakulását. Egy másik lehetőség a kombinált máj-vesetranszplantáció. Az optimális eljárás és a transzplantáció időzítése még mindig vitatott [69, 70].

Familiáris amiloid polineuropátia (FAP). A FAP egy progresszív degeneratív betegség autoszomális domináns öröklődéssel. Hátterében egy prealbumin, a transthyretin (TTR) mutációja áll, amely leggyakrabban csupán egyetlen aminosav cseréjét jelenti: a 30-as pozícióban valin helyett metionin áll (Val30Met). A plazma TTR-t elsősorban a máj szintetizálja és a TTR mutáns formája a prekurzor proteinje a beteg szöveteiben lerakódó amiloid rostoknak és amorf aggregátumoknak. Ezért ezt a betegséget az extracelluláris amiloid szöveti felhalmozódása jellemzi. Klinikai megnyilvánulását elsősorban progresszív perifériás és autonóm polineuropátiához társuló szenzoros funkcióvesztés, motoros gyengeség és autonóm diszfunkció jellemzi. A TTR-FAP-ban a májszövet normális szerkezetű és funkciójú, kivéve az amiloidogén variáns TTR termelését. A tüneteket mutató betegeknek májtranszplantációt kell javasolni a lehető

leghamarabb, a transzplantált betegek túlélése ugyanis jelentősen hosszabb, mint a nem transzplantáltaké [71]. A kimenetel kedvezőbb a betegség kezdeti szakaszában [72]. A májtranszplantáció utáni eredmény rosszabb ott, ahol a FAP nem Val30Met mutációhoz kapcsolódik, mint a Val30Met okozta FAP miatt végzett transzplantáció esetében [72]. Ezeknél a betegeknél az átlagos 5 éves túlélés 80% feletti [71, 73, 74].

Ha a betegség előrehaladott stádiumban van, a májátültetés nem javítja a tüneteket [75]. A transzplantáció előtti kivizsgálás során figyelembe kell venni az amiloid depozitok okozta kardiomiopátiát, amely ronthatja a poszttranszplantációs kimenetelt [76]. Annak a ténynek köszönhetően, hogy a mutáció ugyan a májban van, de májkárosodás nincs, gyakran végeznek dominó-transzplantációt. Az FAP betegből eltávolított májat át lehet ültetni egy végstádiumú májbetegségben szenvedő recipiensnek. A beteg mutáns TTR fehérjét termelő FAP májat kap ugyan, de az amiloid lerakódás lassú folyamat.

Dominó-transzplantáció főként azoknál a betegeknél történik, akiknek rövidebb a várható élettartama vagy nagyobb a májbetegség rekurrenciájának az esélye. Eddig a dominó-májtranszplantáció után 7-9 évvel kialakult, bizonyított amiloid depozitokkal társuló de novo polineuropátiáról számoltak be néhány esetben [77]. Mindazonáltal dominó-transzplantáció után szerzett amiloid polineuropátia visszafordítható retranszplantációval [78].

Ajánlás25

Májátültetés indokolt mind parenchymakárosodással járó genetikai májbetegségek, mind prevalens extrahepatikus manifesztációkkal járó májeredetű genetikai rendellenességek esetében. (Grade II-3)

Ajánlás26

Ha a genetikai defektus más szerveket is érint, a májátültetés indikációja kevésbé egyértelmű, ezért genetikai betegségekkel foglalkozó szakértőt, neurológust, kardiológust, aneszteziológust is be kell vonni a döntésbe. (Grade III)

Ajánlás27

Wilson-kór esetében akut májelégtelenség és végstádiumú májbetegség esetén is indokolt a májátültetés. A transzplantáció javíthatja az idegrendszeri tüneteket, de azok rosszabbodhatnak is az átültetés után. A transzplantáció előtti neurológiai vizsgálat kötelező. (Grade III)

Ajánlás28

A herediter hemokromatózis lehet májtranszplantációs indikáció, különösen, ha egyidejűleg HCC is jelen van. A transzplantáció előtt részletes kardiológiai kivizsgálás szükséges a vastúlterhelésssel járó kardiomiopátia miatt. (Grade III)

Ajánlás29

Az 1-es típusú primer hiperoxaluria miatt végzett transzplantáció időzítése és formája még vitatott. Szoliter vesetranszplantáció esetén a betegség kiújulhat, további lehetőség a kombinált máj- és vesetranszplantáció vagy még a veseelégtelenség kialakulása előtt elvégzett májátültetés, ezért ezek alapos megfontolása erősen javasolt. (Grade III)

Ajánlás30

Familiáris amiloid polineuropátia esetén májátültetést kell javasolni, amint a tünetek megjelennek. A transzplantáció eredménye jó, ha a betegnek nincsenek előrehaladott tünetei. A májátültetés dominó technikával is történhet. Ekkor figyelembe kell venni, hogy beültetett FAP májjal a recipienseknél rövidebb idő alatt alakulhatnak ki a polineuropátia tünetei, mint FAP betegeknél, és a tünetek máj retranszplantációval fordíthatóak vissza. (Grade III)

A májcirrózis talaján kialakult rosszindulatú májdaganatok kezelése

Hepatocellularis carcinoma (HCC)

A HCC a leggyakoribb elsődleges rosszindulatú májdaganat. A májátültetés egy alkalmas terápiás lehetőség a korai, irreszekábilis HCC esetében, gyakorlatilag amikor krónikus májbetegség áll a háttérben. A betegek kiválasztásában a Milánói Kritériumok (szoliter HCC átmérője < 5 cm, vagy legfeljebb 3 góc átmérője < 3 cm) alkalmazásakor kiváló eredményeket lehet elérni májátültetéssel: az 5 éves túlélés meghaladja a 70%-ot [79]. Yao és munkatársai

[80] kimutatták, hogy azoknak a betegeknek, akiknél a szoliter tumor átmérője < 6,5 cm, vagy több góc esetén a legnagyobb < 4,5 cm átmérőjű és az összátmérő < 8 cm (UCSF kritériumok), a rekurrencia-mentes túlélése nem különbözik szignifikánsan a Milánói Kritériumokat teljesítő betegekénél. Egyéb kritériumokat is leírtak, beleértve a rossz prognosztikai kritériumokat, mint például az 500 ng/ml feletti AFP szint, illetve annak 15 ng/ml/hónap vagy afeletti növekedése [81]. Duvoux és munkatársai [82] írták le az úgynevezett „AFP modellt", amely figyelembe veszi a daganatszámot, a góc(ok) méretét és az AFP szintet is. 2 vagy az alatti AFP pontszám esetén a betegnél a májátültetés utáni rekurrencia kockázata kicsi, az 5 éves túlélés 70%. Ez lehetővé teszi a Milánói kritériumokat nem teljesítő betegeknek is a jó túlélési eredménnyel járó májátültetést. Mindazonáltal a Milánói kritériumok továbbra is a HCC-s betegek májátültetés előtti kiválasztásának és az egyéb kritériumokkal való összehasonlításnak az alapját jelentik. Figyelembe véve a downstaging szerepét is, sikeres tumorcsökkentő kezelést követő májátültetés után hasonló 5 éves túlélést lehet elérni, mint a kirtériumoknak downstaging nélkül is megfelelő HCC-s betegekben [83]. Továbbá, mivel a várólistáról való lemorzsolódás aránya a HCC progressziója miatt 15-30%, a downstaging és bridging kezelést fel kell ajánlani azoknak a betegeknek, akiknél a becsült várakozási idő a transzplantációra több, mint 6 hónap [84, 85]. Általában véve a nem cirrotikus betegekben kialakult irreszekábilis HCC és a reszekcióval kezelt betegek maradék májában rekurrált intrahepatikus HCC esetén is indokolt lehet a májátültetés, ha nincs makrovaszkuláris invázió és extrahepatikus terjedés. Az Európai Májtranszplantációs Regiszter (ELTR = European Liver Transplant Registry) adatai jó betegszelekció mellett 50-70%-os 5 éves túlélési arányt mutattak. A rossz prognózis fontos tényezője a makrovaszkuláris invázió, a nyirokcsomó-érintettség, valamint egy korábbi parciális reszekciót követő „rescue" terápiaként végzett májáültetés közötti rövidebb, mint 12 hónapos időintervallum [86].

Cholangiocellularis carcinoma (CCC)

Az epeúti rák a második leggyakoribb rákos megbetegedés a primer májdaganatok között, előfordulása 5-20% a rosszindulatú májdaganatok között. A májátültetés indikációja CCC esetén a rekurrencia magas kockázata miatt továbbra is vitatott [87]. Irreszekábilis hiláris CCC-nél alkalmaztak először egy olyan protokollt, amelyben neoadjuváns kemoirradiációt követett májtranszplantáció [88]. Az eredmények megerősítették, hogy ez a kombináció jelentősen csökkenti a rekurrenciarátát és magasabb hosszútávú túlélést biztosít az addigi bármelyik kezelési móddal szemben. [89]. Az extrahepatikus CCC esetében a választandó kezelés a sebészi reszekció, a májátültetés hatékony lehet perihiláris cholangiocarcinoma esetében, szigorúan szelektált betegekben 65%-os rekurrenciamentes 5 éves túlélést lehet elérni [90]. Ennek ellenére CCC esetében a kezelési protokollok még nem terjedtek el és csak maroknyi transzplantációs programban állnak rendelkezésre.

Egyéb máj malignomák

A máj egyéb, extrahepatikus metasztázist nem adó rosszindulatú daganatai, mint a fibrolamelláris carcinoma és az epithelioid haemangioendothelioma (HEHE) sikeresen kezelhetők májátültetéssel. A legnagyobb jelentett haemangioendothelioma miatt végzett transzplantációs vizsgálat kiváló betegségmentes túlélési eredményeket mutatott: 1, 5 és 10 év után 90%, 82%, illetve 64% [91].

Máj áttétes daganatai

Klasszikusan a máj metasztatikus daganatai gyenge transzplantációs indikációnak tekinthetők, bár egyes központok alkalmazzák párhuzamosan más kezelési módokkal, mint például kemoterápia és sugárkezelés. A neuroendokrin daganatok (NET) metasztázisainak esetében májtranszplantációs indikációt jelentenek a masszív hepatomegáliához kapcsolódó tünetek, a hormontermelés, ha nem áll rendelkezésre más hatékony terápiás alternatíva, a diffúz májáttétek és lassan növekvő tumor, illetve extrahepatikus terjedés nincs [92]. A májátültetés fő előnye ebben az esetben a jelentős életminőségbeli javulás (QoL), a legtöbb betegnél palliatív terápiás alternatívaként, de esetenként kuratív is lehet. Egyéb májáttétek esetében a májátültetés jelenleg kontraindikált.

A májtranszplantáció szerepe a colorectalis rák irreszekábilis metasztázisainak kezelésében még mindig vitatott. Egy Norvégiából származó egyközpontos tanulmány (SECA-I study) 60%-os 5 éves túlélésről számolt be hosszú távú rekurrenciamentes túlélés nélkül [93]. Jelenleg 8 vizsgálat van folyamatban, mely a májtranszplantáció szerepét vizsgálja irreszekábilis colorectalis májmetasztázisok kezelésében. A SECA-II study randomizált, kontrollált vizsgálat, amely azt kutatja, hogy szelektált betegeknél a colorectalis rák májáttétek miatt végzett transzplantáció vezethet-e szignifikánsan hosszabb életkilátáshoz, illetve jobb egészséghez köthető életminőségjavuláshoz a májreszekált betegekhez képest [521]. Bár az előzetes eredmények bíztatóak (akár 70-100% 5 éves túlélés) és a palliatív kemoterápiához képest jobbak, a recipiensek többségének rekurrens betegsége van, leginkább tüdőérintettség [522]. Ezért ezeket az eredményeket még óvatosan kell kezelni, ezen túlmenően a donorhiány időszakában

e tekintetben a szervhasználat etikai kérdéseket is felvet. Ez utóbbi miatt a RAPID study májreszekció és parciális májátültetés (segment II–III), majd második lépésben hepatectomia stratégiát alkalmaz [523].

Ajánlás31
HCC esetében a Milánói Kritériumokat teljesítő betegeknél a májátültetés kiváló eredményt ad, ezért alkalmazni kell. A kritériumok kiterjesztése akkor elfogadható, ha azzal hasonló rekurrenciamentes túlélést lehet elérni. Minden új kritériumrendszert össze kell hasonlítani a Milánói modellel. (Grade I)

Ajánlás32
A májátültetés általában nem ajánlott CCC vagy kevert HCC/CCC esetén, mivel a közölt adatok alapján az eredmények meglehetősen rosszak. Májátültetés perihiláris CCC esetén csak azokban a központokban ajánlhatók, ahol a klinikai kutatási protokoll adjuváns vagy neoadjuváns terápiát is alkalmaz. (Grade II-3)

Ajánlás33
Májátültetés ajánlható fibrolamelláris carcinoma és epithelioid hemangioendothelioma (HEHE) esetében. (Grade II-3)

Ajánlás34
Nem májeredetű daganatok májáttétei, mint a NET esetében májátültetés végezhető, de csak igen szelektált betegeknél, ebben képzett és tapasztalt májtranszplantációs központban. (Grade II-3)

Ajánlás35
A colorectalis rák májmetasztázisai (CRLM) általában transzplantációs ellenjavallatot képeznek, csak nagyon szigorúan szelektált betegeknek lehet javasolni kutatási vizsgálatok keretében és csak az ezen a területen képzett és tapasztalt májtranszplantációs központban. (Grade II-3)

A társbetegségek kezelése
Minden potenciális májrecipiens-jelöltet a várólistára helyezés előtt széleskörű kivizsgálásnak kell alávetni. Általában nincs a potenciális recipienseknek előírt korhatár, de 65 év felett a betegeknél egy multidiszciplináris vizsgálatra van szükség a társbetegségek elbírálásához. Májtranszplantációt sikerrel végeznek 70 évnél idősebb betegeknél is, bár a szív- és érrendszeri szövődmények kockázata nagyobb [94]. A májtranszplantációs aktivitásban látható az a tendencia, hogy egyre nagyobb a 65 évesnél idősebb recipiensek aránya és az eredmények hasonlóak, mint a fiatalabb betegeknél. Ez a májrecipiensek növekvő életkorával kapcsolatos tendencia nemcsak az öregedő társadalom változó demográfiájának a következménye, hanem a májbetegségek változó epidemiológiájának is. Többen úgy vélik, hogy a biológiai-fiziológiai kor fontosabb, mint a krónológiai életkor [95, 96]. A végleges döntést a 65–70 éves vagy 70 évnél idősebb betegek esetében alapos multidiszciplináris elbírálást követően lehet meghozni.

Kardiovaszkuláris funkció
A májcirrózisban szenvedő betegek perctérfogata emelkedett. Továbbá egy kombinált szisztolés és diasztolés diszfunkcióval járó csökkent kardiális kontraktilitást és elektrofiziológiai rendellenességeket magába foglaló látens kardiális diszfunkció is észlelhető. Ezt a szindrómát cirrotikus kardiomiopátiának nevezzük [97].
Bár a kardiológiai kivizsgálás kiemelten fontos az elbírálási folyamatban, nincs ideális módja az értékelésnek és sok erőforrást emészt fel ennek kísérlete. A hagyományos szív- és érrendszeri kockázati tényezők a koszorúér-betegséggel (CAD) kapcsolatosak májbetegségben is, és hasznos indikátorok a szívkoszorúér-kockázat gondos preoperatív kivizsgálása során [98]. Májtranszplantáció előtt háttérben álló szívbetegség elbírálásához kötelező vizsgálat az elektrokardiogram és a transztorakális echokardiográfia. Ha a betegnek több szív- és érrendszeri kockázati tényezője van és 50 évnél idősebb, kardiopulmonális terheléses vizsgálatot kell végezni tünetmentes ischaemiás szívbetegség kizárása céljából. Sok krónikus májbetegben az aerob kapacitás jelentősen csökkent. A májtranszplantációban részesült betegeknél a terheléses vizsgálat során mért anaerob küszöbérték összefüggést mutat a műtét utáni hospitalizációval és a túléléssel [99]. Ha a magas kockázatú betegeknél a kivizsgálás során koszorúér-betegség gyanúja merül fel, koronarográfiát kell végezni.
Májtranszplantáció előtt sikeresen kezelt CAD esetén a transzplantáció utáni túlélés után nem különbözik szignifikánsan obstruktív CAD fennállása vagy hiánya esetében [100]. Jelenleg nincs multicentrikus vizsgálat a CAD-nak a májtranszplantáció kimenetelét befolyásoló hatására vonatkozóan.

Ajánlás36

A májátültetésre váró betegeket a várólistára helyezés előtt kiterjedt kivizsgálásnak kell alávetni. (Grade III)

Ajánlás37

A potenciális májrecipiensek tekintetében nincs korhatár, figyelembe véve az idős betegeknél tapasztalt jó eredményeket. (Grade III)

Ajánlás38

Elektrokardiogramot és transztorakális echokardiográfiát minden májrecipiensnél kell végezni. (Grade II-3)

Ajánlás39

Ha a recipiensjelöltnek több szív- és érrendszeri kockázati tényezője van és 50 évnél idősebb, kardiopulmonális terheléses vizsgálatot kell végezni. Ha a célpulzusszám a standard terheléses vizsgálat során nem érhető el, akkor gyógyszeres stressz-vizsgálatot, szükség esetén koronarográfiát is kell végezni. (Grade II-3)

Légzőszervi funkció

A májrecipiensek légzőszervi funkciójának kivizsgálása során légzésfunkciós vizsgálat és mellkasröntgen ajánlott minden betegnél. Ha hepatopulmonális szindróma (HPS) vagy portopulmonális hipertónia (PPHTN) gyanúja felmerül, további vizsgálatokat kell végezni [101]. A cirrotikus betegek 10-17%-ában van jelen HPS és különösen a tüdő bazális részeit érintő intrapulmonális érrendszeri dilatáció jellemzi. Ez hipoxémiát eredményez és oxigénterápiára lehet szükség. Egyetlen gyógymód a májátültetés, mivel a shunt-ök záródásával megfordítható a HPS. A HPS-t az alveoláris-artériás oxigén gradiens kiszámításával és kontraszt-echokardiográfiával lehet diagnosztizálni [102]. A HPS súlyossága nem arányos a májbetegség súlyosságával és önálló májtranszplantációs indikáció lehet. Fontos a HPS súlyosságának pontos meghatározása, mivel azoknál a betegeknél, akiknél a PaO2 < 50 mmHg és 100% oxigén adása mellett sem reverzibilis, nagy a kockázata a poszttranszplantációs időszakban kialakuló irreverzibilis légzési elégtelenségnek, graft hypoxiának és a perioperatív mortalitásnak [103]. Azt is meg kell jegyezni, hogy a legtöbb betegnél HPS fennállása esetén a respiratórikus funkció maga a műtéti beavatkozás következtében romlik a májtranszplantáció utáni napokban, a javulás és a HPS reverziója viszont hónapokig eltarthat [104].

PPHTN a cirrotikus betegek 2-8%-ában fordul elő. A vazodilatátorok és vazokonstriktorok közötti egyenlőtlenség lehet felelős a hibás angiogenezis és a pulmonális hipertónia kialakulásáért [105]. PPHTN gyanúja merül fel, ha echokardiográfia során a szisztolés pulmonális artériás nyomás nagyobb, mint 30 Hgmm, ekkor a diagnózist meg kell erősíteni jobb szívfél katéterezéssel. Mérsékelt (arteria pulmonalis átlagnyomás [MPAP] ≥ 35 Hgmm) és súlyos PPHTN (MPAP ≥ 45 Hgmm) magasabb poszttranszplantációs mortalitással jár. 12 májtranszplantáción átesett betegből, akiknél a MPAP 34 és 60 Hgmm között volt, öt halt meg, mind a poszttranszplantációs első hónapon belül [106]. A PPHTN-ban szenvedő betegek pretranszplantációs kezelése során a diagnózis korai felállítása és pulmonális vazodilatátorok alkalmazása szükséges. Az olyan gyógyszeres kezelésekről, mint például az epoprosztenol (prosztaciklin), a prosztaciklin analógok (iloproszt, treprosztinil), az endothelin receptor antagonisták vagy az 5-ös típusú foszfodieszteráz-gátlók (szildenafil) kimutatták, hogy javítják a pulmonális hemodinamikát. Több esetben az ilyen kezelésben részesített betegeknél végzett transzplantáció effektívnek bizonyult [107]. Ezért a májtranszplantáció azoknál a betegeknél indikált, akiknél a PPHTN reagál a pulmonális vazodilatátorokkal végzett kezelésre és a MPAP ≤ 35 Hgmm.

A PPHTN kezelésében a körültekintő perioperatív ellátás során kulcsfontosságú a heveny arteria pulmonalis nyomásemelkedés vagy a hirtelen megemelkedő jobb kamrai előterhelés következtében kialakuló jobbszívfél-elégtelenség elkerülése. Fokozott sebészi és aneszteziológiai felkészültség és monitorizálási lehetőség mellett PPHTN-ban szenvedő betegek májtranszplantációs várólistára tehetők [108].

Ajánlás40

A légzőszervi funkciót vizsgálni kell, különösen a hepatopulmonális szindróma (HPS) és a portopulmonális hipertónia (PPHTN) jelenlétét és stádiumát kell meghatározni. (Grade II-3)

Ajánlás41

A HPS májtranszplantációs indikáció. (Grade II-2)

Ajánlás42

Májátültetés akkor indokolt PPHTN esetén, ha a beteg reagál a pulmonális vazodilatátorokkal történő kezelésre és a MPAP ≤ 35 Hgmm. (Grade II-2)

Vesefunkció

A veseelégtelen cirrotikus betegeknél 7-szeres a mortalitási kockázat, a betegek 50%-a hal meg egy hónapon belül [109]. Ezért a májrecipiens-jelölteknél a vesefunkció vizsgálata elengedhetetlen. A hepatorenális szindrómát, ami általában visszafordítható oka a veseelégtelenségnek, meg kell különböztetni az akut vesekárosodás egyéb okaitól, mint a szepszis, hipovolémia és parenchymális vesebetegség.

Az akut vesekárosodás definició szerint a veseműködés olyan csökkenése, mely a szérum kreatitnin ≥ 0,3 mg/dl (≥ 26,5 µmol/l) emelkedése 48 órán belül; vagy a szérumkreatinin ≥ 1,5-szeresére történő emelkedése, amelyről ismert vagy feltételezhető, hogy az előző 7 napon belül történt; vagy a-vizeletmennyiség < 0,5 ml/kg/h 6 órán keresztül. (KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury Kidney Int Suppl, 2 (2012), pp. 1-138) [325]. Definíció szerint krónikus vesebetegség áll fenn, ha több mint 3 hónapon át a becsült glomeruláris filtrációs ráta (eGFR) < 60 ml/min az MDRD6 (Modification of Diet in Renal Disease 6) formula alapján számolva. [110].

A vese kiválasztó képességének értékelése cirrotikus betegben nehézségekbe ütközhet [111], ezért inulin vagy más exogén marker clearance-vizsgálata, illetve vesebiopszia segíthet a diagnózis felállításában.

Azok a végstádiumú májbetegek, akiknél a GFR kevesebb, mint 30 ml/min, vagy hepatorenális szindróma miatt több mint 8-12 hétig vesepótló kezelést igényelnek, vagy a vesebiopszia szövettani vizsgálata több mint 30% fibrózist és glomeruloszklerózist igazol, kombinált máj-vese transzpantációja indokolt [112]. Vitatott, hogy szükség van-e kombinált máj-vese átültetésre azoknál a betegeknél, akiknél a kreatinin clearance 30 és 60 ml/min között van. Meg kell becsülni a csak májátültetés utáni, mint a műtéti beavatkozás következtében kialakuló vesefunkció-csökkenés kockázatát és figyelembe kell venni a gyógyszer-toxicitást, valamint a vesegraftok tekintetében is fennálló szervhiányt. A progresszív és vagy akutan romló vesefunkció esetén a pre-renális tényezők kizárása kötelező.

Ajánlás43

A hepatorenális szindróma (HRS) nem májtranszplantációs kontraindikáció. (Grade II-2)

Ajánlás44

Súlyos fokú és irreverzibilis krónikus veseelégtelenség esetén kombinált máj-vesetranszplantációt kell végezni. (Grade II-2)

Tápláltsági felmérés

A májcirrózis alultápláltsággal jár, és kachexia jelen van a végstádiumú májbetegek közel 70%-ában [113]. Az alultápláltság májátülétetés után alacsonyabb túlélési aránnyal társul, a rossz kimenetelnek igen magas a kockázata azoknál a betegeknél, akiknél a BMI < 18,5 [114]. A fehérje-energia alultápláltság (PEM) gyakori probléma a májátültetésre váró, végstádiumú májbetegségben szenvedő betegeknél. A PEM gyakrabban fordul elő dekompenzált májbetegségben és alkoholos májbetegség miatt kórházba került betegeknél, mint a nem alkoholos májbetegségben szenvedő betegeknél. A PEM azonban jelentősen megnövelheti a műtéti kockázatot a műtét idején, valamint kockázati tényezője a morbiditásnak, a rövid és hosszú távú mortalitásnak [326].

Az általános állapotot és a tápláltságot néha nehéz felmérni a végstádiumú májbetegeknél. A klasszikus klinikai és biológiai paramétereket (BMI, prealbumin stb.) nem mindig lehet alkalmazni súlyos májelégtelenség esetén. Több szerző nemrégiben rámutatott a transzverzális psoas izom vastagság CT-vizsgálattal történő mérése alapján becsült szarkopénia szerepére a poszttranszplantációs morbiditás és mortalitás vonatkozásában [115].

A transzplantációt megelőző táplálkozási intervenció fontos szerepet játszhat, mindazonáltal sokszor rendkívül nehéz a májvárólistán várakozó cirrotikus betegeknél kontrollálni [116, 117]. A 2020-as „ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in liver disease" irányelvei alapján a preoperatív időszakban és közvetlenül a műtét után 30-35 kcal/nap, 1.2-1.5g/nap fehérje javasolt a májbetegeknek [327]. Ezek az értékek a kezelés céljaitól függenek, azaz pl. a tápláltsági állapot fenntartása vagy javítása.

Magas BMI-vel rendelkező betegek esetében a májátültetést követő eredmények a normál súlyú betegekhez képest rosszabbak, ha a BMI > 40 [114]. Az Elhízott betegeknek a javasolt energiabevitel 25 kcal/ideális testtömeg kg/nap; az ajánlott fehérjebevitel 2.0-2.5 g/ideális testtömeg kg/nap [327]. Továbbá diabétesz mellitusz gyakrabban társul kóros elhízáshoz és metabolikus szindrómához. Ezért ezeknél a betegeknél nagyobb a kockázata a poszttransz-

plantációs cukorbetegség, valamint szív- és érrendszeri betegségek kialakulásának. Transzplantációt megelőzően a diabéteszt és a diszlipidémiát az átlag populációnak megfelelően kell kezeleni.
Közvetlenül műtét előtt a májcirrózisos betegeknél a máj glikogén raktára kimerül, ezért le kell rövidíteni a tápanyag bevitel nélküli időszakokat (műtét előtti koplalási időszakot), így elkerülhető a már eleve fehérjehiányos egyénnél az izomfehérjéből történő glükoneogenezis.
A transzplantáció után számos betegnél megnő a szarkopéniás obezitás és metabolikus szindróma kialakulásának rizikója. A szervátültetés önmagában nem normalizálja a metabolikus diszfunkciókat a betegeknél. A posztoperatív időszakban a műtét után 12-24 órával megkezdhető a táplálás és/vagy enterális táplálás, ezzel csökkenthető a fertőzés kialakulásának aránya. A műtét utáni időszakban jelentős a nitrogénvesztés és hosszabb ideig negatív nitrogén egyenleg jellemzi a recipienst. Az akut posztoperatív fázis után 30-35 kcal/ttkg/nap energiabevitel és 1.2-1.5 g/ttkg/nap fehérjebevitel javasolt [327].

Ajánlás45
A tápláltsági állapotot nehéz felmérni cirrotikus betegben. A psoas izomzat vastagságát és felületét hozzák összefüggésbe a rosszabb kimenetellel, ezért mérése javasolt. Ezen felül testösszetétel mérés is javasolt (BIA, DEXA) (Grade II-2)

Ajánlás46
A tápláltsági állapot javítása javasolt. Az egyénre szabott étrendi javaslatok összeállításához javasolt dietetikus szakembert felkeresni. (Grade III)

Csonteltérések értékelése
A csontritkulás gyakori szövődmény a cirrotikus betegek körében, különösen a krónikus kolesztatikus betegségekben [118]. Csontsűrűség-vizsgálattal meg lehet becsülni a patológiai törés előfordulásának kockázatát és ennek alapján prevenciót lehet elkezdeni. A női nem, az alacsonyabb BMI és a dohányzás a csontbetegségek legfőbb kockázati tényezői cirrotikus betegben. A csontdenzitometria a májtranszplantációs kivizsgálás része kell legyen [119].

Ajánlás47
Mivel a cirrózis csontritkulással jár, ezért a májtranszplantációs kivizsgálás része kell, hogy legyen a denzitometria is. (Grade III)

Immunológiai vizsgálatok
A donor-specifikus humán leukocita antigén alloantitestek (DSA) szerepe az akut és krónikus antitest-mediált kilökődésben és más különböző szövettani eltérések kialakulásában, mint a fibrózis, betegségkiújulás, epeúti szövődmények stb., a közelmúltban került előtérbe. A DSA-küszöbérték és a májkárosodás, és főleg a májtranszplantációs kimenetel közötti korreláció még nem tisztázott [120]. A DSA-mérés fontos eszköz, de több kutatásra van szükség a hasznosság megértése érdekében.

Ajánlás48
A donor-specifikus alloantitestek jelenléte akut és krónikus antitest-mediálta kilökődéshez és számos szövettani károsodáshoz vezet. Az anti-DSA legjobb vizsgálómódszere és alkalmazása még kidolgozás alatt áll, egyelőre kutatási szempontból mérése javasolt. (Grade III)

Infekciószűrés
A májcirrózisban szenvedő betegeknél gyakrabban alakulnak ki fertőzések, melyek többszervi elégtelenséghez és halálhoz vezethetnek [121]. A látens fertőzések szűrésére van szükség annak érdekében, hogy egy potenciálisan halálos fertőzést kezelni lehessen májátültetés előtt, illetve megakadályozható legyen annak súlyosbodása transzplantációt követő immunszuppresszív kezelés alatt. A recipiensek akut vagy krónikus fertőzéseinek korrekt diagnosztizálása döntő fontosságú. A májrecipiensek infekciószűrésének különböző szinteken kell megtörténnie: *a)* első szinten az összes recipiensjelöltnél elvégzendő vizsgálatok; *b)* második szinten azok a vizsgálatok, amelyeket csak azoknál a recipienseknél kell elvégezni, akik a listára helyezéskor alkalmasak májátültetésre és *c)* a harmadik szint, azok a speciális vizsgálatok, amelyeket a kockázati tényezőkkel rendelkező betegeknél kell elvégezni, vagy akiknél egy adott földrajzi területen specifikus endémiás fertőzések miatt indokolt [122].

A szűrés első szintje a humán immundeficiencia vírus (HIV) 1 és 2 antitestek, HBV szerológia, HCV antitestek, HAV antitestek, cytomegalovirus (CMV) vizsgálatából és mellkasröntgen elvégzéséből áll [122].
A második szint a következők szűréséből áll: *Mycobacterium tuberculosis* (anamnézis + PPD + IFN-Gamma Release Assay /IGRA/ teszt), Epstein-Barr vírus (EBV), humán herpes vírus 8 (HHV-8), varicella zoster vírus (VZV), herpes simplex vírus 1 (HSV-1), herpes simplex vírus 2 (HSV-2), vizelettenyésztés, parazitológiai vizsgálat és széklettenyésztés (*Strongyloides stercoralis* szerológia, *Toxoplasma gondii* IgG, *Treponema pallidum* szerológia), nemi betegségek immunenzimatikus vizsgálata (VDRL), *Staphylococcus aureus* orr/hónalj tenyésztés és fogászati góckutatás [122].
A harmadik szintű szűrést azoknál a betegeknél kell végezni, akiknél az anamnesztikus adatok, a társbetegségek, az endémiás betegségek és a helyi epidemiológia ezt indokolja [122].
A védőoltások tekintetében fontos, hogy a recipiensjelöltek HAV és HBV, varicella, *Pneumococcus*, influenza és tetanusz ellen immunizálva legyenek.

Folyamatos ellenőrzést igénylő fertőzéses expozíciók. Porexpozíció esetén aspergillosis ellenőrzése szükséges. A West Nile vírus (WNV) endémiás területeken élő recipiensek speciális ellenőrzést igényelnek WNV szerológiával és a PCR-ral.

Rutin beavatkozást igénylő fertőzések. Mellkasröntgen-felvételt mindenkinél kell végezni bakteriális vagy gombás fertőzések – beleértve a tuberkulózist is – indirekt jeleinek keresése céljából. Egyes centrumok bőrpróba elvégzését is javasolják. Egyéb kockázati tényezők hiányában és negatív mellkasröntgen mellett a tuberculosis bacillus további szisztematikus vizsgálata nem szükséges. Pozitív PPD vizsgálat esetén a standard irányelveknek megfelelően profilaktikus isoniazid terápia indokolt az aktív betegség kizárását követően, amely viszont kombinált kezelést tesz szükségessé [122].
Májátültetést késleltető fertőzések. Cirrotikus betegekben a krónikus ödéma és a megnövekedett bakteriális transzlokáció hajlamosító tényező a lágyrészfertőzések kialakulásában, amelyek közel 11%-a a fertőzéseknek [123], és amelyeket okozhatnak mind Gram-pozitív *(S. aureus, Streptococci)* és Gram-negatív baktériumok *(Klebsiella spp.)* is. A cellulitis a leggyakoribb bőrfertőzés cirrotikus betegekben és a kiújulás aránya 20% [124].

Májátültetést kontraindikáló fertőzések. Cirrotikus betegekben bakteriémia kialakulhat spontán vagy bőr-, légúti és húgyúti fertőzések következményeként is. Bár a terápiás invazív eljárásokhoz, mint például transzarteriális kemoembolizációhoz (TACE) vagy perkután szkleroterápiához társuló átmeneti bakterémia viszonylag gyakori, egy esetleges releváns klinikai hatásnak a kockázata nem indokol antibiotikum profilaxist [125].
A tüdőgyulladás a harmadik fő infekció cirrotikus betegekben [126, 127] bakterémia kialakulásának fokozott, az átlag populációhoz képest nagyobb kockázatával [128]. A közösségben szerzett tüdőgyulladást leggyakrabban *S. pneumoniae* és *H. influenzae* okozza [129]. Pneumococcus elleni védőoltás cirrotikus betegeknél ajánlott.
A candidemia gyakori fertőzés krónikus májbetegségben, és leginkább PSC-ben. A PSC-s betegek epemintáinak akár 44%-ból kimutatható, különösen azokéból, akiknek kifejezett stricturái vannak [130, 131].
Az invazív gombás fertőzések jelenléte, mint például az aspergillosis, májtranszplantációs kontraindikációt jelent és a recipiensjelöltet legalább addig kell kezelni, amíg teljes radiológiai, klinikai és mikrobiológiai regresszió nem igazolható [132].
A HIV-fertőzés az antiretrovirális terápiák megjelenése előtt májtranszplantációs kontraindikációt jelentett. Ez a HIV-fertőzés rossz spontán prognózisának volt köszönhető. A HAART (highly active antiretroviral therapy) antiretrovirális kezelések adventje olyan terápiás áttörést jelentett, amellyel a prognózis drámaian javult. A krónikus HBV és HCV progressziója gyorsabbnak tűnik koinfekció esetén, és a betegek nagy részénél életet veszélyeztető májcirrózis alakul ki. Ellenőrzött HIV-betegségben, AIDS-szel kapcsolatos esemény hiányában és ha a CD4 több mint 100-150/mm^3, akkor a májátültetés elvégezhető. A HBV/HIV koinfekció jó prognózisú májtranszplantációban [133]. A HCV/HIV koinfekcióval kapcsolatban az elmúlt néhány évben rendelkezésre álló adatok azt mutatják, hogy a HIV/HCV-koinfekció nincs hatással a HCV-kezelés kimenetelére. A HCV-fertőzés kezelése, terápiás indikációja és nyomon követése ma már ebben a betegcsoportban azonos a HCV monoinfektáltakéval. A HIV/HCV-koinfektált betegeknél azonban figyelmet kell fordítani HCV-gyógyszerek és a HIV-antiretrovirális terápia közötti lehetséges gyógyszer-kölcsönhatásokra [134].

Ajánlás49
A májtranszplantáció előtt kötelező a bakteriális, gombás és vírusos fertőzések szűrése. Egy aktív fertőzés jelenléte kontraindikálja az átültetést. (Grade III)

Ajánlás50

A donor/recipiens CMV státusz meghatározza a CMV profilaxist, meghatározása szükséges. (Grade II-3)

Anatómiai vizsgálatok

A sebésznek ismerni kell, hogy milyen az adott recipiens esetében a vaszkularizáció, legfőképpen az arteria hepatica és a vena portae rendszere. Rutinszerűen kell keresni továbbá portocavalis shunt-ök jelenlétét, vagy ligamentum arcuatum leszorítást, amelyeket műtét során meg kell szüntetni. Ez felváltotta az arteria hepatica arteriográfiát, amely anatómiai variáció vagy korábbi májműtét esetében indokolt.

Régebben a vena portae trombózis (PVT) a májtranszplantáció abszolút kontraindikációja volt. A betegellátás, a sebészeti technikák és a radiológiai beavatkozások fejlődésének eredményeképpen a PVT önmagában is májtranszplantációs indikáció lehet. Számos tanulmány kimutatta, hogy a sebészeti thrombectomia, a thrombo-endovenectomia vénás rekonstrukcióval, a vénagraft interpozitum beültetés, a portocavalis hemitranszpozíció és a radiológiai endovaszkuláris beavatkozások megoldást nyújthatnak a májrecipiensek portális vénás elzáródása esetén. Érdekes, hogy a PVT-os betegek túlélési aránya 1 és 5 évvel a májátültetés után egyenlő [135]. Egy izolált vena portae trombózis nem jelent sebészeti ellenjavallatot, a thrombus növekedésének megelőzésére antikoaguláns használta javasolt; azonban néhány esetben az egész portális rendszert érintő trombózis (beleértve a vena portaet, vena mesenterica superiort és a lépvénát) májtranszplantációs kontraindikáció lehet.

Az epeúti ágrendszer anatómiájának elemzése különösen fontos azoknál a betegeknél, akik élődonoros májátültetésben részesülnek, ez nem invazívan elvégezhető mágneses rezonancia tomográfiával (MRI), vagy mágneses rezonancia kolangiopankreatográfiával (MRCP), illetve invazív úton endoszkópos retrográd kolangiopankreatográfia (ERCP) elvégzésével.

A kiértékelési folyamat végén egy átfogó sebészeti és aneszteziológiai konzultáció szükséges a műtéti és a posztoperatív kockázatok felmérése érdekében.

Ajánlás51

A recipiens anatómiai kiértékelése háromfázisú, intravénás kontrasztanyagos CT-vizsgálattal kötelező. (Grade II-3)

Ajánlás52

A vena portae trombózis nem transzplantációs kontraindikáció; mindazonáltal, ha a trombózis kiterjed az egész porto-mezenteriális rendszerre (Yerdel IV. stádium), lehetséges, hogy a májátültetés nem végezhető el. (Grade II-3)

Daganatszűrés

Az anamnézisben szereplő már kezelt rákbetegség nem zárja ki a májátültetést. Ennek megfelelően esetről esetre, onkológussal együtt meg kell becsülni a túlélés és a recidíva kockázatát hosszútávú immunszuppresszív kezelés mellett 1, 5 és 10 év távlatában. Bevett gyakorlat, hogy a beteg alkalmas májátültetésre, ha a recidíva kockázata 10%-nál kevesebbre becsülhető. Ezen kívül általában egy 5 éves rekurrenciamentes időintervallum szükséges annak érdekében, hogy a potenciális kiújulás megelőzhető legyen, de ez jelentősen változhat a malignitás típusa szerint. Jelenleg sincsenek konkrét adatok arról, hogy mi az optimális kezelése azoknak a májrecipiens-jelölteknek, akiknek korábban egy extrahepatikus rosszindulatú daganata volt.

A daganatszűrést mindig el kell végezni májtranszplantációs elbírálás során, és figyelembe kell venni a recipiensjelölt korát, nemét, az alkoholfogyasztást és a dohányzást.

A colorectalis rák szűrése kolonoszkópiával kötelező az 50 évnél idősebb recipiensjelölteknél. CT (virtuális) kolonoszkópia csak endoszkópos vizsgálat kivitelezhetetlensége esetén javasolható. A tüdő, fül-orr-gége, szájüreg, nyelőcső és húgyhólyag daganatainak vizsgálata kötelező alkoholfüggőség és dohányzás esetén. A fül-orr-gégészeti vizsgálat nazofibroszkópiával kiegészítve, sztomatológiai vizsgálat során a szájüreg teljes vizsgálata és felső gasztrointesztinális endoszkópia ajánlott. Gasztroduodenoszkópia általában minden recipiensjelöltnél elvégzendő, mind a rákszűrés, mind a nyelőcső vagy gyomor visszértágulatainak értékelése céljából.

A nőknek rendszeres nőgyógyászati vizsgálat szükséges, beleértve a Papanicolau-kenetet, továbbá mammográfia elvégzését, ha szükséges. A prosztata betegségeinek szűrését urológus által szintén szükséges elvégezni.

A bőr vizsgálata szintén fontos, a nem-melanotikus bőrrák ritkán májtranszplantációs ellenjavallat.

A máj rosszindulatú daganatainak speciális szűrése a standard preoperatív metasztatikus kivizsgáláson alapszik, ami magában foglalja a csontszcintigráfiát és a mellkasi CT-vizsgálatot is. Újabban a pozitron emissziós tomográfia (PET)

is előtérbe került, mint a kivizsgálási protokoll része, ugyanis hasznos lehet az egyébként másként nem észlelhető neoplasztikus elváltozások detektálásában [136].

Ajánlás53
A daganatos elváltozások kiszűrése a májtranszplantációs kivizsgálás részét kell, hogy képezze. (Grade III)

Ajánlás54
Tüdőtumor szűrése, fül-orr-gégészeti és sztomatológiai vizsgálat, nyelőcső és húgyhólyag daganatok keresése indokolt alkoholfüggőség és dohányzás esetén. (Grade II-3)

Ajánlás55
A kezelt rákbetegség nem abszolút transzplantációs kontraindikáció. A kuratív kezelés és a transzplantáció között egy 5 éves időintervallum tűnik észszerűnek, a korábban kezelt daganat típusának és stádiumának függvényében. (Grade III)

Szociális, pszichiátriai és addiktológiai felmérés
A recipiensjelölt együttműködésének – adherenciájának megítélése szempontjából fontos a szociális háló, pszichiátriai betegség és függőség értékelése. Hepatikus enkefalopátia esetén neuropszichológiai tesztelés, koponya CT-vizsgálat vagy NMR és elektroenkefalográfia segíthet meghatározni a neuropszichiátriai állapotok visszafordíthatóságát. Aktív drog- vagy alkoholabúzus májtranszplantációs kontraindikációnak minősül több okból is, mint a visszaesés veszélye, a non-adherencia kockázata és a graftkárosodás kockázata.
A stabilan absztinens, metadonnal kezelt, opiátfüggő betegek általában jó májrecipiens-jelöltek és alacsony visszaesési rátát mutatnak [137]. Mindamellett nincs meggyőző bizonyíték arra vonatkozóan, hogy a metadont használó, végstádiumú májbetegségben szenvedő betegeknek rosszabb eredményei lennének májátültetés után, mint azoknak a betegeknek, akik nem használnak metadont. Továbbá az USA-ban levő májtranszplantációs központok közel egyharmada megköveteli, hogy a betegek legyenek metadon-függetlenek, mielőtt májvárólistára kerülnek [138].
A toxikológiai szűréssel kapcsolatos jelenlegi módszerek pozitív eredményt nyújthatnak a kannabinoidokra vonatkozóan a beteg utolsó használata után is legfeljebb két hónapig. Azoknál a betegeknél, akiknél pozitív volt a marihuána-tesz, hasonló volt a túlélési arány, mint a negatív eredményeket mutató betegeknél. Hogy a marihuánát rendszeresen használó betegeket a várólistáról ki kell-e zárni, továbbra is vitatott kérdés [139, 140]. Az USA-ban 102 felnőtt májtranszplantációs központban végzett felmérés szerint 46,7%-a a központoknak a napi marihuána-fogyasztást abszolút kontraindikációnak tekinti, 43%-ban relatív ellenjavallat és 10,3%-ban nem ellenjavallat [141].
Multidrogfüggő betegeknél a májátültetés utáni visszaesés aránya közel 27%, de nem tűnik úgy, hogy ez befolyásolja a transzplantáció utáni túlélést [142].
A transzplantáció előtti és utáni dohányzás a szív- és érrendszeri történések [143], az arteria hepatica trombózisának gyakoribb előfordulása [144] és a rosszindulatú, például orofaringeális daganatok magasabb incidenciája [145] miatt jelentős morbiditást és mortalitást okoz. Ezért a dohányzás abbahagyása erősen javasolt az összes recipiensjelöltnek.

Ajánlás56
Szociális, pszichológiai, és ha indokolt, pszichiátriai vizsgálatot kell végezni a recipiens transzplantáció utáni adherenciájának és az azt veszélyeztető potenciális kockázati tényezők kiértékelésének érdekében. (Grade III)

Ajánlás57
A stabilan absztinens, metadonnal kezelt, opiátfüggő betegeket nem lehet kizárni a májtranszplantációs elbírálásból. (Grade II-2)

Ajánlás58
A dohányzás abbahagyása erősen javasolt az összes recipiensjelöltnek. (Grade III)

Szervdonáció

Szervdonáció

Hozzájárulási rendszerek

Az Európai Unióban a szerveket nem lehet eltávolítani a donorok és/vagy hozzátartozóik beleegyezése nélkül. A hozzájárulás megállapítása azonban eltér a tagállamok között. A nemzeti rendelkezések általában előirányozhatják, hogy a polgárok (donorok vagy rokonok) miről nyilatkozzanak a szervadományozással kapcsolatban, a beleegyezésről („opt-in"; határozott beleegyezés) vagy az elutasításról („opt-out"; feltételezett beleegyezés). Vegyes megoldások léteznek a központi adatbázisokkal vagy azok nélkül is. Az ACTOR tanulmány megállapította, hogy a legtöbb európai ország rendszere az „opt-out", azaz a feltételezett belegyezés elvét használja, azaz a személy hozzájárulása nem szükséges ahhoz, hogy potenciális donorrá váljon. Magyarország is ez utóbbi gyakorlatot alkalmazza. Határozott beleegyezés hiányában a legtöbb jogszabály megköveteli, hogy az elhunyt legközelebbi rokona hozzájáruljon a szervek halál utáni eltávolításához. Bár jelenleg az európai országok többségében a feltételezett beleegyezés elvén alapuló transzplantációs jogszabályok vannak, a nemzeti jogszabályok gyakorlati alkalmazása, különös tekintettel a legközelebbi hozzátartozók szerepére a szervadományozás elutasítása vagy beleegyezése tekintetében, az országok, régiók, kórházak, sőt az egyéni kérelmezők között is jelentősen eltér, és ezáltal hatással lehet a nemzeti jogszabályok végső hatékonyságára. Függetlenül a hozzájárulási rendszertől, a rokonok vagy a legközelebbi hozzátartozó véleményét szinte mindig megkérdezik és tiszteletben tartják szinte minden európai országban.

Egy országban vagy régióban a halott szervdonorok számának alakulásában mind szerepet játszanak a jogszabályok, a rendelkezésre álló orvosilag alkalmas donorok, az egészségügyi ellátás és az infrastruktúra fejlesztése, az oktatás, a társadalom hozzáállása, a kultúra és a vallás. Az Eurotransplant donációs adatai alapján úgy tűnik azonban, hogy a jogi intézkedéseknek közvetlen hatása van: a donáció aránya egymillió lakosra vonatkoztatva közel kétszer olyan magas Ausztriában és Belgiumban (feltételezett beleegyezés), mint Németországban és a Hollandiában [146].

Halott és élődonáció

Az is a tagállamok döntése, hogy a transzplantációs rendszereiket csak a halott donorokra alapozzák, vagy pedig az élődonációt is ösztönzik. A halottból származó szervdonáció számos dél-európai országban igen fejlett, míg néhány észak-európai ország fejlettebb az élődonoros átültetés területén.

Agyhalál és szívhalál

További megkülönböztetést lehet tenni az egy országon belül engedélyezett és alkalmazott, halottból történő különböző típusú donációk között is. Az agyhalál utáni donáció (DBD; Donation after Brain Death) a leggyakoribb típusú elhunytból történő donáció, míg a keringésleállást követő donációt (DCD; Donation after Circulatory Death) is egyre gyakrabban alkalmazzák, mint egy további transzplantációs szervforrást. A halottból történő szervdonáció e két fajtája különböző etikai kérdéseket vet fel és eltérő szervezést is igényel.

Kétoldalú és többoldalú megállapodások

Néhány ország többoldalú „Európai szervcsere-szervezetekben" vesz részt, mint például az Eurotransplant (Ausztria, Belgium, Hollandia, Horvátország, Luxemburg, Magyarország, Németország és Szlovénia) vagy a Scandiatransplant (Svédország, Finnország, Dánia, Norvégia és Izland), és (legalábbis részben) közös várólistával és allokációs rendelkezik. A nemrég létrehozott Southern Alliance for Transplantation is egy hasonló együttműködés. Egyes országok bilaterális szervcsere-megállapodásokat hoztak létre, pl. csak egy bizonyos típusú szerv egy szomszédos országgal való cseréjére összpontosítva (pl. olaszország és Málta, Spanyolország és Portugália). Az ilyen szervcserék teljes működését széles körű szervezeti és gyakorlati megállapodásokkal kell biztosítani, az Európai Unió Alapjogi Chartájának a személyi sérthetetlenséghez való jogról szóló 3. Cikk (2) pont c) bekezdésének („az emberi test és részei ekként történő, haszonszerzési célú felhasználásának tilalma") betartása mellett, továbbá kizárva a szervkereskedelmet.

Várólisták

A várólista kezelése nemzeti hatáskörbe tartozik (ami részben átruházható és együtt kezelhető egy „európai szervcsere-szervezettel"). Ez magában foglalja azoknak a kritériumok meghatározását, amelyek alapján a betegeket várólistára lehet helyezni, vagy ki lehet zárni a várólistáról. A listák általában az adott szervre és a szükséges transzplantációra specifikusak (vese-, máj-, tüdő-, szív-, hasnyálmirigy-, vékonybél-, kombinált transzplantáció), és szintén specifikus a pediátriai transzplantációkra vonatkozóan.

A transzplantációs jogszabályok közvetett hatása

Néhány jogszabálynak volt egy közvetett, de jelentős hatása a májtranszplantációra, mint például az Egyesült Királyságban 1998 szeptemberében bevezetett törvény, amely a vény nélkül kapható (OTC) paracetamol dobozméretét korlátozza. Erre azért volt szükség, mert sokan estek áldozatul paracetamol túladagolásnak, amely növekvő számú halálesetekhez és paracetamol indukálta hepatotoxicitás miatti májtranszplantációhoz vezetett. Ezt a jogszabályt az Egyesült Királyság kormányzati ügynökségének (jelenleg Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency) ajánlását követően vezették be, és a paracetamol dobozméretét gyógyszertári forgalomban legfeljebb 32 tablettára, nem gyógyszertári forgalomban pedig 16 tablettára korlátozta.

Ezeket az intézkedéseket a paracetamol-túladagolás miatti halálok tartós, jelentős csökkenése követte, valamint kevesebb ilyen indikációjú regisztrált májátültetés a májtranszplantációs központokban a jogszabályt követő 11 év során [147].

Hasonló, de sokkal erősebb hatásra lehet számítani a jövőben is az új, hepatitis C elleni direkt hatású vírusellenes szerek (DAA) jogszabályban rögzített finanszírozásának következményeként. Az új DAA kezelések egyszerű adagolás és/vagy minimális toxicitás mellett, kombinációban alkalmazva lehetővé teszik, hogy a legtöbb, ha nem az összes, kezelésen átesett HCV-fertőzött betegnél teljes vírusmentességet lehessen elérni. A HCV közel teljes eradikációja Európában az elkövetkező évtizedekben a HCV és HCC miatt májátültetést igénylő betegek számának jelentős csökkenéséhez vezethet.

Szervallokáció

Májallokáció Európában

Az európai májtranszplantációs aktivitás adatait az ELTR (European Liver Transplant Registry) gyűjti össze [40], amely az ELITA (European Liver and Intestine Transplant Association) egy szolgáltatása a következő célokkal:

- Az összes európai májtranszplantációs eljárás regisztrációja.
- Európai májtranszplantációs központok közötti kapcsolat fenntartása.
- Tudományos felhasználás és publikációk.

1968 és 2012 decembere között az ELTR-nek 27 európai ország 153 központjában végzett 112 554 májtranszplantációs eljárásaival kapcsolatos adatai vannak.

Európán belül a májtranszplantációs tevékenység és a donáció aránya a különböző országokban és régiókban különböző allokációs rendszereket és szervezeteket tükröz. A jogszabályokban, a donációk arányában, a májtranszplantációs indikációkban és az orvosi gyakorlat hagyományaiban további különbségek léteznek Európa különböző országaiban és régióiban.

Nem léteznek egységes allokációs szabályok vagy rendszerek Európában vagy az Európai Unión belül. Számos Szervcsere-szervezet létezik különböző országok és földrajzi területek számára, többek között:

- Organización Nacional de Trasplantes (ONT) – Spanyolország. [148-153]
- NHS Blood & Transplant (NHSBT) – Egyesült Királyság és Írország. [154, 155]
- Scandiatransplant – Svédország, Finnország, Dánia, Norvégia és Izland. [156, 157]
- Eurotransplant – Ausztria, Belgium, Hollandia, Horvátország, Luxemburg, Magyarország, Németország és Szlovénia, 112 millió feletti populációval. [158, 159]
- Centro Nazionale Trapianti (CNT) – Olaszország.
- Agence de la biomedécine – Franciaország.

A legtöbb szervezetnek hasonló szabályai vannak a sürgős prioritási csoportra vonatkozóan, amely magában foglalja az akut májelégtelenséget és a korai retranszplantációt elsődleges funkcióhiány (PNF; primary-non-function), arteria hepatica trombózis (HAT; hepatic artery thrombosis) vagy PVT miatt. További hasonlóságok vannak a gyermekek allokációs szabályozásában és a legjobb májgraftok splittelésére vonatkozó szabályokban. Vannak azonban fontos különbségek is. A szervallokáció történhet beteg számára, mint ahogy az Egyesült Államokban és néhány európai országban, illetve transzplantációs központ számára, mint más európai országokban, köztük az Egyesült Királyságban, Spanyolországban, a Scandiatransplant országaiban és Magyarországon is. A szervdonációs szervezetek (OPO; organ procurement organisation) között egyre nagyobb együttműködés figyelhető meg.

Eurotransplant

Az Eurotransplant felelős a donorszervek allokációjáért nyolc európai országban: Ausztriában, Belgiumban, Hollandiában, Horvátországban, Luxemburgban, Magyarországon, Németországban és Szlovéniában. Ez a nemzetközi együttműködési keretrendszer magában foglalja az összes donor- és transzplantációs kórházat és szövettipizáló laboratóriumot. Az Eurotransplantban az allokációt a különböző nemzeti jogszabályokat figyelembe véve, egy standardizált allokációs algoritmus határozza meg; az Eurotransplant májallokációs rendszere (ELAS; Eurotransplant Liver Allocation System) orvosi és logisztikai kritériumokon alapul, magában foglalva a különböző nemzeti törvényeknek megfelelő módosításokat is [158].

A májallokációs rendszert az elektív recipiensek vonatkozásában 2006-ban változtatták meg az Eurotransplantban, a várakozási időt alapul vevő allokáció helyett a sürgősségi alapú rendszer lépett érvénybe a MELD pontozás használatával.

Betegorientált allokáció működik a MELD alapján négy Eurotransplant tagországban (Németország, Belgium, Hollandia és Luxemburg), míg Ausztriában, Horvátországban, Magyarországon és Szlovéniában központorientált allokációs rendszer van. A közös ET listán minden beteget labMELD értékkel kell regisztrálni, amelyet a transzplantációs központoknak rendszeres időközönként frissítenie kell. Azoknak a betegeknek, akiknek a betegség súlyosságát nem megfelelően tükrözi a labMELD, kivételes MELD pontot lehet kérni (exceptional MELD). Néhány betegséget standard kivételként határoztak meg és egy országspecifikus listán szerepelnek.

Az elektív recipiensek allokációja mellett az Eurotransplanton belül néhány sürgősségi kategóriát is előnyben részesítenek megfelelő orvosi sürgősség alapján:

1. Magasfokú sürgősség, amely nemzetközileg a legmagasabb prioritású (HU; High Urgency).
2. Elfogadott kombinált szervátültetés, amely multiorgan májtranszplantációt jelent a máj-vese kivételével (ACO; Approved Combined Organ).

A sürgősségi státuszt csak az Eurotransplant jóváhagyása után adják meg, és ezekben a kategóriákban a betegek rangsorolását a jelenlegi sürgősségi státuszban eltöltött idő határozza meg [159]. A „visszafizetési" („pay-back") rendszer biztosítja, hogy a donorszervet adó központ számára fel legyen ajánlva a következő rendelkezésre álló, azonos vércsoportú máj.

A számított MELD alapján rangsorolt felnőtt recipiensekkel szemben a pediátriai recipiensek automatikusan kapnak egy életkortól függő kezdeti pediátriai MELD ekvivalenst, amelyet a transzplantációig 90 naponként frissíteni kell.

Összefoglalva különböző – központ-orientált és beteg-orientált – rendszerek vannak használatban. Egyes rendszerek pontokon és pontozásos rendszereken alapuló szigorú szabályokra épülnek, míg mások a felelős transzplantációs sebész klinikai ítélete alapján működnek. A jelenlegi sokszínűség valószínűtlenné teszi azt, hogy egységes allokációs rendszer legyen Európában a közeljövőben.

Kiterjesztett kritériumú donorok (ECD; Extended criteria donors)

A májtranszplantáció sikere azt eredményezte, hogy egyre nagyobb az igény a transzplantálható graftok iránt. A rendelkezésre álló szervek száma és az igény közötti diszkrepancia, valamint a várólistán lévő betegek megnövekedett morbiditása és mortalitása vezetett a standard DBD donorok mellett egyéb alternatívák kereséséhez. Az elmúlt 20 évben a gyermek várólistát sikeresen csökkentették a szegmentális májtranszplantáció bevezetésével, beleértve a redukált/split, valamint az élődonoros májátültetést is (LDLT; living donor liver transplantation). Ezek a technikák kevéssé emelték az elérhető szervek számát a felnőtt betegek számára a nyugati világban. A legközvetlenebb szervforrás, amely a „donorpool" kibővítését jelenti, a kiterjesztett kritériumú donorok (ECD), más néven marginális donorok. Ez a csoport, bár nem általánosan meghatározott, olyan kedvezőtlen tulajdonságú donorok széles körét foglalja magába, amelyek régebben rosszabb graft- és recipienstúléléssel társultak. Ezek közé tartozik az idősebb kor, a máj steatosisa, hypernatraemia, DCD és mások. A DCD súlyosabb ischaemia-reperfúziós károsodással jár, amely PNF vagy elhúzódó graftműködés (DGF; delayed graft function), továbbá epeúti ischaemia kialakulásáért felelős. Azonban gondosan kiválasztott és párosított recipienseknek DCD donorból származó májgraftok biztonságosan és hatékonyan adhatók [160].

Az ECD graftelégtelenség kockázatának felméréséhez pontszámokat dolgoztak ki annak számszerűsítése céljából, ilyen a donor kockázati index (DRI; donor risk index), illetve a Balance of Risk pontszám (BAR score) (lásd a megfelelő fejezeteket alább).

Az ECD és DCD májgraftok szelekciója számára olyan protokollok lettek kifejlesztve, amelyek lehetővé teszik a biztonságos felhasználhatóságot és a „donorpool" hatékony bővítését.

Az ECD definíciója

Az ECD graft olyan kedvezőtlen tulajdonságú szervet jelent, amely két fő kockázati kategóriába sorolható szuboptimális transzplantációs eredményekkel társul: ezek a gyenge graftfunkció és a potenciális betegségátvitel. A gyenge graftfunkció kategóriáján belül is meg lehet különböztetni két csoportot, a DCD-t és a nem-DCD-t.

Az Eurotransplant definíciója a graftdiszfunkció kategóriájára utal [161]. Ez a definíció az alábbi kritériumok alapján határozza meg a marginális májdonort:

- Donor kora > 65 év.
- Intenzív osztályos kezelés gépi lélegeztetéssel > 7 nap.
- BMI > 30.
- Máj steatosis > 40%.
- Szérum nátrium > 165 mmol/l.
- Transzaminázok: ALT (GPT) > 105 U/L, AST (GOT) > 90 U/L.
- Szérum bilirubin > 3 mg/dl.

DCD

Az elmúlt években megújult az érdeklődés a DCD iránt, mint egy lehetséges stratégia a viabilis graftok számának növelésére, és a várólista-mortalitás csökkentésére. A szívhalál beálltának típusa szerint a DCD-t a Maastrichti Kritériumok alapján lehet osztályozni [162, 163]. Európában, az Egyesült Királyságban, Hollandiában, Spanyolországban, Belgiumban és Franciaországban van a legmagasabb DCD aktivitás. A legtöbb országban DCD a III. típusú kategóriából kerül ki; II. típusú DCD elsősorban Spanyolországban és Franciaországban meghatározó. A DCD emellett két fő kategóriába is sorolható: kontrollált (CDCD; controlled DCD) és nem kontrollált (UDCD; uncontrolled DCD). Az etika, az elbírálás, a szervezés, a transzplantáció technikája és eredménye is nagyon eltérő a kontrollált és nem kontrollált máj-DCD esetén.

A kontrollált donorok (Maastricht III. típus) általában egy különböző etiológiájú, élettel összeegyeztethetetlen katasztrofális agysérülés áldozatai, de állapotuk nem felel meg az agyhalál formai kritériumainak, és kardiopulmonális működésük megszűnik a szervkivétel előtt. A szupportív kezelés leállításának (WLST; withdrawal of life support therapy) eljárásáról az orvosi csapat, a sérült családjával egyetértésben határoz. Fontos hangsúlyozni, hogy ez a döntés megelőzi és független a donációtól. A III. kategóriában a WLST-t követő keringésmegállás vagy az Intenzív Osztályon, vagy a műtőben következik be. A IV. kategóriában az agyhalott donornál alakul ki előre nem látható szívmegállás a donáció előtt, vagy a donáció tevődik a szívmegállás utáni időszakra, ha a család vallási vagy kulturális okokból így kívánja.

CDCD a szervkivevő team jelenlétében történik és a szervek keringésmegálláshoz köthető ischaemiás károsodása limitált. A III. típusú DCD során azonban elhúzódó agónia esetén hosszan tarthat a hypotenzió és/vagy hypoxia időszaka, amely végső soron felelős az ischaemiás károsodásért (WIT), és amely meghiúsíthatja a donációt, vagy pedig graftdiszfunkció, illetve a graft működésképtelensége alakulhat ki. E tekintetben rendkívül fontos, hogy tudatában legyünk annak, hogy a máj teljes artériás és portális véráramlásának teljes hiánya alakul ki hosszú idővel a szív- és keringésmegállás ideje előtt [164].

Az UDCD egy beteg váratlan szívmegállása után történik; a logisztikai okok és a társuló ischaemiás károsodás foka következtében csak szervkivevő team-mel rendelkező betegellátó egységekben fellépő halálesetek alkalmasak a májgraftok donációjára (II. kategória). A logisztikai nehézségek egy részét a kórházon kívüli intenzív terápiás erőforrások bevonásával lehet leküzdeni. Madridban és Barcelonában ez a mobil ICU team-ek hálózatának a feladata a betegek kórházon kívüli szívmegállása esetén, és ennek segítségével az UDCD rátája tovább maximalizálható.

Számos csoport CDCD graftokkal végzett májátültetések kiváló eredményeiről számol be, az 1 és 3 éves graftttúlélések 80% és 70%. Az intrahepatikus epeúti szűkületek vonatkozásában az ischaemiás típusú epeúti károsodások (ITBL; ischaemic-type biliary lesions) és az ischaemiás cholangiopathia (IC) kevesebb, mint 3%-os incidenciájáról számoltak be kiemelkedő gyakorlattal rendelkező központok, mint például a londoni King's College Hospital. Fontos megjegyezni, hogy ez nemcsak a felnőtt népesség számára megbízható graftforrás, hanem a gyermekpopulációban, ahol a grafthiány még nagyobb, mint a felnőttek körében, a CDCD májgraftokkal kiváló eredmények érhetők el. Az UDCD programok eredményei szintén kiválóak. 20 és 34 hónap közötti medián utánkövetés során, a spanyol csoportok 70% graft- és 87,5% betegtúlélésről számoltak be, a PNF és ITBL aránya kb. 10% volt. A DCD-ből nyert graftok nem optimálisak; a graft- és a betegtúlélések a standard DBD-vel összehasonlítva általában alacsonyabb teljesítményt mutatnak. A hatásos kezelés („intention-to-treat") elvén a DCD graftok mégis használhatók a jobb DBD

graftok mellett, mivel előbb segíthet egy olyan betegen, akinek állapota a várólistán jelentősen romlik, vagy esetleg meghal egy DBD graftra várva.

Ezen kívül a DCD graftok recipiensei hasonló mortalitási arányokat mutatnak, mint egyéb más, a recipienseknél elfogadott kockázati tényezők, mint az előrehaladott kor, a hepatitis C vagy a HCC, illetve az idősebb korú donor. Erősen javasolt viszont, hogy a DCD graftok kombinálása ezekkel a kockázati tényezőkkel alapos megfontolás tárgyát képezze, mivel ez már nem elfogadható kockázatot jelenthet. Ezért a DCD graftok használatától nem lehet meghátrálni. Az optimális párosítás DCD graft számára egy alacsony kockázatú recipiens. Jó példa erre a malignitás, mint indikáció, hiszen annak a kockázata, hogy a HCC kritériumok túllépése miatt a beteg lekerül a várólistáról nagyobb, minthogy DCD graftot kap. Következésképpen mind a kontrollált és nem kontrollált DCD programoknak megvan az a nagy lehetősége, hogy a felnőtt és a gyermekpopuláció számára is növeljék a donorok számát. A jövőbeli előrelépések területén az *in situ* donor recirkulációs és az *ex situ* perfúziós technikák biztosan nemcsak növelni fogják a graftok számát, de azokat megmenteni is képesek lesznek. Az érvényes beleegyezési folyamat valószínűleg a DCD programokhoz kapcsolódó legfontosabb jogi követelmény. Ebben az értelemben a jogszabályokat vagy a feltételezett beleegyezés, vagy a határozott beleegyezés elve alapján lehet megalkotni. Etikai szempontból két probléma merülhet fel az UDCD és CDCD programokkal kapcsolatban. Az előbbi csoportban sürgősen kell megkezdeni a prezervációt a szerv(ek) életképességének biztosítása érdekében. Ez gyakran a család jelenléte nélkül történik. A feltételezett beleegyezés rendszerében a legközelebbi rokonnak jogában áll elutasítani a szervdonációt, még akkor is, ha az elhunyt maga azt nem utasította el. A határozott beleegyezés rendszerében a család eldöntheti, hogy legyen-e donáció, ha az elhunyt nem tett nyilatkozatot. Jogi szempontból ez azt jelenti, hogy ha a legközelebbi hozzátartozók nincsenek jelen, hogy nyilatkozni tudjanak, akkor nincs jogalap a szervkivételi folyamat megkezdéséhez, és a szervek elvesznének. A holland jogszabályok által javasolt jogi út egy optimális példa lehet arra, hogy hogyan lehet a szabályos beleegyezéshez és a szükségtelen konfliktusok elkerülése érdekében időt nyerni: „a szervátültetésre alkalmas állapotban lévő szerv fenntartásához szükséges intézkedéseket meg lehet tenni a halál után, mindaddig, amíg az e törvénnyel összhangban levő szükséges beleegyezési eljárás nem fejeződött be".

A CDCD csoportban etikai konfliktus a WLST-val vagy az újraélesztési erőfeszítések befejezésével kapcsolatos döntések vonatkozásában alakulhat ki. A munkacsoportoknak gondoskodni kell arról, hogy ne legyen összeférhetetlenség; így a transzplantációs team tagjai nem vehetnek részt a beteg prognózisához kapcsolódó döntésekben, a légzési vagy szervperfúziós támogatás visszavonásában vagy a halál megállapításában.

Nem-DCD

Az idősebb donorok, akik általában cerebrovaszkuláris betegségben hunynak el, rendszerint olyan más társbetegségekkel is rendelkeznek, mint például a cukorbetegség, a magasvérnyomás, a kórtörténetben szereplő rosszindulatú daganat és az elhízás. Az utóbbi, mely jelenleg pandémia a nyugati világban, felelős a potenciális donormájak nagy részének steatotikus átalakulásáért.

Idős donor

Az idősebb donorokból származó májak felhasználása egy logikus megoldást jelenthet a „donor pool" bővítésére. Nem transzplantációs vonatkozásban a máj élettani funkciója az egész élet folyamán jól megőrzött lehet, tekintettel a máj egyedi regenerációs képességére. Azonban az idősebb donormájjal átültetett betegek körében nagyobb a graftelégtelenség kockázata és a mortalitás, az ischaemia/reperfúziós károsodással szembeni fokozott sérülékenység és az idősebb máj csökkent regeneratív képessége miatt [165]. Egy további folyamat lehet az idősebb donorok társbetegségeinek hatása, mint a magas vérnyomás, cukorbetegség, dyslipidaemia és az elhízás, amelyek atherosclerotikus erek és steatotikus graftok kialakulásához vezetnek. Számos tanulmány kimutatta, hogy az idősebb donormájak PNF-fel [166], az arteria hepatica trombózissal [167] és ischaemia-reperfúziós károsodással társulnak.

Habár a donor előrehaladott kora negatív hatással van a transzplantáció utáni a túlélésre [168], szelektált, 70 évnél idősebb donorokból is kerültek májgraftok felhasználásra. Míg kiváló rövid távú eredményekről vannak beszámolók, a 70-es, 80-as éveikben járó donorokból eltávolított májak esetében a hepatitis C negatív recipiensek hosszútávú utánkövetése során nem volt különbség a hosszútávú beteg- vagy grafttúlélés tekintetében a fiatalabb és idősebb donormájak között. Ezzel szemben az idős donormájat kapott HCV pozitív recipiensek 7 éves túlélése kevesebb, mint fele volt a HCV negatív recipiensek túlélésének. 70-es, 80-as éveikben járó donorokból eltávolított májak átültetésével kiváló hosszútávú beteg- és grafttúlélést lehet elérni szelektált, HCV negatív betegeknél [169].

Bizonyított az idősebb donor életkor és a recipiens pozitív HCV státusz közötti összefüggés, amely a betegeknél fibrotizáló cholesztatikus hepatitisz, poszttranszplantációs fertőzések, graftelégtelenség kialakulásához és fokozott mortalitáshoz vezet [170].

Májgraft diabéteszes donorból

Az SRTR (Scientific Registry of Transplant Recipients) adatbázis retrospektív elemzése (2004-2008; 25413 beteg) kimutatta, hogy a cukorbeteg donorból származó májgraftok recipienseinek rosszabb az 1 és 5 éves graftttúlélése, mint a nem-cukorbeteg donorból származó májat kapó recipienseké, és ez különösen alacsonyabb volt azoknál a recipienseknél, akiknek a donora több, mint 5 éve volt cukorbeteg. Azonban a nem HCV fertőzött recipiensek esetében a diabéteszes donorokból történő májtranszplantáció nem társult függetlenül rosszabb grafttúléléssel. Diabéteszes donorokból származó májgraftok párosítása HCV negatív recipiensekkel biztonságos lehet [171].

Szteatotikus májgraft

A máj-steatosis definíció szerint a zsírcseppek felhalmozódását jelenti a májsejtekben és több poszttranszplantációs szövődménnyel, különösen gyenge graftfunkcióval társulhat. A diszfunkció oka az ischaemia-reperfúziós károsodás. A steatosis előfordulása a májdonor-populációban 9-26% között van [172].

A steatosis osztályozása szerint lehet enyhe (10-30%), mérsékelt (30-60%), vagy súlyos (> 60%) fokú [173], de azt gondolják, a steatosis májtültetést követően eltűnik. Két típusú májsteatosis van: mikrovezikuláris és makrovezikuláris. A mikrovezikuláris steatosis apró lipidcseppek (átmérő < 1 mm) felhalmozódását jelenti, amely a citoplazma habos megjelenését okozza, és olyan ritka kórképekkel hozható összefüggésbe, mint a gyógyszer-toxicitás, heveny terhességi zsírmáj és Reye-szindróma. A makrovezikuláris steatosis meghatározása szerint a kis és nagy cseppek jelenléte, amelyek végül az egész citoplazmát elfoglalják; jellemzően alkoholhoz, elhízáshoz és cukorbetegséghez társul. A kis zsírcseppek úgy tűnik, hogy nem vesznek részt a gyenge graftműködés létrejöttében. A májgraft nagycseppes steatosisának foka nagymértékben befolyásolja az átültetésre való alkalmasságot.

Enyhe makroszteatózis (< 30% térfogat) alkalmasnak tekinthető transzplantációra. A máj mérsékelt makrovezikuláris steatosisa (30-60%) szelektált donor-recipiens kombinációkban elfogadható eredményeket mutat. Súlyos makroszteatózis

(> 60%) azonban nem elfogadható kockázatot jelent graftelégtelenség, akut vesekárosodás, epeúti szövődmények és a mortalitás tekintetében [174, 175].

Az enyhén makroszteatotikus májgraftok (≤ 30% makroszteatózis) 5 éves grafttúlélési aránya 18 BAR pontig 60% vagy annál több, hasonló a nem-szteatotikus graftokéhoz [176]. Mikroszteatotikus vagy ≤ 30% makroszteatotikus májgraftok biztonsággal használhatók 18 vagy kevesebb BAR pontig, de a 30% feletti makroszteatotikus májgraftok beültetéséhez a kockázati tényezők hozzáigazítása, azaz csökkentése szükséges, tehát BAR pontozás szerint 9 vagy annál kevesebb. A mikrovezikuláris steatosis nem zárja ki a transzplantációt.

Az extrakorporális normothermikus gépi perfúziós eszközök fejlődése a közeljövőben lehetővé fogja tenni a mérsékelten és súlyosan szteatotikus graftok kiértékelését még a beültetés előtt, továbbá már látható, hogy a normothermikus gépi perfúzióval végzett „zsírtalanító" eljárások kifejlesztése a „donor pool" további bővítését teszik majd lehetővé.

HBcAb-pozitív donor graft

A szervhiány leküzdésére irányuló erőfeszítések egyike jelenleg az anti-HBV core antigén (anti-HBc) pozitív donorokból származó graftok használata. Ezek a graftok gyakoriak olyan országokban, ahol magas a HBV-fertőzés prevalenciája, mint Ázsiában és a Földközi-tenger országaiban. Ebben az esetben májátültetés során megvan a kockázata a HBV átvitelének a recepiensbe [177].

A HBcAb-pozitív donor graftok jobb kimenetelt mutatnak, amikor HbsAg-pozitív recipiensbe történik az átültetés, mint amikor HbsAg-negatív recipiensbe történik. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a donor HBcAb pozitivitása szigorúbb allokációs stratégiát igényel.

Az anti-HBc pozitív máj donorainak gyakran van okkult HBV-fertőzése, azaz perzisztens máj és/vagy szérum HBV-DNS aktív HBV fertőzés szerológiai bizonyítéka nélkül, így a vírusreplikáció megnövekedhet a transzplantáció utáni immunszuppresszió használatával és különösen a kortikoszteroidok alkalmazása mellett. Az anti-HBc pozitív donorokból származó graftok jelenleg a fő forrásai a májtranszplantáció után kialakuló, *de novo* HBV fertőzéseknek [178]. Számos központ használja ma már az anti-HBc pozitív donoroktól származó graftokat HBsAg negatív recipiensek számára. Mivel a *de novo* HBV fertőzések kialakulásának valószínűsége lényegesen alacsonyabb az anti-HBc és/vagy anti-HBs pozitív recipiensekben a HBV naív recipiensekhez képest (15% vs. 48%), javasolt az anti-HBc pozitív donorokból származó májgraftokat elsődlegesen HBV-vel találkozott recipiensekbe ültetni. Az anti-HBs jelenléte úgy tűnik, hogy véd a *de novo* HBV fertőzéstől és mind az anti-HBc, mind az anti-HBs pozitív recipiensek biztonsággal kaphatnak anti-HBc pozitív májgraftot, poszttranszplantációs HBV profilaxis nélkül (a *de novo* HBV fertőzés valószínűsége < 2%). A pretranszplantációs védőoltás önmagában nem tűnik hatékony stratégiának, minthogy májátültetés után *de novo*

HBV fertőzés 10%-ban alakul ki sikeresen oltott recipiensekben, poszttranszplantációs profilaxis nélkül. Azonban HBV vakcináció javasolt minden HBV naív betegnek a nem HBV eredetű krónikus májbetegségük korai szakaszában (azaz a precirrotikus szakaszban), bár további anti-HBV profilaxisra lesz szükségük anti-HBc pozitív donormájjal történő transzplantáció esetén.

Ha *de novo* poszttranszplantációs HBV fertőzés alakul ki, akkor antivirális kezelésre van szükség, és értelemszerű, hogy a kezelés hatékonysága hasonlít a poszttranszplantációs HBV rekurrencia kezeléséhez. A hosszútávú lamivudin monoterápia gyenge rezisztencia-profilja miatt ma már nem javasolt. Az entecavir vagy tenofovir hatásossága bizonyított.

Összefoglalva, az anti-HBc poszitív donorokból származó májgraftok biztonsággal alkalmazhatók, lehetőleg HBsAg pozitív vagy anti-HBc/anti-HBs pozitív recipiensek számára. A HBsAg negatív recipienseknek entecavir vagy tenofovir profilaxist kell kapniuk, ellenben sem az anti-HBc pozitív, sem az anti-HBs pozitív recipienseknek nem kell profilaxis [179, 180, 17].

Végül egy beszámoló szerint nyolc esetben történt sikeres transzplantáció HbsAg-pozitív halott donorból származó graft felhasználásával HbsAg-pozitív recipiens számára, ami azt mutatja, hogy ez a donor/recipiens párosítás megvalósítható, és a „donor pool" további bővítését teszi lehetővé, megfelelő vírusellenes kezelés és monitorizálás mellett [181].

HCV-pozitív donor

A krónikus donorhiány szükségessé tette, hogy a HCV-pozitív donorokat is alternatív szervforrásként vegyük számba. A HCV antitest-pozitív graftok használata HCV-fertőzött recipienseknél bevett gyakorlat, és általában biztonságosnak tekinthető [182, 183], HCV-negatív recipienseknél a HCV-pozitív graftok használata ma már nem abszolút kontraindikált. A HCV-pozitív donormájak transzplantációja a HCV-pozitív recipiensekben nem jár nagyobb betegségprogresszióval vagy graftvesztéssel [184], és hasonló a graft- és betegtúlélés, mint azoknál a HCV-pozitív recipienseknél, akik HCV-negatív májat kaptak. A recipiensétől különböző donor genotípussal történő szuperinfekció minden genotípus esetében előfordulhat. A HCV hatékonyan kezelhető posztoperatívan még a negatív recipiensek esetében is, a vizsgálatok a rövidebb perioperatív profilaktikus DAA kezelés hatékonyságát is bizonyították a graft HCV általi újrafertőződésének megelőzése érdekében. A Levitsky és munkatársai által végzett vizsgálat 88%-os SVR-t mutatott ki a transzplantáció napján egyszeri dózisú ledipasvir/sofosbuvirral végzett kezelést követően, amelyet 4 hétig naponta egyszeri adták a posztoperatív időszakban. Ebben a vizsgálatban a betegek nagy százalékánál fordultak elő ugyan mellékhatások, de nem számoltak be halálesetről vagy graftvesztésről. Ez a vizsgálat azonban kicsi (csak 16 beteget foglalt magában) és rövid távú volt. További újabb bizonyítékok arra utalnak, hogy a profilaktikus vagy megelőző DAA-terápia a viremia kialakulása előtt csökkenti a szövődmények valószínűségét, és lerövidítheti a kezelés időtartamát [185, 186]. A HCV antitest-pozitív graftok használata HIV és HCV koinfekció esetén rosszabb graft- és betegtúlélést eredményez [134, 187]. Ebben a populációban a donor- és recipiensszelekció optimális stratégiája még nincs teljesen meghatározva.

Fontos megjegyezni, hogy kimutatták azt, hogy a HCV- és HBV-fertőzött donorokból vett friss artériás és vénás graftok különböző típusú vaszkuláris rekonstrukció céljából történő felhasználása májátültetés során átvihetik a fertőzést a donorból a nem fertőzött recipiensekbe [188]. Ennek elkerülése érdekében az angliai HTA (Health Technology Assessment) szabályrendszert és egy adatbázis állított fel elkerülendő az érveszteséget, az American Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) pedig határozatot hozott arról, hogy az erek csak azokba a recipiensekbe ültethetők, akikbe ugyanabból a donorból származó szerv is került [189].

A hazai eljárásrend szerint HCV-pozitív donorból történő májtranszplantáció a beteg felvilágosítása és írásos beleegyezése után anti-HCV-pozitív recipiensbe beültethető a donor máj szövettani vizsgálata után, ha donor máj F0-F1 stádiumban van [28].

Donor korábbi vagy meglévő daganatos megbetegedésse

Olyan donorból származó májgraft, akinek anamnézisében rosszindulatú daganat szerepel, szelektált esetekben beültethetők, minthogy a donorból tumor átvitele májátültetéssel ritka. 1965 és 2003 között, 38 ilyen esetről számolt be az Israel Penn International Transplant Tumour Registry.

Szervátültetés során a donorral rosszindulatú daganatos betegségnek az átvitele ennek ellenére megtörténhet, és fatális szövődményt jelenthet az immunszupprimált transzplantált recipienseknél. Jelenlegi vagy múltbeli rák esetén a donormáj elfogadása nagy kihívást jelentő döntés mind a sebészek, mind a betegek részéről.

A primer intracranialis rosszindulatú daganatok központi idegrendszeren kívüli terjedésének alacsony a kockázata, így a recipiensekbe történő transzmissziónak is relatív alacsony a kockázata [190].

Bizonyos esettanulmányok beszámolnak központi idegrendszeri rosszindulatú daganat átviteléről donorokból. Ezekre azonban jellemző, hogy nagy malignitású daganatok, valamint a vér-agy gát integritását megszakító „debulking" műtéten, sugárkezelésen és agyakamrai shunt behelyezésen átesett donorok esetében történt. Az Európa Tanács 1997-es határozata szerint, hogy míg az alacsony malignitású, elsődleges rosszindulatú donorokból származó szervek használata biztonságos, a központi idegrendszer magas malignitású, rosszindulatú tumoraival rendelkező potenciális donorokból származó szervek, különösen, ha a vér-agy gát sérült, már nem tekinthetők biztonságosnak az átültetésre. 2003-ban egy monotematikus ASTS konferencián ajánlásokat fogalmaztak meg a tumoros anamnézissel rendelkező donorokból származó szervek használatáról. A glioblastoma multiforme, a melanoma, a choriocarcinoma és a tüdőrák abszolút májtranszplantációs kontraindikációként lett meghatározva [191].

A brit nyilvántartási adatok retrospektív elemzése azt mutatja, hogy 177 primer intracranialis rosszindulatú daganattal rendelkező donor 448 recipiensének egyikében sem alakult ki átvitt daganat. A magas malignitású tumorok között volt 23 Grade IV glioma (glioblastoma multiforme) és 9 medulloblastoma. A megnyugtató eredményű tanulmány ellenére továbbra is van egy kicsi, de egyértelmű kockázata a rák átvitelének intracranialis malignitás esetén. A sebésznek ismernie kell a donoradatokat, beleértve természetesen a tumor szövettanát és műtéti vagy sugárkezelését. A szervkivétel során metasztatikus tumor irányában a mellkas és hasüreg alapos vizsgálatát el kell végezni.

A nem központi idegrendszeri daganatok esetében, mint korábban említettük, a melanoma, a choriocarcinoma és a tüdőrák képez abszolút donációs ellenjavallatot. Gyakoribb daganatok, mint a colorectalis és a mellrák előrehaladott stádiumban (CRC > T3 vagy emlőrák > T1c) abszolút kontraindikációk. A szervdonációt alaposan meg kell fontolni attól függően, hogy mi a pontos tumor stádium és mennyi a tumormentes időintervallum.

Végül, rendkívül fontos a potenciális recipiensek tájékoztatása a rosszindulatú daganat átvitelének kicsi, de egyértelmű kockázatáról, valamint a túlélési esélyről, ha úgy döntenek, hogy a várólistán maradnak.

Fertőző donorból származó májgraftok használata

Szervátültetés nincs mikrobiális fertőzések kialakulásának veszélye nélkül, ellentétben az USA CDC „zéró" kockázatra vonatkozó elvével, Európában a filozófia az, hogy a kockázat nem küszöbölhető ki, hanem klinikai környezetbe kell helyezni. A kockázat oszályozását általában a fertőzés típusa szerinti biztonság és elfogadhatóság értékelése szempontjából alkalmazzuk.

Nem elfogadható kockázat. Ez a csoport az abszolút kontraindikácó. Egy példa az elfogadhatatlan fertőzésekkel rendelkező donorra a HIV-1 vagy HIV-2 pozitivitás. Annak ellenére, hogy jelentősen megnövekedett a túlélés és javult a QoL a HIV-ben szenvedő betegek esetében a fertőzés kezelésében történt előrelépésnek köszönhetően, definitív kezelés hiányában ez a fertőzés abszolút ellenjavallata a donációnak.

Ugyanezt az elvet kell alkalmazni az összes olyan mikroorganizmus okozta szisztémás fertőzés esetében, mint például a multirezisztens bakteriális fertőzések, vagy WNV, amelyekre használható terápiás lehetőség nem létezik. Az olyan donorokat, akik bizonyítottan központi idegrendszeri WNV fertőzéssel rendelkeznek, a nem tekinthetők alkalmasnak a recepiensbe történő átvitel kockázata miatt [192]. Az IgM kimutatása a viraemia után 4 nappal lehetséges, az IgG-szerokonverzió pedig kb. 8 nap. Mindazonáltal a WNV szérum IgM perzisztálhat 500 napig az akut fertőzés után is. Így sem a WNV szérum IgM jelenléte, sem annak hiánya nem elegendő az aktív fertőzés kizárásához; a donorok kivizsgálásához RNS-teszt (NAAT) szükséges az acut fertőzés azonosítására [193]. A fertőzött donorokból recipiensekbe történő átvitel nem történt meg minden esetben, és a recipiensek már meglévő immunitása megakadályozhatja a transzmissziót. Ha egyszer egy fertőzés bekövetkezik, a tüneti betegség gyakoribb az immunszupprimált betegeknél és jelentős tartós neurológiai morbitiáshoz vagy mortalitáshoz vezet. Jelenleg még nincs bizonyított kezelése a WNV fertőzésnek.

Általában az encephalitis, különösen ismeretlen eredetű lázzal, jellemzően vírusos fertőző betegség átviteléhez társul. Sok esetben transzmisszió során a donor kezdetben nem encephalitis-gyanús. Ezért a legtöbben úgy gondolják, hogy azok a donorok alkalmatlanok, akiknél encephalitis áll fenn bizonyított ok nélkül [194].

Aktív tuberkulózisos donorok nem tekinthetők szervdonoroknak; a kezeletlen látens *Mycobacterium tuberculosis* által fertőzött donorból származó beültetett szervek esetén a recipienseket a közzétett irányelvek alapján kell kezelni [195]. Az isoniazid hatékonynak tűnik és hepatotoxicitása a kezelt recipiensek 6%-ában jelentkezik. A donoreredetű tuberkulózis fertőzések tünetei általában kevesebb, mint 3 hónappal a transzplantáció után jelentkeznek. Fontos megjegyezni, hogy a tünetek, különösen a májrecipienseknél, lehetnek atípusosak és lázzal, szepszissel, valamint emelkedett májenzimekkel járhatnak. A recipiens túlélési esélye jobb, ha az aktív tuberkulózis korán kerül felismerésre [196].

Magas, de elfogadható kockázat. Ez a csoport azokat az eseteket foglalja magában, amikor a donor kivizsgálása során már diagnosztizálták az átvihető kórokozókat vagy betegségeket, de a recipiens speciális egészségi helyzete

vagy klinikai állapotának súlyossága indokolja a szervelfogadást. Kifejezetten ebbe a kateróriába tartozik az, amikor a recipiens transzplantáció nélküli mortalitásának nagyobb a kockázata, mint az átültetés kockázata [197]. Erre példa a HCV vagy HbsAg-pozitív donorszervek átültetése HCV- vagy HBV-negatív recipiensekbe.

Habár szifilisz átviteléről fertőzött donorból ritkán számoltak be, azon recipiensek profilaktikus kezelése, akik pozitív szifilisz szerológiájú donoroktól származó szervet kaptak, általában megakadályozza a transzmissziót. Rendszerint a recipienseket a késői látens szifilisz ellen kezelik (pl. 3x2.4M U penicillin G benzathine i. m.) [198]. A pozitív nem-treponema szerológiájú (pl. rapid plazma reagin vagy VDRL) donoroknál megerősítő vizsgálatot kell végezni, akkor is, ha ennek eredménye csak a transzplantáció után lesz, mert a szervdonorok közötti fals pozitivitás aránya magas [199]. Megerősített pozitív szifilisz szerológia magatartásbeli kockázati markernek minősül, amely az US Public Health Service irányelvei szerint magasabb kockázatot jelent a donor tekintetében HIV, HBV és HCV vonatkozásában.

Kalkulált kockázat. Ez a csoport azokat az eseteket foglalja magába, amelyekben a transzplantáció a jelen lévő fertőző betegségek ellenére engedélyezett az ugyanazon betegségben szenvedő, vagy protektív szerológiai állapottal rendelkező recipiensnél. Ez a kockázat azokra a donorokra is vonatkozik, akik dokumentált bakterémiában és/vagy bakteriális meningitiszben szenvednek, de legalább 24-48 óráig célzott antibiotikum-kezelésben részesülnek [197]. Ebbe a csoportba tartoznak a HCV- vagy HBV-fertőzésben szenvedő donorok is (lásd az előző bekezdéseket).

A bakteriális fertőzések transzmissziója gyakran mérséklődik az általános perioperatív antibiotikum-kezelés révén. Nagyon sokat tanultunk a donorokat érintő bakteriális fertőzések kockázatáról: biztonsággal tekinthetők donornak az olyan betegek, akik bizonyos bakteriális fertőzésekben szenvednek, mindaddig, amíg a donor a szervkivétel előtt, illetve a recipiens a szervátültetés után egyaránt megfelelő kezelésben részesül. A rendelkezésre álló információk alapján, a legalább 48 óráig aktív antibiotikumkezelésben részesülő, bakterémiás donor szervei biztonsággal felhasználhatók, amíg a recipiensnél is folytatják ugyanezt a hatásos antibiotikumterápiát [200]. Bár a recipiens anibiotikumkezelésének optimális időtartamát prospektív módon még nem vizsgálták, a legtöbb szakértő azt ajánlja, hogy kitenyésztett baktériumra célzott antibiotikumkezelést legalább 14 napig kell folytatni a recipiensél [200, 201]. A donornál ki kell deríteni, vannak-e disszeminált infekciós gócpontok, mert ez nagyobb transzmissziós kockázatot jelent, ami különösen nagy abban az esetben, amikor az eltávolítandó szerv bizonyítottan érintett. A legmegalapozottabb adatok olyan dokumentált bakteriális meningitiszben szemvedő donoroktól származnak, akik legalább 24-48 óráig részesültek hatásos antibiotikum-terápiában: a transzmisszió kockázata kivételesen alacsony volt a donor és a recipiens aktív kezelésével. Nem disszeminált, a májat vagy az epeutakat nem érintő (pl. köpet és vizelet) fertőzések esetén nem feltétlenül szükséges a recipiensek kezelése. A virulens organizmusok – mint amilyen a *Staphylococcus aureus* és a *Pseudomonas aeruginosa* – által okozott bakterémia korai poszttranszplatációs szepszist vagy mikotikus anerurizmát eredményezhetnek az allograft vaszkuláris anasztomózisain. A standard kezelés magában foglalja a recipiens hosszabb távú terápiáját (két hét), ha ismert, hogy a donornak virulens organizmus által okozott bakterémiája volt [202].

Az EBV-fertőzés különös figyelmet igényel a poszttranszplantációs limfoproliferatív megbetegedések kapcsán, különösen gyermekeknél és serdülőknél. Ebben az esetben szükséges a donor és a recipiens monitorozása, a nagy kockázatú esetekben (D+/R-) pedig a megelőző monitorozás is megfontolandó. Az immunszuppresszív kezelés egyidejű redukciója jelenti a kezelés legfőbb alapját. Korai graftdiszfunkció esetén azonnal meg kell vizsgálni, hogy érinti-e a májat a poszttranszplantációs limfoproliferatív betegség. A későn kimutatott poszttranszplantációs limfoproliferatív betegség nagyobb eséllyel fordul elő disszeminált betegséggel együtt.

A Chagas-kórt okozó *T. cruzi* parazitára szeropozitív donorok májának átültetése megfontolható [203]. A *T. cruzi*-fertőzés hosszú ideig tünetmentes lehet a megfertőződés után. A tünetek közé tartozhat a láz, amely gyakran társul fájdalmas és erythematosus bőrkiütéssel. Azokat a recipienseket, akik donorjai bizonyítottan *T. cruzi*-szeropozitívak, a transzplantáció után rendszeresen el kell végezni a parazitémia szűrését. Ha ők is pozitívnak bizonyulnak, szükségessé válik a kezelésük [204]. A bizonyítottan *Naegleria fowleri* által okozott meningoencephalitisben szenvedő donorok esetén kicsi a transzmisszió kockázata [205].

Nem értékelhető kockázat. Ebbe a csoportba olyan esetek tartoznak, amelyeknél a kiértékelési folyamat nem teszi lehetővé a fertőző betegségek megfelelő kockázatértékelését [197]. Eddig ritkán fordult elő, hogy a donor fokozott rezisztenciával rendelkező bakteriummal (pl. vankomicin-rezisztens *Enterococcus*, *Acinetobacter baumannii*, karbapenemáz-termelő *Klebsiella pneumoniae*) fertőzött szerveit biztonsággal transzplantálták volna, és az ilyen eseteket tapasztalt infektológus szakorvossal kell megbeszélni, a graftvesztés és a mortalitás nagy kockázata miatt, ha a recipiens is megfertőződne [198].

Ami a gombás fertőzéseket illeti, a leggyakoribb donorról recipiensre terjedő fertőzések a Candida-fajok által okozott gombás megbetegedések, az endémiás mikózisok (különösen a *Coccidioides immitis*) és a *Cryptococcus*-fertőzések. Amikor átterjed a fertőzés, akkor ezek a mikózisok jelentős morbiditással, továbbá gyakori graftvesztéssel és/vagy

a recipiens elvesztésével társulnak. A szerv megfertőződése a szervkivétel és prezerváció alkalmával gyakrabban fordul elő, mint a fertőzés transzmissziója. A prezervációs folyadék Candida-fajokra pozitív tenyésztési eredménye a kezelés azonnali megkezdését indokolja. A legtöbb központban azol-típusú antifungális szereket alkalmaznak a poszttranszplantációs profilaxis során. A megfelelő adagolásra és a gyógyszerszintek szoros monitorozására azért van szükség, mert az azolok kölcsönhatásba lépnek a kalcineurin-gátlókkal (CNI) és a rapamycin-gátlók emlősökben található célpontjaival [206].
Standard kockázat. Ebbe a csoportba tartoznak azok az esetek, ahol a kiértékelési folyamat során nem találnak fertőző betegséget [197].

Ajánlás59
Az idősebb donoroktól származó máj felhasználása magasabb mortalitási és graftvesztési kockázattal jár, különösen a HCV-vel fertőzött betegeknél. Szelektált betegeknél viszont kiváló eredményeket lehet elérni, ezért felhasználásuk javasolt. (Grade II-2)

Ajánlás60
A diabéteszes donorokból származó májak beültetése javasolható, de csak HCV negatív recipienseknek. (Grade II-3)

Ajánlás61
Mikroszteatotikus vagy enyhén makroszteatotikus májgraftok átültetésre alkalmasnak minősülnek, használatuk javasolt. Májgraft mérsékelt makrovezikuláris szteatózisa elfogadható eredményekkel járhat szelektált donor-recipiens kombinációk számára. Súlyos makroszteatózis esetén a májgraftot nem lehet átültetni, mivel az emelkedett graftvesztéssel és mortalitással jár. (Grade II-2)

Ajánlás62
Anti-HBc pozitív donorok máját át lehet ültetni – lehetőleg HBV-vel találkozott recipiensjelöltnek. Anti-HBc pozitív donormáj átültetését követően a HBV rekurrencia profilaxist azonnal el kell kezdeni azoknál a recipienseknél, akik anti-HBs negatívak. Az entecavir vagy tenofovir alkalmazása javasolt. (Grade II-2)

Ajánlás63
Anti-HCV pozitív graftok átültetése HCV fertőzött recipiensbe általában biztonságosnak tekinthető, de HCV negatív recipienseknél kerülendő. (Grade II-2)

Ajánlás64
Malignus tumoros anamnézisű donorból származó máj szelektált esetekben átültethető, a daganat eredetének és stádiumának függvényében. (Grade II-3)

Ajánlás65
Bizonyos bakteriális donorfertőzések esetén a májgraft lehet biztonságosan használható, ha megfelelő kezelés biztosítható mind a donornak a szervkivétel előtt, mind a recipiensnek a transzplantáció után. Izolált gombás fertőzés esetén az ilyen donorokból származó májat át lehet ültetni. Bizonyos vírus vagy parazita okozta donorferőzések esetén is átültethető a máj, a fertőzés típusától és a recipiens májbetegségének a súlyosságától függően. (Grade II-3)

Donorkockázat-index (Donor risk index)
Feng és mtsai [207] 2006-ban kifejlesztettek egy donorkockázat-indexet (DRI) abból a célból, hogy mennyiségileg meghatározzák, mennyire vannak hatással a specifikus donortulajdonságok a poszttranszplantációs graftelégtelenség kockázatára. Az így szerzett információ értékét kiemeli, hogy az egyes transzplantációk elfogadásáról vagy elutasításáról hozott minden egyes döntés életmentő és életet veszélyeztető is lehet. A donor öt olyan tulajdonsággal rendelkezik, amelyek egymástól függetlenül megjósolják és jelentősen növelik a graftelégtelenség kockázatát: életkor (40 év felett), rassz (afroamerikai vs. europid), a halál oka (cardiovascularis események, egyéb, DCD), a parciális/split májgraft, valamint a testmagasság (10 cm-enkénti csökkenés). A két egymástól független transzplantációs faktor, a hideg ischaemiás idő, illetve a donor és a recipiens földrajzi távolsága is jelentős összefüggésben áll a graftvesztés kockázatával. Megjegyzendő, hogy a DRI értékét korlátozza, hogy nem veszi figyelembe a zsírmájat.

Kockázategyensúly-pontszám (Balance of risk score)
A kockázategyensúly-pontszámot (BAR-pontszámot) 37 255 beteg alapján az UNOS (United Network for Organ Sharing) adatbázisában számolták ki, és a poszttranszplantációs túlélés hat legjelentősebb prediktív faktorát határozza meg [208]. A parciális transzplantációkat (split és élődonoros májátültetés), a DCD-ket és kombinált májátültetéseket kizárták, hogy elkerüljék a zavaró változókat. A poszttranszplantációs túlélés hat legerősebb prediktív faktora a következő: a recipiens MELD-pontszáma, hideg ischeamiás idő, a recipiens és a donor életkora, korábbi transzplantáció, a transzplantációt megelőző életfenntrató kezelés. A BAR-pontszám növekedésével a beteg túlélése csökken. Amíg azonban a mortalitás lineárisan nő a magasabb MELD- vagy SOFT-pontszámokkal, addig 16-os BAR-pontszámig a mortalitás stabil marad, majd ezt követően, 18-as BAR-pontszámtól exponenciálisan nő.
A BAR-pontszám meghatározása megfelelőnek tűnik annak a küszöbnek a meghatározásához, ahol a májátültetés kockázati már túl magas. Ezt a küszöbértéket 18-as BAR-pontszámnál határozták meg, számos egymástól független kockázati tényező összegzésével. Érdekességképpen, a magas MELD-pontszámú esetek a BAR-módszert használva kiegyensúlyozhatók a donor és a recipiens alacsony életkorával, vagy a rövid hideg ischaemiás idővel. Ami a steatosist illeti, azok a májgraftok, amelyeknél microsteatosis vagy 30%-os, illetve kisebb macrosteatosis áll fenn, biztonsággal alkalmazhatók 18 vagy annál kisebb BAR-pontszám esetén, de a 30%-nál nagyobb macrosteatosisos májgraftok kockázatkiegyenlítéssel használhatók, ami legfeljebb 9-es vagy annál kisebb BAR-pontszámot jelent [176].

Májátültetés

A májátültetések különböző típusai
A rendelkezésre álló graftok kis száma, illetve a májátültetés indikációinak nagy száma miatt alternatív stratégiák kutatása vált szükségessé, hogy a lehető legtöbb beteg számára legyen megfelelő szerv [209]. Európában és az USA-ban a leggyakoribb májtranszplantációs műtét az úgynevezett „konvencionális" vagy „standard" típus, amely során teljes májgraft kerül átültetésre [40, 209]. Ugyanakkor az ázsiai országokban, ahol ritka a halott donortól származó szerv átültetése, a leggyakoribb szervátültetési típus a parciális graftok átültetése élő donoroktól [210].

Konvencionális vagy „standard" májátültetés – Teljes májgraft
A májgraft a jobb felső kvadránsba kerül beültetésre, ahol korábban a beteg máj volt (orthotopikus transzplantáció). A sebészeti beavatkozás különbözik annak fényében, hogy a recipiensnél a vena cava inferiort (VCI) megőrzik vagy sem. A legtöbb európai országban a „piggy back" technika használatos, amely során megőrzésre kerül a natív VCI-t [211, 212]. A donor szuprahepatikus VCI-ját a recipiens májvénáinak közös szájadékával, illetve VCI-jával anasztomizáljuk, ezt követően a portális véna, a májartéria és az epeutak rekonstrukcióját végezzük el, általában a donor és a recipiens fő epeútjának vég a véghez anasztomózisával [213]. Amikor a recipiens VCI-ját nem tudjuk megőrizni, akkor a vaszkuláris rekonstrukció során vég a véghez anasztomózist készítünk a donor VCI szegmense és a recipiens szupra-, illetve infrahepatikus VCI-ja között.

A donor típusától függő csoportosítás
Agyhalott donor. Ez az agyhalott donortól származó graftdonációt jelenti (DBD).

Szívhalált követő szervdonáció. Irreverzibilis keringésmegállásban elhunyt donortól származó graft donációja (DCD).

Dominó májtranszplantáció. Az ilyen típusú eljárásnak a leggyakoribb indikációja a familiáris amyloid polyneuropathia (FAP vagy *Corino de Andrade-kór*). Mivel ez a betegség extrahepatikus szerveket is érint, és a májfunkció egyébként teljesen normális, ezért a FAP-ban szenvedő beteg máját más betegnek adják, amíg ő halottól származó szervet kap (dominó effektus) [214]. Az egyik szükséges feltétel ahhoz, hogy egy recipiens gy FAP-ban szenvedő betegtől dominó transzplantációval májat kaphasson az az, hogy a recipiens 55 évnél idősebb legyen azért, hogy minimalizáljuk a betegség kialakulásának kockázatát. Ennek az eljárásnak számos fontos technikai része van. Ezek közül az egyik, hogy a FAP-ban szenvedő beteg VCI-jának megőrzése olyan graftot igényel, aminek három különálló szuprahepatikus vénája van, amely helyreállításához *ex vivo* rekonstrukciós eljárásra van szükség. A FAP-ban szenvedő donorban teljes hepatectomiát végzünk a vérellátás megőrzésével, azonban a portális hipertenzió hiánya miatt ez kevésbé komplex feladat [215].

Parciális májátültetés. Bizonyos esetkben parciális májgraftokat használjunk beültetésre. Ez akkor válhat szükségessé, amikor az anyagcsere-folyamatok részleges támogatása szükséges egy specifikus vagy teljes metabolikus károsodás miatt. Az utóbbi tekintetében az egyik legfőbb előfeltétel, hogy a graft kellő volumenű legyen a beteg életben tartásához közvetlenül az átültetés után. A beteg és a graft tömege közötti összefüggés rendkívül fontos. A graft és a recipiens súlyaránya legalább 0,8% kell, hogy legyen, pl. egy 80 ttkg-os beteg esetében legalább 640 g-os tömegű graft szükséges. Ezen oknál fogva felnőtt élődonorokból általában jobb lebenyt használunk fel az átültetéshez felnőtt vagy nagyobb gyermek recipiens esetén [216].

Auxiliáris májtranszplantáció. Az auxiliáris szervátültetés alapvetően két esetben jelent alternatívát. Az egyik az akut májelégtelenség (ALF), amikor a parciális graftot a beteg máj támogatására transzplantáljuk, amíg az visszanyeri funkcióját [217]. Amikor a saját májban helyreáll a normális funkció, a graftot eltávolítjuk és az immunszuppressziót leállítjuk. A másik eset azokat a betegeket érinti, akiknek valamely funkcionális veleszületett betegségük vagy anyagcsere-betegségük érinti a normálisan működő májat. Az eredeti máj megtartása mellett a parciális graft beültetése korrigálja az anyagcserezavart és elkerülhetővé teszi a teljes májátültetést [218]. A legjobb eredményeket fiatal, főleg vírusos vagy autoimmun-eredetű akut májelégtelenségben szenvedő betegeknél lehet elérni [219]. Rosszabbak az eredmények Budd–Chiari-szindrómában és Wilson-kórban szenvedő betegeknél [220], az akut hepatits-B pedig ellentmondásos indikáció a graft újrafertőződésének kockázata miatt [221]. Az auxiliáris májátültetés techikailag orthotopikusan vagy heterotopikusan végezhető.

Split májátültetés. Ez az eljárás a máj két részre történő osztását jelenti, és technikája függ attól, hogy kik a leendő recipiensek. Ha a grafton egy felnőtt és egy gyermek osztozik, a májat egy – a IV. szegmentumot is magába foglaló – kiterjesztett jobb lebenyre és egy – a II. és III. szegmentumból álló – parciális bal (bal lateralis) graftra osztjuk [222-224]. Ha pedig két felnőtt között osztjuk meg a májat, akkor a két rész egy teljes jobb lebeny (V–VIII. szegmentum) és egy teljes bal lebeny (I–IV. szegmentum). A legfőbb meghatározója ennek a bal lebeny mérete, amelynek körülbelül 450 g a tömege, amit csak kisebb testtömegű (50-55 kg) betegekbe lehet beültetni [225, 226].

Élődonoros májátültetés. Gyermekrecipiensek esetében a megfelelő kisméretű donorszerv hiány számos alternatív megoldáshoz vezetett, amelyek egyike egy felnőtt donorszerv II. és III. szegmentumának (bal lateralis graft) az átültetése [227]. Ázsiai országokban, ahol az elhunytakból történő átültetések száma elenyésző [210], az élődonoros májátültetés terjedt el, és felnőttekbe élődonorokból leginkább jobblebeny-graftokat ültetnek [228]. Tanaka igazolta, hogy az eljárás a recipiensre és a donorra nézve is biztonsággal elvégezhető [228]. Habár az élődonoros májátültetések száma jelentős az ázsiai országokban, az USA-ban és Nyugat-Európában még kis számban végzik, alig haladja meg az 5%-ot [40].

Gyermekek esetében az élődonáció a várólistán lévők mortalitásának csökkenését eredményezte. A sebészi technika fejlődésével sok gyermek és serdülő kap felnőtt „splittelt" májgraftot, de ezt megnehezíti az egyetlen közös transzplantációs lista, amely MELD-pontszám alapú prioritási sorrenddel működik, és így csak szelektált betegcsoportnak kedvez [229].

Felnőttek esetén, az élődonáció során általában a donor jobb lebenyét használjuk fel, azaz a V–VIII. szegmenst. A jobb hemihepatectomia aprólékos disszekciót igényel, amely során izoláljuk a jobb májartériát, jobb portális vénát, a jobb epevezetéket és a jobb vena hepaticát. A graft minimális mérete legalább a recipiens testtömegének 0,8%-a kell, hogy legyen [216]. A donor hepatectomiájának technikai nehézségei mellett magának a szervkivételnek a morbiditása is jelentős, ami a donorok 38%-át érinti, a mortalitási rátát pedig körülbelül 0,18%-ra becsülik [3]. Ezen felül a szerv beültetése is kihívást jelent az anasztomózisok mérete miatt, különösen a 3-4 mm átmérőjű artéria és epevezeték miatt. Mindazonáltal azeredmények, és jelenleg hasonlók az elhunyt donorokból származó teljes graftok átültetésével elért eredményekhez [3].

A donor hepatectomiája morbiditási és mortalitási kockázattal jár [230]. Körülbelül a betegek egyharmadánál lép fel valamilyen szövődmény, amelynek jelentős része I. és II. típusú a Clavien–Dindo-klasszifikáció alapján [231]. A biliáris fisztulák a leggyakoribb szövődmények, de legtöbbször konzervatívan kezelhetők. Néhány donor kórházi vissazvételt és ellátást igényel, és reoperáció válhat szükségessé [230, 232].

A teljes szövődményarány, valamint a jobblebeny-donorok Clavien II és IIIa szövődményeinek aránya jelentősen nagyobb, mint a ballebeny-donorok esetében. Továbbá a ballebeny-donoroknál a szérum-bilirubinszint és prothrombinidő gyorsabb normalizálódását tapasztalják [233]. Kardiális (AMI) és trombemboliás (PE) mortalitás miatt kardiológiai konzílium, szív UH és trombophilia szűrése javasolt.

Összességében, annak ellenére, hogy a donormortalitás igen kicsi, az az elképzelés, miszerint egy egészséges ember meghalhat szervátültetés következtében, határozottan befolyásolja a nyugati kultúrák gondolkodását. Az Európai Májátültetési Nyilvántartásból (ELTR) származó adatok alapján a halálozás kockázata körülbelül 0,18% (**2. táblázat**) [3], bár a donorhalál nem minden esetben kerül jelentésre [234].

2. táblázat: Élődonoros májátültetés vs. elhunyt donoros májátültetés: szövődmények és mortalitás (1991–2009) – European Liver Transplant Registry [40].

	Élődonoros májátültetés
Összes	3622
Felnőtt LDLT (%)	65%
Donor mortalitás	0,18%
5 éves grafttúlélés	69%
Gyermek	78%
Felnőtt	63%
Graftvesztés okai:	
Technikai szövődmény	26%
Fertőzés	18%
Rejekció	8%
Tumor rekurrencia	12%
Általános szövődmények	20%
Nem tumoros betegség rekurrenciája	4%

Graft- és betegtúlélés Európában

1988 óta a májátültetés eredményei nagyon jók, és fokozatosan javult az utóbbi években. Európa nyilvántartást vezet (ELTR), amely alapján a transzplantációs aktivitást és az eredményeket folyamatosan monitorozzák [40]. Az indikációk nagy száma ezen jó eredményeknek a következménye, és emiatt – habár a transzplantációs aktivitás exponenciálisan nőtt – szervhiány áll fenn, ami új módszerek kifejlesztését teszi szükségessé.

Jelenleg, közel 100 000 transzplantáció után elmondható, hogy az egyéves túlélés közel 90%-os, és az ötéves túlélés körülbelül 70% [3]. A hosszú távú túlélés legfontosabb meghatározója a HCV. A **3. táblázat** mutatja a túlélést a különböző indikációkban. A transzplantált betegek élettartama kiváló, amit főleg a rekurrens betegségek – mint például a HCV vagy a HCC [235] –, és az immunszuppresszióval összefüggő mellékhatások előfordulása – mint például a kezdődő diabetes, krónikus veseelégtelenség, hyperlipidaemia, atherosclerosis vagy de novo rosszindulatú daganat – befolyásolnak [236]. Jelenleg, a legfontosabb célkitűzés, hogy csökkentsük ezeket a hosszú távú problémákat az immunszuppresszió módosításával, különösen, hogy egyelőre nincsenek új, kisebb toxicitású gyógyszerek a palettán. Jelenleg a HCV új, hatékony kezelési lehetősége azt jelenti, hogy 10 év távlatában várhatóan csökken a HCV-vel összefüggő szövődmények (cirrózis, HCC stb.) miatt szükségessé váló transzplantációk száma [237].

3. táblázat: Májátültetés indikáció szerinti eredményei. (European Liver Transplant Registry 1998–2012) [40].

Májátültetés primer indikációja	Betegszám	Csoporton belüli százalékos arány	5 éves túlélés (%)	10 éves túlélés (%)
Krónikus májbetegség	66 808		74	64
Alkoholos májbetegség (ALD)		27,6	74	60
HCV cirrózis		18,9	65	53
HBV cirrózis		7,2	75	69
HDV cirrózis		2,3	89	85
Primer biliáris cirrózis (PBC)		7,5	80	72
Malignus daganat	15 197		60	47
Hepatocellularis carcinoma (HCC)		86,5	63	49
Cholangiocellullaris carcinoma (CCC)		2,8	31	23
Metasztázisok		3,9	49	31

Májátültetés primer indikációja	Betegszám	Csoporton belüli százalékos arány	5 éves túlélés (%)	10 éves túlélés (%)
Akut májelégtelenség (ALF)	7585		64	59
Metabolikus májbetegség	5699		79	71
Benignus daganatok	1317		83	76

Műtéti szövődmények

Habár a májátültetés utáni műtéti szövődmények száma jelentősen lecsökkent, továbbra is jelentős szerepet játszanak a posztoperatív időszakban, és meghatározzák a prognózist nemcsak rövid, hanem hosszú távon is.

Vascularis szövődmények

Artériás szövődmények. Viszonylag alacsony az incidenciája (1-7%) az arteria hepatica trombózisának (HAT). A leggyakoribb a graftdiszfunkció, ami drámaian megváltoztathatja a grafttúlélést, akár 27,4% lehet az 5 éves grafttúlélés [238]. Az estek körülbelül 50%-a reintervencióval vagy revaszkularizációval kezelhető, míg a többi esetben retranszplantációra van szükség [239]. A legsúlyosabb hosszútávú következmény az ischaemiás biliáris léziók (ITBL) vagy ischaemiás cholangiopathia (IC) előfordulása, ami az esetek többségében retranszplantációt igényel.

Vénás szövődmények. A VCI-anasztomózis szintjében kialakuló sztenózis következtében létrejövő kiáramlási zavar ritka, de súlyos szövődmény, incidenciája a 1-6%, és általában az anasztómózis területén kialakuló initimahyperplasia vagy fibrosis áll a hátterében [240]. A VCI megőrzése („piggy back" technikával) drasztikusan csökkentette az anasztomózis sztenotikus szövődményeinek előfordulását [240]. Megoldásában az endovascularis technikák preferáltak [241].
A „piggy back" technika alkalmazásának kezetén a májvénákkal készült anasztomózis kiáramlási problémákat okozott a posztoperatív időszakban, a betegek legfeljebb 30%-ánal fordult elő. Ez a szövődmény nagyon ritkává vált a recipiens egybenyitott máj vénásszájadékai és a graft VCI-ja között készített anasztomózisa által [242].
A PVT előfordulása nem ritka (2,1-26%-os incidenciájú) májátültetésen átesett betegeknél [243]. Gyermektranszplantációnál biliaris atresia esetében problémát okozhat az alapbetegségben előforduló hypoplasia. Másrészt egy korábbi parciális vagy teljes PVT esetén a májátültetés bonyolultabb műtéti technikát követelhet meg, mit például portocavalis transzpozíciót, renoportalis anasztomózist, vagy multivisceralis transzplantációt. Ezek az eljárások azonban nagyobb morbiditással és mortalitással járnak [243]. Ezeknél a recipienseknél a retrombózis aránya általában magasabb, akár a 13%-ot is elérheti, ezért náluk rövid távú antikoaguláns-kezelés ajánlott [243].

Epeutakkal kapcsolatos szövődmények

Epecsorgás. Az epeszivárgás viszonylag ritka, megoldása annak okától függően lehet ERCP és sphincterotomia, esetenként átmeneti stent behelyezé, vagy műtétis. Az incidenciája körülbelül 5% [244]. A parciális graftok esetén származhat a reszekciós felszínről, ritkán reoperációra van szükség [245].

Ischaemiás epeúti károsodás (ITBL). Okai lehetnek: AB0-összeférhetetlenség, artériás trombózis (HAT), ischaemia/reperfúziós károsodás stb. DCD donoroktól származó máj átültetése esetén ez az egyik leggyakoribb szövődmény, amelyet a DCD-graftot kapó betegek 15-37%-ánál írtak le [246]. Egy másik ok a PSC kiújulása, előfordulása 20-30% [247,157]. Megjelenését tekintve intrahepaticus stricturák jellemezik, melyek elsődlegesen az összeömléseket érintik, ezáltal gyöngyfüzérszerűen sztenózissal és dilatációval jár a teljes epetraktusban. Az általános tünetek a makacs viszketéssel járó cholestasis, májtályogok és ismétlődő cholangitisek. Kezelése a retranszplantáció [248].

Anasztomózis-szűkület. Incidenciája 4-9% [249]. A nem anasztomózisos stenosissal ellentétben, az anasztomózis szűkületének oka lehet sebésztechnikai (ami fibrosist vagy ischaemiát eredményez) vagy epecsorgás [250]. A legtöbb a májátültetés utáni első évben fordul elő, habár az incidenciája egy év után is nő [250]. Az elsődleges diagnosztikai módszer a mágneses rezonanciás kolangiográfia (MRCP), aminek szenzitivitása és specificitása közel 90%-os [251], de nincs terápiás jelentősége. A hagyományos terápia intervenciós (PTD) vagy endoszkópos kezelést jelent (ERCP) ballonos dilatációval, valamint stentbeültetés, amelynek teljes sikerrátája 70-100%-os [249]. A PTD sikeraránya az endoszkópos kezelés sikertelensége vagy szövődményes hepatico-jejunostomia esetén 50-75%-os [252]. A minimál invazív úttal sikertelen esetekben hepatico-jejunostomiát kell végezni.

A parciális graftokkal összefüggő szövődmények. A parciális májgraftokkal az egyik legfőbb probléma az anasztomózis szűkülete. Az egyik legfontosabb ehhez köthető faktor az epecsorgás [253]. Az ezt kiváltó folyamat nem ismert, de feltételezhetően az epe lokális gyulladást kiváltó hatása és/vagy a gyenge lokális vaszkularizáció lehet az oka. Vizsgálatok folynak arról, hogy a vég a véghez anasztomózis mérete milyen összefüggést mutat a stenosis előfordulásával [254]. Az incidencia elérheti az 50%-ot (egyes recipienscsoportoknál kevesebb, mint 5%-ról számoltak be), és bár ez látszólag nincs hatással a hosszú távú túlélésre, az életminőséget befolyásolja [249]. Az endoszkópos kezelések sikerességi rátája statisztikailag kisebb (60-75%), mint a teljes májátültetés utáni anasztomózis-stenosis esetén [255]. Az intervenciós radiológia fontos szerepet játszik a terápiában (tágítás és/vagy stent-beültetés). A betegek körülbelül 50%-át reoperálni kell, ami hepatico-jejunostomiát jelent [245].

Ajánlás66
Ha lehetséges, májátültetés során javasolt a vena cava inferior megtartása „piggy-back" technikával. Ennek a technikának az alkalmazása nagyobb hemodinamikai stabilitással jár a műtét alatt. (Grade II-3)

Ajánlás67
A dominó-transzplantáció a donor familiáris amiloid polineuropátiája esetén alkalmazható, ha a recipiens idősebb, mint 55 év – annak érdekében, hogy csökkentsük a betegség kiújulásának kockázatát. (Grade II-3)

Ajánlás68
Auxiliáris májtranszplantáció alkalmazható akut májelégtelenségben és normális májat érintő funkcionális, veleszületett vagy metabolikus rendellenességben. Ennek a típusú átültetésnek az előnye az, hogy a beültetett májgraft eltávolítható, amint a natív máj funkciója helyreáll és így az immunszuppresszív kezelés elhagyhatóvá válik. (Grade II-3)

Ajánlás69
A gyermek májtranszplantáció esetében az alacsony számú donorszerv miatt a „split" májtranszplantáció egy használható eljárás, ha a májgraft térfogata elégséges. Ebben az esetben a gyermekrecipiens II-es és III-as szegmentumot tartalmazó parciális májgraftot kap. (Grade II-2)

Ajánlás70
Felnőtt májátültetés során is használható „split" technika a donorhiány miatt, de a bal lebenyt kapó recipienseknek alacsony súlyúnak kell lenniük. A bal lebeny beültetésének eredményei szerényebbek. (Grade II-2)

Ajánlás71
A donorhiány miatt felnőtt élődonoros májátültetés is ajánlható abban az esetben, ha van donor és a graft becsült tömege a recipiens testtömegének legalább 0,8%-a. (Grade III)

Ajánlás72
Az arteria hepatica trombózisának megelőzésére kell törekedni májátültetés során és azt követően is. Ennek a szövődménynek a kialakulása esetén 50%-ban retranszplantáció szükséges. (Grade III)

Ajánlás73
A transzplantáció előtt kialakult vena portae trombózis nem jelent abszolút kontraindikációt. Kiterjedt trombózis esetén a nem-anatómiai revaszkularizációs eljárások (mint például renoportális anasztomózis) alkalmazhatók. (Grade II-3)

Ajánlás74
Ha transzplantáció után epeúti anasztomózis-elégtelenség miatt epecsorgás észlelhető, mértékétől függően priméren ERCP és sphincterotomia is ajánlható. Ha az epecsorgás perzisztál, átmeneti epeúti stent beültetése is alkalmazható, szükség esetén azonban reoperáció szükséges. (Grade II-3)

Ajánlás75
A csökkent véralvadási képességű betegeknél 48 órán keresztül sebészi tamponálás alkalmazható. (Grade III)

Ajánlás76
Az ischaemiás cholangiopátia előrehaladott eseteiben a végső kezelési megoldás a retranszplantáció. (Grade II-3)

Ajánlás77
Az intervenciós radiológiai vagy endoscopos kezelés ellenére sem javuló epeúti szűkület esetén hepatico-jejunostomia készítése javasolt. (Grade II-3)

Ajánlás78
Parciális graftokban kialakult epeúti anasztomózis szűkület vagy elégtelenség esetén az intervenciós radiológia fontos szerepet játszik (tágítás, stent-beültetés), de 50%-ban a betegek hepatico-jejunostomiára szorulnak. (Grade III)

Retranszplantáció
Graftvesztés májátültetés után a felnőttek 7-10%-ánál előfordul [256], ekkor a máj retranszplantációja nyújtja az egyetlen terápiás lehetőséget [257]. A főbb okokat korai (májartéria-trombózis vagy elsődleges graftelégtelenség) és késői (ischaemiás cholangiopathia (IC), krónikus kilökődés vagy elsődleges májbetegség előfordulása) csoportba oszthatjuk. A retranszplantáció időzítése kulcsfontosságú a beteg és a graft túlélése szempontjából. A 30 napnál rövidebb retranszplantációs időintervallum kisebb betegtúlélési aránnyal bír a késői retranszplantációhoz képest [258]. A retranszplantáció magas morbiditást és mortalitást jelent az első májtranszplantációhoz képest, statisztikailag szerényebb túléléssel [256]. Retranszplantációt követően az egyéves túlélés 61%, az ötéves 53,7%, a tízéves pedig 50,1%. Ezek a jelentősen kisebbek, mint az első májátültetés után, ahol ugyanolyan időszakokra nézve: 82,3%, 72,1% és 66,9%. Néhány központban a betegek háromszor, négyszer vagy többször is kaphatnak szervet.
Jelenleg a többszörös elektív retranszplantáció ritka, és az még mindig egy nyitott kérdés, hogy az elektív retranszplantáció indikációi megegyezzenek-e a krónikus májbetegségnél meghatározottakkal.

A retranszplantáció ideje
Nincsen megegyezés arra vonatkozóan, hogy melyek azok a specifikus retranszplantációs túlélési mutatók, amelyek alatt a retranszplantációt nem szabad elvégezni. Csak a szervallokációhoz alkalmazott MELD pontrendszer képes objektíven stratifikálni a retranszplantációra alkalmas betegeket a betegségük súlyosságának tükrében.
25 feletti MELD-pontszámú retranszplantált betegnél a rövid távú túlélés 60% alatti [259]. Minden betegcsoportnál nő a mortalitás a MELD-pontszám egyidejű emelkedésével, a 30 pont feletti betegek túlélési rátája 20-40% közötti. Bizonyos válogatott betegcsoportokban a retranszplantáció a primer transzplantációhoz hasonló túlélést eredményez, de összességében ez a kisebb MELD-pontszámú, jobb állapotú recipiensek esetében sikeresebb kimenetelű.
A graft minősége általában az egyik legfontosabb paraméter a transzplantáció, különösen a retranszplantáció során. Több vizsgálatra lenne szükség, hogy pontosabban tudjuk definiálni a paramétereket, de az idősebb donor és a hosszú hideg ischaemiás idő (CIT > 8 óra) kritikus kockázati tényezőknek tűnnek.
Eddig úgy véltük, hogy a HCV a nagyobb mortalitás független kockázati tényezője. Mindazonáltal, számos vizsgálat eredménye arra utal, hogy elfogadható túlélés érhető el retranszplantációt követően, és nincsen jelentős különbség a túlélést illetően HCV-pozitív, kriptogén, cholestaticus vagy alkoholos májbetegségben szenvedő betegeknél, hasonló életkor és MELD-pontszám esetén [260-262].
A recipiens kiválasztása során sokkal inkább a betegség súlyosságát, az első májültetés óta eltelt időt, valamint a graft minőségét kell figyelembe venni, és kevésbé a retranszplantáció okát.

Ajánlás79
A retranszplantáció kimenetele rosszabb, mint az első transzplantációé, de – amennyiben a beteg alkalmas rá – akut vagy krónikus graftelégtelenség esetén el kell végezni. (Grade II-2)

Ajánlás80
A retranszplantációra szoruló betegnek ugyanúgy májtranszplantációs kivizsgáláson kell átesnie, mint az első transzplantáció előtt. (Grade III)

Ajánlás81
A HCV rekurrencia nem retranszplantációs kontraindikáció. (Grade II-3)

Immunszuppresszió

Standard terápia
A máj kiváltságos szervnek minősül az immunológiai kölcsönhatások terén. A súlyos akut kilökődési epizódok spontán megszűnését írták le a recipienseknél, és ez megváltoztatta azon klinikai célokat, hogy ezentúl nem az akut kilökődés teljes visszaszorítására alkalmazzák az immunszuppressziót, hanem arra, hogy csökkentsék az immunszuppresszióval összefüggő mellékhatásokat, különösen a vesetoxicitást. Ezért a klinikusok számára a legfontosabb szempont a betegek hosszú távú eredményei, mivel az immunszuppresszív terápia hosszú távú direkt és indirekt mellékhatásai a legfőbb okai a morbiditásnak és mortalitásnak. Új immunszuppresszív protokollok léteznek különböző hatásmechanizmusú hatóanyagok kombinációjával, ami azonban nem vezetett kisebb immunológiai hatáshoz az egyes hatóanyagok dózisának csökkentésével sem. Továbbá, új, ígéretes eredményeket mutató hatóanyagok kerülnek a klinikai gyakorlatba.
Májátültetés után a kalcineurin inhibitorok (CNI-k) az elsődlegesen választott immunszuppresszánsok Európában és az USA-ban egyaránt. A májátültetésen átesett betegek közel 97%-a lett a kórházból elbocsátva CNI-terápiával [263]. Mind a ciklosporin (CsA), mind pedig a takrolimusz (Tac) kötődik citoplazmatikus receptorokhoz (a ciklosporin a ciklofillinhez, a takrolimusz pedig az FK-kötő fehérje 12-höz). Az így létrejött komplexek inaktiválják a kalcineurint, amely egy kulcsfontosságú enzim a T-sejt-receptor jelátvitelben, ezáltal gátolva a T-sejtek IL-termelését.
A CNI-k közül a takrolimusz a választott hatóanyag a májátültetésen átesett betegek 90%-ánál, és 1998 óta napjainkig jelentősen nőtt az alkalmazása.
A két CNI hatóanyag összehasonlításáról a legjobb bizonyítékkokat egy metaanalízisből nyerték [264,265], amely 3813 beteg adatait dolgozta fel, és az eredmény azt mutatja, hogy a takrolimusszal elért immunszuppresszió, transzplantáció után 1 és 3 év eltelével csökkenti a mortalitást, a graftvesztést, csökkenti a kilökődést és a szteroid-rezisztens kilökődést is.
A takrolimusz módosított (nyújtott) hatóanyag-leadású gyógyszerformája elősegíti a napi egyszeri adagolást, hasonló hatásossággal és biztonságossággal, mint ami a napi kétszeri adagolású gyógyszerforma esetén figyelhető meg [266, 267]. Ez a gyógyszerforma úgy tűnik, pozitívan hat az immunszuppresszív terápia adherenciájára is [268].
Májátültetések során az azatioprin (AZA) és mikofenolát-mofetil (MMF) antimetabolitot alkalmazzák. Az azatioprin a 6-merkaptopurin prodrug-ja, ami gátolja az inozin-monofoszfát-dehidrogenázt (IMPDH), és csökkenti a purinszintézist. Ezáltal befolyásolja a T- és B-limfociták proliferációját [269]. A mikofenolsav a mikofenolát-mofetil aktív metabolitja, és egy szelektív, nem kompetitív inhibitora az IMPDH-nak. Terápiás jelentősége és kilökődést megelőző hatása is van CNI-vel együtt adva [270].
Ezen hatóanyagok alkalmazása folyamatosan nőtt az elmúlt két évtized során amiatt, hogy csökkentsék a CNI dózisát a mellékhatások (mint a vesetoxicitás) minimalizálása érdekében. Kifejlesztése óta, a mikofenolát-mofetil fokozatosan a leginkább alkalmazott antimetabolit hatóanyaggá vált, átvéve az AZA helyét. Habár az akut kilökődés terén a mikofenolát-mofetil-nek az AZA-val szembeni jelentős előnyére vonatkozó bizonyítékok igen szegényesek.
Mindössze két randomizált, kontrollált vizsgálat során hasonlították össze közvetlenül a mikofenolát-mofetilt és az AZA-t [270, 271], egyetlen frissítéssel [272], és nem találtak különbséget a két hatóanyag között a beteg-, valamint grafttúlélés szempontjából [270].
A mikofenolát-nátrium enteroszolvens (gasztrorezisztens) gyógyszerformája (EC-MPS) azért lett kifejlesztve, hogy csökkentsék a gasztrointesztinális mellékhatásokat azáltal, hogy késleltetik a mikofenolsav (MPA, a mikofenolát-mofetil aktív metabolitjának) felszabadulását, ameddig el nem éri a vékonybelet. Bioekvivalenciát mutattak ki veseátültetés kapcsán mind egy farmakokinetikai vizsgálattal [273-275], mind pedig egy RCT-vel [276]. Májátültetés esetén is alkalmazható az EC-MPS [277-279].
A szirolimusz (SRL) és az everolimusz (EVR) a rapamicin emlősökben található célpontjának (mammalian target of rapamycin, mTOR) a gátlója. Immunszuppresszív aktivitásuk az IL-2 és IL-15 gátlásán alapul, ami gátolja a T- és B-limfociták proliferációjának indukcióját.
Az SRL-t először veseátültetések kapcsán engedélyezték. Habár májátültetés alkalmával alkalmazására „black box" figyelmeztetést kapott, miután két multicentrikus vizsgálat (Wyeth 211 és 220) során megállapították, hogy az SRL összefüggésbe hozható a korai májartériás trombózis előfordulási gyakoriságának növekedésével, valamint kifejezett mortalitással és májátültetést követő graftvesztéssel. Azonban 2000 óta számos vizsgálatot végeztek *de novo* mTOR-gátló alkalmazásával májátültetést követően, és ezek a kontrollcsoporthoz képest csökkent vagy hasonló

incidenciájú májartériás trombózist írtak le az SRL-kezelésben részesülő betegeknél [279-281]. Az SRL tehát ígéretes alternatíva, amely ekvivalens lehet a CNI-vel a graftkilökődés megelőzésében. Az SRL mellékhatásai közé tartozik a dózisfüggő hyperlipidaemia, thrombocytopenia, anaemia, leukopenia, azonban neurotoxicitás, nefrotoxicitás és diabetogenesis nélkül, viszont van sebgyógyulást érintő mellékhatása [282]. További vizsgálatok szükségesek ahhoz, hogy értékeljék az SRL-t mint májátültetés utáni elsődlegesen választandó immunszuppresszánst, akár monoterápiaként, akár más hatóanyagokkal együtt adva.

Az indukciós hatóanyagok fokozatos és állandó növekedése tapasztalható. Ennek célja, hogy csökkentsék az immunszuppresszióval járó toxicitást, a CNI-k, valamint a szteroidok alkalmazásának minimalizálásval. Az indukciós hatóanyagok közül az IL-2 receptor (CD25) monoklonális antitestje (baziliximab) a leggyakrabban alkalmazott hatóanyag. A baziliximab egy egér/humán kiméra monoklonális antitest (IgG1ĸ) mely közvetlenül a T-lymphocyták membránján antigéningerre megjelenő interleukin-2 receptor α-lánca (CD25 antigén) ellen irányul. A daclizumabot csökkent kereslet miatt nemrég kivonták a kereskedelmi forgalomból.

A baziliximab törzskönyvezéséhez végzett vizsgálat szubanalízisének alkalmával nem találtak különbséget a mortalitás, az akut kilökődés és a graftvesztés tekintetében a baziliximabbal (52,8%) és a placebóval (44,1%) kezelt betegeknél (mindkét csoportban ciklosporinnal és szteroidokkal együtt adva). Amikor a HCV-negatív betegeket külön értékelték, a baziliximab-kezelésben részesülő betegeknél az akut kilökődés jelentősen kisebb előfordulási gyakoriságát mutatták 6 hónap elteltével a placebóhoz képest [283].

Ezeket az adatokat 18 vizsgálatot feldolgozó szakirodalmi összefoglaló is alátámasztotta, kimutatva, hogy azoknál a májátültetésen átesett betegeknél, akik IL-2R-antagonistákat kapnak, az első évben vagy később kisebb albumin-kreatinin arányt, valamint kevesebb szteroidfüggő akut kilökődést, kevesebb vesekárosodást, és kevesebb posztranszplantációs diabetes mellitust tapasztaltak. Nem volt különbség a beteg- és grafttúlélés terén [284]. Ezeket a hatóanyagokat mindig CNI-vel kombinációban kell alkalmazni az akut kilökődés nagy incidenciájának elkerülése érdekében, ahogy erre néhány vizsgálat rá is világít [285, 286].

A másik indukciós hatóanyagcsoportot az anti-timocita (ATG) és anti-limfocita (ALG) poliklonális antitestek képviselik. Ezek a heterológ készítmények humán T-sejt ellenes – nyúl vagy ló eredetű – antitesteket tartalmazó infúziók. Két retrospektív vizsgálat [287, 288] eredményei szerint, az ATG-t és standard dózisban CNI-t tartalmazó kombinációval végzett háromnapos indukció jobb vesefunkcióval társult, de nem mutatott különbséget a posztranszplantációs túlélés terén. Az egyik vizsgálatban [288] az albumin-kreatinin arány az ATG-csoportban volt kisebb.

2000. és 2010. között az FDA (az Egyesült Államok Gyógyszer- és Élelmiszerügyi Hivatala, Food and Drug Administration) számos CNI-generikumot (CsA-t és Tac-t egyaránt) és anitmetabolitot (MMF-et és AZA-t is) engedélyezett. A vitathatatlan gazdasági előnyök ellenére, amelyet a generikus gyógyszerek jelentenek, alkalmazásuk a klinikai gyakorlatban még mindig aggályokat vet fel [289-291].

A transzplantációs közösség általános egyetértése az, hogy az immnszuppresszív gyógyszerek szűk terápiás indexű gyógyszereknek számítanak, a generikumok engedélyezésekor pedig eltérő standardokat kell alkalmazni [292].

A transzplantációs közösségben a jelenlegi vélemény az, hogy a generikus immunszuppresszív gyógyszerek biztonságosak az originális gyógyszerekkel összevetve, mégis szükséges az elővigyázatosság [293]. Nem szabad figyelmen kívül hagyni, hogy az egyes generikumok között nincsen bizonyított bioekvivalencia, valamint, hogy szigorú gyógyszerszint-monitorozás szükséges a kezdeti átállási szakasz során [294]. A generikus immunszuppresszánsok valódi hatásának értékeléséhez további vizsgálatok szükségesek.

Ajánlás82

A CNI-alapú immunszuppresszió még mindig a májtranszplantációs immunszupresszív kezelés sarokköve. A TAC jobb beteg és grafttúlélést biztosít, mint a CyA, beleértve a HCV-s betegeket is, használata erősen javasolt. (Grade I)

Ajánlás83

A mai napig nincs bizonyíték arra, hogy az MMF és CNI kombináció jobb graft vagy betegtúlélést biztosít, mint a CNI és szteroidok vagy AZA, ezért utóbbiak is alkalmazhatók. (Grade I)

Ajánlás84

Az indukciós kezelés biztonságos, ha együtt használják CNI-vel, amely lehetővé teszi a CNI dózisának csökkentését, különösen a már transzplantáció előtt veseelégtelen betegek esetében, ezért alkalmazásuk ebben az esetben ajánlható. (Grade I)

Specifikus recipienscsoportok kezelési rendje (veseelégtelenségben szenvedő, HCV-pozitív, fertőzés kockázatának, metabolikus szindróma kockázatának kitett, de novo tumoros betegek stb.)

Immunszuppresszió vesekárosodásban szenvedő betegeknél

Krónikus vesekárosodás (GFR ≤ 29 ml/perc/1,73 m^2) vagy végstádiumú vesebetegség (ESDR) a májátültetésen átesett recipiensek körülbelül 18%-ánál fordul elő a transzplantációt követő 5 év elteltével [295]. A nefrotoxicitás legfontosabb kockázati tényezője a kalcineurin inhibitorok (CNI-k) alkalmazása. A CNI által indukált nefrotoxicitás egyik tényezője a reverzibilis renális vasoconstrictio. A folyamat végén tubulointerstitialis krónikus fibrózis is kialakulhat, ami visszafordíthatatlan elváltozást jelent [296].

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél az indukciós hatóanyagok, különösen az IL-2R-antitest adható, késleltetetten aalkalmazott CNI-kkel [297-299].

Három multicentrikus RCT [297-299] vizsgálta májátültetést követően a vesekárosodásban szenvedő betegek IL-2R-antitestek, valamint a csökkentett dózisú CNI-kezelés hatását. Ezekben a vizsgálatokban az IL-2R-antitesteket mikofenolát-mofetillel együtt adták, majd ezt követően késleltetve adtak standard dózisú [299] vagy csökkentett dózisú takrolimuszt [298]. Azok a betegek, akik az IL-2R-antitest-kezelésben részesültek késleltetett és kis dózisú takrolimusszal, mikofenolát-mofetillel és szeroidokkal, az egyik vizsgálatban jelentős mértékben megőrizték a GFR-értéküket [298], egy másik vizsgálatban a GFR-érték jelentős javulását tapasztalták az első és a hatodik hónapban májátültetést követően a kontrollcsoporthoz képest [299]. Ezzel ellentétben, egy nyílt elrendezésű, randomizált, multicentrikus vizsgálat nem mutatott semmilyen előnyt a vesefunkció terén – itt az immunszuppressziós protokoll daclizumab-indukció és késleltetett takrolimusz-kezelés volt [297].

A mikofenolát-mofetil együtt adása kisebb CNI-dózissal (legalább 50%) vagy a CNI elhagyása a vesefunkció jelentős javulásával társul, és a biopsziával igazolt akut kilökődés kis kockázatával jár [300-305]. Annak ellenére, hogy a mikofenolát-mofetil adásának és a CNI elhagyásának kombinációja [306-310] a betegek közel 60-80%-ánál a vesefunkció javulását eredményezte, ez a terápia összefüggést mutat az akut kilökődés kockázatának szignifikáns növekedésével (3–30%) [311], ami túl magas a jelenlegi standardok fényében.

Három vizsgálat értékelte az AZA szerepét a CNI dózisának csökkentésével, illetve teljes elhagyásával járó terápiában [312-314], és javulást tapasztaltak a veseműködés terén, de egyes esetekben ez ismét növelte a kilökődés kockázatát [314]. A veseműködés tekintetében eddig egyetlen RCT-t sem végeztek a mikofenolát-mofetil és az AZA közvetlen összehasonlításával [315].

A szirolimuszt (SRL) vesekárosodásban szenvedő májrecipienseknél alkalmazzák, hogy csökkentsék a CNI dózisát, vagy leállítsák a CNI-kezelést. Azonban az mTOR-gátlók szerepe CNI indukálta vesekárosodásban ellentmondásos.

Egy metaanalízis során, amely 11 vizsgálatot foglalt magába (köztük három RCT-t), az SRL nem mutatott összefüggést a vesefunkció javulásával egy év elteltével, de a fertőzések, bőrkiütések, szájüregi fekélyek és a terápia abbahagyásának mutatóiban statisztikailag szignifikáns növekedés volt megfigyelhető [316].

Egy nagy volumenű, prospektív, nyílt, randomizált vizsgálat során a CNI-ről a vesefunkció megóvása érdekében történő konverziót értékelték SRL-alapú immunszuppresszióra májátültetésen átesett betegeknél. Összességében 607 beteget randomizáltak közvetlenül (24 órán belül) a szervátültetés után, akiket a CNI-ről később SRL-kezelésre állítottak át (n=393), vagy folytatták velük a CNI-kezelést 6 évig (n=214). A kiindulási állapot alapján korrigált Cockcroft–Gault-féle GFR-érték átlagának változását tekintve a 12. hónapban nem volt jelentős különbség a két csoport között [317]. Egy másik prospektív, nyílt elrendezésű, multicentrikus vizsgálat során a betegeket 4-12 héttel a szervátültetés után SRL és mikofenolát-mofetil kombinációval (n=148), illetve CNI és mikofenolát-mofetil kombinációval kezelt (n=145) csoportba randomizálták. Az SRL plusz mikofenolát-mofetil-alapú immunszuppresszív kezelés során a vesefunkció (GFR-érték) jelentősen jobb százalékos javulását tapasztalták a kiindulási értékhez képest, mint a CNI és mikofenolát-mofetil kombinációval [318].

Az EVR adása plusz a CNI-dózis csökkentése vagy teljes elhagyása kombinációjából származó adatok bíztatók, de nem teljesen meggyőzők.

Az EVR adását és a CNI-kezelés leállítását tartalmazó immunszuppresszív protokoll alkalmazása vesefunkciós értékek kezdeti javulásával járt, a kilökődés kockázatának növekedése nélkül [319]. Azonban egy prospektív, randomizált, multicentrikus vizsgálatban a kreatinin-clearance indulástól vizsgált átlagos változása 6 hónap elteltével hasonló volt az EVR mellett CNI-t csökkentett dózisban vagy egyáltalán nem kapó csoportokban, mint az olyan betegeknél, akik a CNI standard dózisát kapták [320].

További RCT-k megerősítették, hogy a korai, EVR-alapú, CNI-mentes immunszuppresszív kezelés alkalmazható májátültetést követően, és a betegek számára a vesefunkció tartós megőrzésének előnyét jelenti, szemben azokkal a betegekkel, akik legalább 3 évig részesülnek CNI-kezelésben [321, 322]. Egy 24 hónapos prospektív, randomizált,

multicentrikus, nyílt elrendezésű vizsgálatban a becsült GFR-érték korrigált változása a randomizációtól a 24. hónapig kedvezőbb volt EVR és csökkentett dózisú takrolimusz együttes adása mellett, mint a takrolimuszt kapó kontroll-csoportban (p < 0,001). Azonban a takrolimusz-kezelést elhagyó csoportban a randomizálást idő előtt leállították, a jelentősen nagyobb arányú, biopsziával igazolt akut kilökődés miatt [323, 324].

Ajánlás85
IL-2R antitestek együttes alkalmazása késleltetett és alacsony dózisú TAC plusz MMF és szteroid kombinációval biztonságos és jelentősen javítja a vesefunkciót májátültetés után, vesekárosodásban alkalmazásuk javasolt. (Grade I)

Ajánlás86
MMF monoterápia nem alkalmazható az akut celluláris rejekció szignifikánsan magas előfordulása miatt. (Grade I)

Ajánlás87
Az MMF kombinációja legalább 50%-ban redukált CNI-vel jelentős javulást jelent a vesefunkció vonatkozásában, alacsony akut rejekciós kockázattal, megfontoltan alkalmazható. (Grade I)

Ajánlás88
A SRL-ra történő konverzió biztonságos és megfelelő immunszuppressziót biztosít magasabb rejekciós előfordulási arány, graftvesztés vagy fertőzés veszélye nélkül májtranszplantáltakban, ezért javasolható. (Grade I)

Ajánlás89
A korai EVR-alapú CNI-mentes immunszuppresszió úgy tűnik, hogy javítja a vesefunkciót májtranszplantáció után, ez azonban az akut rejekció megnövekedett előfordulási gyakoriságáért is felelős lehet, melyet alkalmazásakor figyelembe kell venni. (Grade I)

HCV-ben szenvedő májtranszplantált betegek immunszuppressziója
A transzplantáció idején virémás recipiensnél az átültetést követő immunszuppresszió befolyásolhatja a kiújulás súlyosságát [328]. HCV-ben szenvedő májátültetésen átesett betegek immunszuppressziója az immunrendszer elnyomása és az optimális vírusgazda-immunválasz között egyensúlyozik.
Az akut rejekció kezelésére használt nagy intenzitású kezelés következtében a HCV rekurrenciája fulminánsabb lehet [329, 330]. A HCV rekurrenciát negatívan befolyásolhatja a szteroid dózisának gyors csökkentése [331, 332, 333, 334].
A HCV-fertőzések kezelésére használt, közel 100%-os hatékonyságú IFN-mentes protokollok alkalmazása esetén szükségtelen immunszuppresszív terápia individualizálása. A HCV-kezelésre vonatkozóan nincsenek külön irányelvek a májtranszplantáltakra. A kezelési sémákról a beteg genotípusa, a cirrózis jelenléte, a cirrózis dekompenzációja, a kezelési előzmények, a társbetegségek és a veseműködési zavarok alapján kell dönteni, de az immunszuppresszós és az antivirális készítmény közötti gyógyszerinterakcióra nagy figyelmet kell fordítani. [335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342]
A kalcineurin-inhibitorok (CNI), a takrolimusz (TAC) és a ciklosporin A (CsA), a transzplantált betegek immunszuppresszív terápiájának alappilléreinek számítanak [331]. Több vizsgálat is bizonyította a pangenotípusos DAA-sémák (G/P és SOF/VEL) biztonságosságát anélkül, hogy a legtöbb immunszuppresszív gyógyszer dózisának módosítására szükség lett volna [343, 344]. Egy retrospektív vizsgálat megállapította, hogy a HCV sofosbuvir-alapú kezelés a CNI szintjének csökkenéséhez vezetett, de ez nem tette szükségessé TAC dózismódosítását és nem befolyásolta a kilökődési rátát [345].

Immunszuppresszió HCC-ben szenvedő betegeknél
Az immunszuppresszió központi szerepet játszik a májátültetést követő rosszindulatú daganatok kialakulásának fokozott kockázatában, beleértve a hepatocellularis carcinoma (HCC) kiújulását is.
In vitro vizsgálatok és állatmodellek azt mutatták, hogy a CNI-k dózisfüggően növelik a TGF-béta termelését, ezzel elősegítve a tumorsejtek invazívvá válását és apoptózissal szembeni rezisztenciáját. *In vitro* adatok továbbá azt is megmutatták, hogy a CsA képes előidézni egy invazív fenotípust az adenocarcinoma-sejtekben TGF-béta által mediált

mechanizmussal [346]. Ráadásul a HCC-ben szenvedő patkányoknál összefüggést írtak le a CsA-kezelés és a rövidebb túlélés, illetve a több metasztázis között [347].

Retrospektív vizsgálatok során dózisfüggő kapcsolatot írtak le a CNI-k és a HCC kiújulása között májátültetés után [348, 349].

Amikor HCC kapcsán hasonlítják össze a CsA-t takrolimusszal, a rekurrenciára vonatkozó adatok nem egyértelműek, és retrospektív vizsgálaton alapulnak. Létezik néhány bizonyíték arra vonatkozóan, hogy a CsA összefüggésben áll a megnövekedett 5 éves betegségmentes túléléssel [350] és a csökkenő rekurrencia arányával [351], de ezeket az adatokat későbbi vizsgálatokkal nem támasztották alá [348].

Az immunszuppresziónak a HCC kiújulásában betöltött szerepét értékelő vizsgálatok során a mikofenolát-mofetil nem mutatott ilyen hatást [348, 351]. Az AZA HCC-kiújulásra gyakorolt hatásáról nem áll rendelkezésre adat májátültetés után.

Az mTOR-gátlók májátültetés kapcsán potenciálisan daganatellenes hatásúak. Ez a daganatőssejt önmegújítására, a dagantos sejtek növekedésére/proliferációjára és a tumor-angiogenezisre kifejtett gátló hatásukon alapul. Ezek miatt a tulajdonságok miatt az mTOR-gátlók lehetnek a választandó immunszuppresszánsok a HCC miatt transzplantált betegeknél. Számos vizsgálatot végeztek arra vonatkozóan, hogy teszteljék, milyen hatással van az SRL a HCC rekurrenciájára és a betegek túlélésre májátültetés után, azonban RCT-eredményeket nem publikáltak. Ugyanakkor a legtöbb ilyen vizsgálat az SRL alkalmazásának előnyös hatását mutatta, az elérhető bizonyítékok klinikai jelentéseken és retrospektív vizsgálatokon alapulnak.

Két metaanalízis [352, 353] során alacsonyabb HCC-kiújulást és kisebb összmortalitást mutatott ki SRL-szal kezelt betegeknél.

Az egyetlen prospektív, multicentrikus, randomizált, nyílt vizsgálatból (SILVER vizsgálat) származó eredmények azt mutatták, hogy az SRL javítja a kiújulásmentes túlélést és a teljes túlélést az első 3-5 évben a milánói kritériumok alapján kis kockázatú HCC-s betegeknél [354, 355].

Tekintve, hogy EVR-szal nem végeztek randomizált, kontrollos vizsgálatot, csak feltételezhetjük a protektív hatását a HCC kiújulására. I. és I/II. fázisú klinikai vizsgálatokból származó adatok arra utalnak, hogy az EVR-monoterápia stabilizálhatja az előrehaladott HCC progresszióját [356, 357].

Ajánlás90

Bár bizonyított, hogy a SRL nem javítja a rekurrenciamentes túlélést 5 éven túl, az is bizonyított, hogy hasznos a transzplantációt követő 3-5 éven belül a Milánói kritériumokat teljesítő HCC-s betegek körében, ezért használata javasolható. (Grade I)

De novo tumorral rendelkező betegek immunszuppressziója

A *de novo* rosszindulatú tumorok kockázata ugyanúgy mérlegelendő a klinikai gyakorlat során TAC vagy CsA-alapú immunszuppresszív kezelés mellett. Egy egycentrumos vizsgálat eredményei mutatták, hogy a CsA-val kezelt betegeknél nőtt a rosszindulatú tumorok kialakulásának kockázata a takrolimusszal kezelt betegekhez képest [358]. Azonban a CsA-csoportban tapasztalt kisebb kilökődési arány nagyobb immunszuppresszív hatást jelenthet ebben a betegcsoportoban. A malignancia CNI-vel összefüggő kockázata a klinikai gyakorlatban feltehetően inkább az alkalmazott dózissal, mint a CNI típusával függ össze, amint azt egy vesetranszplantált recipienseknél végzett RCT mutatja [359].

Nincsen arra bizonyíték, hogy lenne kapcsolat a mikofenolát-mofetil alkalmazása és a *de novo* rosszindulatú daganat kialakulása között májátültetés után. A mikofenolát-mofetil-kezelésből és a *de novo* rosszindulatú daganatokra vonatkozó vizsgálatokból származó adatok csak vese- [309] és szívátültetésekből származnak [360]. A szívátültetésen átesett betegeknél az mikofenolát-mofetil alkalmazása protektív hatásúnak bizonyult a *de novo* rosszindulatú daganatokkal szemben.

Nem számoltak be olyan RCT-ről, amelyik értékelné az mTOR-gátlók hatását a *de novo* rosszindulatú daganatok prevenciójában májátültetés után. Az elérhető bizonyítékok esetismertetéseken és retrospektív vizsgálatokon alapulnak, ezáltal megnehezítve az egyértelmű következtetések levonását. Limfoproliferatív betegségek és Kaposi-sarcoma javuló kimeneteléről is beszámoltak, miután átálltak mTOR-gátló-kezelésre [361]. Ennek ellenére sok transzplantációs központ gyakran kezd mTOR-gátló-kezelést, vagy áll át erre a terápiára, amikor májátültetés után fennállnak a rosszindulatú tumor kialakulásának kockázati tényezői, vagy amikor tumort diagnosztizálnak.

Ajánlás91

A *de novo* rosszindulatú daganatok előfordulását a klinikai gyakorlatban hasonlónak kell tekinteni TAC és CyA-alapú immunszuppresszív kezelés esetén. (Grade II-2)

Ajánlás92

A klinikai gyakorlatban figyelembe kell venni, hogy a CNI-hoz kapcsolódó rosszindulatú daganat kialakulásának kockázata a használt CNI dózisától, nem pedig annak típusától függ. (Grade I)

Ajánlás93

Nincs bizonyíték, amely MMF használata és de novo rosszindulatú daganat kialakulásának kapcsolatára utal májátültetés után, ezért használata javasolható. (Grade III)

Ajánlás94

Nincsenek olyan közölt randomizált kontrollált vizsgálatok, amelyek az mTOR gátlók hatását vizsgálják a májtranszplantációt követő, de novo rosszindulatú daganatok megelőzésében vagy kezelésében, de alkalmazhatók. (Grade III)

Az immunszuppresszió teljes elhagyása

A transzplantációval foglalkozó klinikusok fő célja az, hogy a recipiens befogadja a graftot, bármilyen hosszú távú gyógyszeres támogatás nélkül [362-364]. A májátültetést hosszú távon túlélő recipiensek gyakran szisztematikusan és túlzottan immunszupprimáltak. Ennek eredményeképpen, a gyógyszeres kezelés elhagyása megfontolandó, ha gondos orvosi felügyelet mellett és fokozatosan végzik. Számos vizsgálat folyt annak a lehetőségéről, hogy az immunszuppressziós kezelést teljesen elhagyják a májátültetésen átesett recipienseknél [365-375]. Ezekben a vizsgálatokban a betegek átlagosan közel 20%-ánál érték el az immunszuppresszió teljes elhagyását. Azonban az akut kilökődés előfordulási gyakorisága jelentősen magas volt, 12-76,4% közötti értékekkel. Továbbá két esetben a krónikus kilökődés graftvesztéshez vezetett olyan betegeknél, akiknél elhagyták az immunszuppressziót [369, 373]. Azoknál a betegeknél, akiknél sikerült elhagyni az immunszuppressziót, csökkent a fertőzések aránya és kevesebb gyógyszerre volt szükség a társbetegségek kezeléséhez [376], valamint javultak a kreatinin-, glükóz- és húgysavszérumszintek [377] azokhoz a betegekhez viszonyítva, akiknél nem sikerült elérni az immunszuppresszió elhagyását. Ezek ígéretes eredmények, de az immunszuppresszió elhagyását elemző legtöbb vizsgálat retrospektív elemzésen alapul, kis mintaelemszámmal és egyetlen központ tapasztalataival. Továbbá, mivel nincsenek kidolgozva a specifikus és jól meghatározott protokoll az immunszuppresszió elhagyásához és a betegek monitorozásához, ennek hiánya nem teszi lehetővé, hogy ezen ismereteket bevezessük az általános klinikai gyakorlatba.

Két prospektív, multicentrikus vizsgálatot is végeztek az immunszuppresszió elhagyására vonatkozóan gyermekgyógyászati, valamint felnőtt betegeknél [368, 379]. A gyermekgyógyászati betegekkel végzett multicentrikus vizsgálatban 20 stabil állapotú, szülői élődonációs májtranszplantált gyermeknél hagyták el az immunszuppressziós kezelést 8 év 6 hónapos medián életkorban. Az immunszuppresszió teljes elhagyását fokozatosan, legalább 36 hét alatt érték el, és a betegek állapotát átlagosan 32,9 hónapig követték. A 20 gyermekgyógyászati betegből 12-nél megfelelő allograftfunkciót figyeltek meg átlagosan 35,7 hónapon keresztül az immunszuppresszív terápia elhagyását követően. Érdekességképpen, azoknál a betegeknél, akiknél fennállt az „operációs tolerancia" (*operational tolerance – stabil és elfogadható graftfunkció immunszuppresszió nélkül*), a szervátültetést követően később kezdték el az immunszuppresszió elhagyását azokhoz a betegekhez képest, akiknél az „operációs tolerancia" nem állt fenn [368]. A felnőttekkel végzett vizsgálatokba a transzplantáció után legalább 3 évig stabil állapotú májrecipienseket vonták be. Az összesen 98 recipiens közül 41-nél sikeresen hagytak el minden immunszuppresszív gyógyszert, amíg 57-nél akut kilökődést tapasztaltak. A tolerancia összefüggésben állt a szervátültetéstől eltelt idővel, a recipiens életkorával és a férfinemmel. Az immunszuppressziót elhagyó betegeknél nem tapasztaltak előnyt a vesefunkció, a diabetes és hypertonia tekintetében [379].

Ajánlás95

Az immunszuppresszió tervezett elhagyása még kísérletes, és csak szigorúan beállított klinikai vizsgálatok során, szigorú feltételek és intenzív nyomon követés mellett végezhető. (Grade III)

Belgyógyászati szövődmények

Korai posztranszplantációs szakasz és hosszú távú követés

A halálesetek többsége a korai posztranszplantációs időszakban következik be. A graftvesztés és a halál oka különböző lehet a májátültetés után eltelt idő alapján. A fertőzések, az intra- és perioperatív műtéti szövődmények a halál és a graftvesztés csaknem 60%-át teszik ki a műtétet követő első évben, amíg az azt követő időszakban a halál legfőbb okát a *de novo* rosszindulatú daganatok és a cardiovascularis betegségek jelentik.

A háttérben álló májbetegség kiújulása egyre jelentősebb oka a késői allograft-diszfunkciónak. Az akut és krónikus kilökődés prevalenciája folyamatosan csökkent az utóbbi években, főleg az új és hatékony immunszuppresszív kezeléseknek köszönhetően. A májátültetésen átesett recipiensek körülbelül 15-30%-ánál tapasztalnak egy vagy több, akut sejtes kilökődéses epizódot, amely majdnem minden beteg esetén sikeresen kezelhető fokozott immunszuppresszióval. Ezzel ellentétben, a krónikus (ductopeniás) kilökődés csak korai fázisban kezelhető hatásosan, és graftvesztéshez vezethet. Szerencsére a ductopeniás kilökődés miatti graftvesztés mértéke jelentősen, kevesebb, mint 2%-ra csökkent. Ennek következtében az allograft-diszfunkcióhoz vagy halálhoz vezető akut vagy krónikus kilökődés nem gyakori szövődmény.

A HBV-fertőzés kiújulásának megelőzése és terápiája

Az 1990-es évek elején – még a hepatitis B immunglobulin (HBIG) alkalmazása előtt – a májgraftok több mint 75-80%-a fertőződött meg a HBV-vel fertőzött betegbe ültetve. A HBV-vel összefüggő cirrózis miatt transzplantáltaknál a graft megfertőződésének kockázata magas volt (körülbelül 70%), míg közepes mértékű (körülbelül 40%) volt a HDV-vel összefüggő cirrózisos betegeknél, és kicsi (kevesebb, mint 20%) volt a kockázat az akut májelégtelenségben szenvedő betegek esetében. A hepatitis B-fertőzés kiújulásának legfontosabb meghatározója a májátültetés idején mért magas HBV-DNS-szint [400].

Az elmúlt évtizedben a HBIG és a nukleotid-analógok (NUCs) megváltoztatták a májátültetésen átesett HBV-fertőzött betegek prognózisát a fertőzés rekurrenciájának csökkentésével. A HBV-fertőzés talaján kialakult cirrózis miatt májtranszplantált betegek klinikai állapota napjainkban kimagaslóan javult, 80%-os vagy annál nagyobb 5 éves túlélési arány a jellemző [18, 401]. Ezek az értékek hasonlóak, vagy éppen meg is haladják az egyéb krónikus májbetegség miatt transzplantált betegek értékeit.

A hatályban lévő hazai ajánlás alapján transzplantáció előtt minden HBsAg-pozitív recipiens jelöltnek olyan, hatásos NUC-t kell adni, amely esetében kicsi a rezisztencia kialakulásának valószínűsége (ETC vagy TDF) a lehető legalacsonyabb HBV-DNS-titer elérése érdekében [17].

A májátültetés utáni HBV-kiújulás prevenciója

Samuel és munkatársai [400] leírták, hogy a májátültetés idején kezdett hosszú távú parenterális HBIG-kezelés következtében jelentősen csökkent (75%-ról 33%-ra) a graftfertőzöttség, és megnőtt a 3 éves túlélés (54%-ról 83%-ra). A HBIG-nek valószínűleg számos hatásmechanizmusa van, mint például a keringő virionokhoz való kötődés, a hepatocitákban található HBV-receptor gátlása, valamint a fertőzött sejtek lízisének előidézése az antitestfüggő sejtmediált citotoxicitás által. Azonban a májátültetés idején kimutatható HBV-DNS-szintekkel rendelkező betegeknél a HBIG-monoterápia még mindig elfogadhatatlan arányokat mutatott a hepatitis rekurrencijának tekintetében. Továbbá napjainkban a májátültetést követő HBV-rekurrencia megelőzésének módja – több mint 90%-os sikerességi rátával – a HBIG és a NUC kombinációs terápiája [402-404]. Több mint 2162 beteg közül, akiket különböző HBIG-terápiával és lamivudinnal kezeltek, a HBV-fertőzés csak 143 betegnél (6,6%) tért vissza a 6-83 hónapos utánkövetési időszak során [402]. Továbbá, 6 vizsgálat metaanalízise azt igazolta, hogy a HBIG és a lamivudin kombinációja – a HBIG-monoterápiához viszonyítva – több mint 10-szeresével csökkentette a HBV kiújulását és a HBV-vel összefüggő halálozást [405].

Mivel a HBIG-kezelés drága, ezért számos vizsgálat csak kis HBIG-dózisok hatásosságát – intramuscularis vagy subcutan injekciók formájában – vagy éppen a HBIG megvonását értékelte a kiválasztott betegeknél. Minden ilyen minimalizált profilaktikus stratégia – NUC-okkal kombinációban – hatásosan előzte meg a rekurrencia kialakulását.

Mivel a NUC-okkal végzett terápia egyre hatásosabb, ezért a HBIG-kezelés szükségessége kérdésessé vált. A legátfogóbb tanulmány [408] szerint, amelyet Fung és munkatársai publikáltak, felmerülő stratégia lehet a HBIG helyett NUC-okkal végzett profilaktikus terápia: 176, három éven át entecavirral kezelt beteg esetén a virológiai relapszus 0% volt. Tenofovirral és emtricitabinnel – HBIG-vel vagy a nélkül – végzett kezelésről is jelentettek előzetes biztonságossági és hatásossági adatokat [409]. Néhány, csak NUC-kal kezelt betegnél visszatért a HBsAg, kimutatható HBV-DNS vagy SGPT-emelkedés nélkül. Ezáltal felmerül a kérdés, hogy a graft megfertőződésének prevencióját szeretnénk-e elérni

(ami szükségessé tenné a HBIG alkalmazását), vagy csak az a cél, hogy kontrolláljuk a rekurrens fertőzést (amely esetben a HBIG valószínűleg nem szükséges) [409]. Mivel a HDV-reinfekció specifikus profilaxisára nincs elérhető módszer, ezért erre a célra a leghatásosabb a HBIG-vel és antivirális terápiával végzett standard HBV-profilaxis.
A hatályban lévő magyar eljárásrend szerint a transzplantáció után az NUC-kezelés hatékonynak és biztonságosnak látszik a HBV-rekurrencia megelőzésére és HBIG alkalmazása nélkül is javasolt, kivéve, ha a recipiens a transzplantáció idején HBsAg-pozitív. A transzplantáció után az NUC-kezelés a beteg élete végéig folytatandó. [17].

Ajánlás96
A legtöbb HBV-fertőzött májrecipiensnél a HBV rekurrencia megelőzésének hatékony statégiája a HBIG és NUCs kombinációja, alkalmazásuk erősen javasolt. (Grade I)

Ajánlás97
A transzplantáció idejében HBV DNS negatív és nem NUCs-rezisztens betegeknél rövid idejű HBIG (1-3 hónap) kezelést követő NUC monoterápia javasolt. (Grade I)

Ajánlás98
A transzplantáció után az NUC-kezelés hatékonynak és biztonságosnak látszik a HBV-rekurrencia megelőzésére és HBIG alkalmazása nélkül is javasolt, kivéve, ha a recipiens a transzplantáció idején HBsAg-pozitív. A transzplantáció után az NUC-kezelés a beteg élete végéig folytatandó. (Grade I)

A HBV kiújulásának kezelése májátültetés után
A rekurrencia a szérumban újra megjelenő HBsAg-val és kimutatható mennyiségű vírus-DNS-szinttel jellemezhető, és ez gyakran a rekurencia klinikai bizonyítékát is jelenti. A terápia célja a HBV replikációjának kontrollálása a graftvesztés megelőzése érdekében. A vesekárosodásban szenvedő betegek esetén az enetecavir jobb kezelési lehetőséget jelenthet [17].

Ajánlás99
A HBV-rekurrencia kezelését haladéktalanul meg kell kezdeni entecavir vagy tenofovir terápiával. (Grade II-3)

Anti-HBc-pozitív donoroktól származó májat kapó betegek profilaxisa
Cholongitas és munkatársai [179] 38 olyan vizsgálatról írtak összefoglaló közleményt, amelyekben anti-HBc-pozitív donoroktól származó májat kapó, HBsAg-negatív repicienseket vizsgálták, összesen 788 főt. A de novo HBV-fertőzés valószínűsége magas volt (47,8%), azoknák a recipienseknél, akik nem részesültek immunprofilaxisban és szeronegatívak (anti-HBc-negatívak és anti-HBs-negatívak) voltak, míg a korábbi fertőzésekre utaló szerológiai markerekkel rendelkező (anti-HBs- és/vagy anti-HBc-pozitív) betegeknél csak 15,2% volt a valószínűsége. A HBV-fertőzés valószínűsége különösen alacsony volt (1,5%) az anti-HBc- és anti-HBs-pozitív betegek körében. A HBV elleni poszttranszplantációs immunprofilaxis jelentősen csökkentette a de novo fertőzések valószínűségét, 28%-ról (profilaxis nélkül) 8,2%-ra (profilaxissal).
Különböző májtranszplantáció utáni profilaxisokat (csak HBIG, csak lamivudin, HBIG és lamivudin kombinációja és/vagy HBV-vakcina) vizsgáltak olyan betegeknél, akik anti-HBc-pozitív donoroktól származó májat kaptak. A leginkább költséghatékony kezelésnek a lamivudin-monoterápia bizonyul a graftfertőződések kis aránya miatt (< 3%), de ezt ma már nem alkalmazzuk.

Ajánlás100
Azoknál a betegeknél, akik anti-HBc pozitív donorból kaptak májat és anti-HBs negatívak, a HBV-rekurrencia megelőzése céljából a májátültetés után azonnal el kell kezdeni a profilaxist. (Grade II-2)

Ajánlás101
HBsAg-negatív/anti-HBc-pozitív szerostátuszú májdonor recipiensei számára javasolt profilaxis a transzplantáció után: ha a recipiens HBsAg-pozitív HBIG + entecavir, ha anti-HBs-pozitív és anti-HBc-pozitív: nem szükséges a profilaxis, ha anti-HBs-negatív és anti-HBc-pozitív entecavir, anti-HBs-pozitív és anti-HBc-negatív: (sikeresen oltott) entecavir, anti-HBs-negatív és anti-HBc-negatív: (naiv) entecavir. (Grade II-2)

Alkoholos májkárosodás miatt transzplantált betegek terápiája

Az alkoholos májbetegség (ALD) miatt májátültetésen átesett betegek poszttranszplantációs kimenetele jó, megegyezik a májbetegeség egyéb formái miatt transzplantált betegekével [410]. Az alkoholizmus gyakran mutat relabáló-remittáló alkoholfogyasztási mintázatot, ezért a májátültetés indikálása előtt, és a beavatkozást követő utánkövetési időszak során a sikeresség érdekében kulcsfontosságú a betegség teljes kiértékelése. Mivel az alkoholizmus relapszusának nincs általánosan elfogadott definíciója, a rekurrenciaarány nagyon eltérő, 10% és 50% között mozog [411, 412], ami – mint az várható – sokkal alacsonyabb, mint a nem transzplantált egyéneknél. A legtöbb vizsgálatban az alkoholfogyasztást relapszusként definiálták, függetlenül az elfogyasztott alkohol mennyiségétől. Kimutatták, hogy a betegek többsége absztinens maradt, vagy csak kevés alkoholt fogyasztott májátültetés követően [413]. A hosszú távú vizsgálatok pedig azt mutatták, hogy az alkalmankénti és a nem kifejezetten nagymértékű alkoholfogyasztás nincs hatással a graftfunkcióra vagy a beteg túlélésére. A relpabáló relabáló betegek közel 10-20%-ánál várható káros alkoholfogyasztási mintázat kialakulása [414]. A szakirodalomban látható különbségek ellenére a legtöbb vizsgálat arra a következtetésre jut, hogy a májátültetés után is káros alkoholfogyasztás összefüggésben áll a csökkent túléléssel [411, 415, 416]. A visszaeső betegek csökkent túlélése egyértelműen kimutatható a 10 éves utánkövetési vizsgálatokban [42, 415]. Azonban az 5 éves utánkövetési vizsgálatokban ez a különbség kevésbé egyértelmű [417, 418]. Ezért minden olyan beteget, akinek az anamnézisében alkoholos eredetű májbetegsége volt, ajánlott teljes absztinenciára bíztatni a transzplantációt követően is, valamint arra, hogy forduljon pszichiáterhez terápia vagy tanácsadás céljából, ha a műtét után ismét rendszeres alkoholfogyasztóvá válik.

Mivel az alkoholos májbetegségben szenvedő betegek nagyon gyakran erős dohányosok is, fontos, hogy észben tartsuk az orofaringealis neoplasma magasabb incidenciáját, tehát a transzplantáció előtt és a műtét után bizonyos időközönként az orális traktus teljes kivizsgálása szükséges.

Ajánlás102

Minden alkoholos eredetű májbeteget ösztönözni kell, hogy a transzplantáció után továbbra is absztinens maradjon. (Grade II-2)

Ajánlás103

A rendszeres alkoholfogyasztásra történő visszaesés esetén pszichiátriai kezelés vagy konzultáció szükséges. (Grade II-3)

Ajánlás104

Transzplantációt követő alkoholabúzus esetén addiktológiai utánkövetés szükséges, mivel a káros ivás, bár nem túl gyakori, rosszabb betegtúlélést eredményez. (Grade II-2)

A nem alkoholos eredetű zsírmáj kiújulása

A *de novo* vagy rekurrens nem alkoholos eredetű zsírmáj (NAFLD) és a nem alkoholos szteatohepatitisz (NASH) gyakori állapotok májátütetés után [419, 420]. Ezeknek a legfőbb kockázati tényezői a májátültetés előtt és után mért testtömegindex, a diabetes mellitus, a hypertonia és a hyperlipidaemia. Az újonnan kialakuló vagy rekurrens NAFLD/NASH emelkedett szérumtranszamináz-szintekkel és/vagy ultrahanggal kimutatható specifikus jellemzőkkel igazolható, habár az emelkedett májfunkciós eredmények alapján a NAFLD/NASH más betegségektől való megkülönböztetéséhez májbiopsziára lehet szükség.

Eddig nincs bizonyíték arra, hogy a rekurrens NASH jelentős mértékű fibrózishoz vagy akár májcirrózishoz vezetne, azonban az ide vágó vizsgálatok legtöbbjét korlátozottnak tekinthetjük a rövid utánkövetési időszakok miatt [412]. A rekurrens NASH prevenciójára és kezelésre vonatkozóan nincsen specifikus ajánlás, kivéve azt, hogy kerüljük a túlzott testtömeg-növekedést, és kontrolláljuk a diabetest és a dyslipidaemiát.

Annak ellenére, hogy nem áll rendelkezésre megbízható adat a NASH eredetű cirrózisos betegek specifikus immunszuppressziós kezelésre vonatkozóan májtranszplantáció során, a kortikoszterioidok alkalmazásának minimálisra csökkentését kell fontolóra venni.

Ajánlás105

Emelkedett májfunkciós laborértékek esetén májbiopszia ajánlott a rekurráló vagy de novo NAFLD/NASH megerősítésére, illetve más okok kizárására. (Grade III)

Ajánlás106

A túlzott súlygyarapodás elkerülése, a cukorbetegség, a diszlipidémia és a magasvérnyomás kezelése és ellenőrzése szükséges, ezen kívül egyelőre nincs specifikus ajánlás a NAFLD és NASH megelőzésére és kezelésére májrecipiensekben. (Grade III)

A cholestasissal járó májbetegség kiújulása

Az autoimmun hepatitis (AIH), a primer biliáris cholangitis (PBC) és a primer szklerotizáló cholangitis (PSC) kiújulása 10-50% között változik, ellenben a graftfunkcióra és a betegtúlélésre kifejtett hatásaik minimálisak [422, 423]. Mindazonáltal, egy publikált vizsgálat szerint a rekurrens PSC a kiújult betegségben szenvedők akár 25%-ánál graftvesztéshez vezethet. Továbbá, a rekurrens PSC aránya növekedni látszik az élődonoros májátültetéseknél [424].

Ajánlás107

Visszatérő autoimmun és kolesztatikus májbetegség megerősítéséhez májbiopszia és/vagy cholangiográfia (PSC) elvégzése szükséges. (Grade II-3)

Ajánlás108

Nincs bizonyíték az ursodeoxycholsav profilaktikus használatára PBC és PSC miatt transzplantált betegekben, de alkalmazható. (Grade III)

A HCC kiújulásának kezelése

A HCC kezelése az transzplantáció után összetett és nagy kihívást jelent: a kezelések hasonlítanak a májzsugorban kialakult HCC kezelésére alkalmazott kezelésekhez, bár nincs bizonyíték arra, hogy ezek a kezelések valóban javítanák e betegek túlélését.

A HCC rekurrenciájának kedvezőtlen a prognózisa, ugyanis a diagnózis felállításakor nagyon kevés terápiás lehetőség áll rendelkezésre: a HCC a recipiensek 8-20%-ánál jelentkezik újra, általában a májátültetést követő első 2 évben, a medián túlélés pedig kevesebb, mint 1 év [83].

Az egyik legfőbb kutatási téma a HCC miatt bekövetkező májtranszplantáció esetén az immunszuppresszió hatása a HCC kiújulására. Nem áll rendelkezésre olyan RCT-kből származó adat, amely azt igazolná, hogy az erősebb immunszuppresszió nagyobb kockázatot jelentene a kiújulás szempontjából. Az mTOR-gátlók a HCC rekurrenciájára kifejtett hatásai még a mai napig vitatottak. A transzplantáció kapcsán az mTOR-gátlók azért váltak népszerűvé, mert kicsi a nephrotoxicitásuk és potenciális tumorellenes hatással is rendelkeznek. Az mTOR által mediált jelátviteli út kulcsfontosságú szabályozója a carcinogenesis során a sejtproliferációnak, valamint az angiogenezisnek. Az FDA engedélyezte az SRL-t és az EVR-t az előrehaladott vesesejtes carcinoma kezelésében az első vonalbeli kezelés (sunitinib vagy sorafenib) sikertelenségét követően. Mindazonáltal az egyetlen olyan adat, amely az mTOR-gátló HCC növekedésére kifejtett hatását igazolja, preklinikai modelleken alapul [425]. A kezelés lehetséges előnyét igazoló klinikai adatok kontrollt nem alkalmazó pilot és retrospektív analízisből származnak [83, 425, 426]. Számos vizsgálat zajlik az mTOR-gátlók hatásáról az előrehaladott HCC kezelésében, valamint adjuváns terápiaként történő alkalmazásukról májátültetésen és transarterialis kemoembolizáción (TACE) átesett, HCC-ben szenvedő betegeknél [425].

Egy nem transzplantált betegek körében végzett, nagy volumenű RCT azt igazolta, hogy az előrehaladott HCC kezelésében a multikináz-gátló sorafenib szisztémás adása növelte a betegek túlélését [427]. Mivel májátültetés után a HCC kiújulása a legtöbb esetben szisztémás tumordisszeminációval hozható összefüggésbe, a sorafenib biztonságosságát és hatásosságát ebben a vonatkozásban is értékelte néhány retrospektív kohorszvizsgálat, néhány izolált esetismertetés, továbbá egy kis betegszámot feldolgozó eset-kontroll vizsgálat [428, 429]. Az eredmények azt mutatják, hogy a sorafenib elfogadható biztonságossági profillal növelheti a túlélést.

Teljesen más a helyzet azoknál a betegeknél, akinél a hepatitis C-fertőzés kiújulása májcirrózissá progrediál az évek során (a DAA kezelési lehetősége mellett nem lenne szabad ilyennek előfordulni). Ilyen esetben *de novo* HCC alakulhat ki, és a kezelés hasonló algoritmust követhet, mint az immunkompetens betegek esetén: májreszekció, radiofrekvenciás abláció (RFA) vagy TACE (amikor ez technikailag kivitelezhető), illetve bizonyos esetekben a retranszplantáció is megfontolandó.

Ajánlás109

Bár bizonyított, hogy a SRL nem javítja a rekurrenciamentes túlélést 5 éven túl, az is bizonyított, hogy hasznos a transzplantációt követő 3-5 éven belül a Milánói kritériumokat teljesítő HCC-s betegek körében, ezért használata javasolható. (Grade I)

Ajánlás110

Mivel a májátültetés után kiújuló HCC szisztémás betegség, a szisztémás terápiát sorafenib hatóanyaggal általában más beavatkozási lehetőségekkel együtt írják elő standard ellátásként ezeknél a betegeknél. A rendelkezésre álló adatok azonban meglehetősen ellentmondásosak, és általában egyközpontú, kevés beteg bevonásával szerzett tapasztalatokból származnak. (Grade III)

A vesekárosodás kezelése

A legtöbb betegnél, aki túléli a májátültetést követő 6 hónapot, vesekárosodás jelentkezik. A májátültetés utáni 10 éven belül a betegek 30-80%-ánál alakul ki 3-4. stádiumú krónikus vesebetegség, végstádiumú vesebetegség (ESRD) 5-9%-os kumulatív kockázatával, amely dialízist vagy akár vesetranszplantációt tesz szükségessé [295, 430]. A májátültetés követően kialakult veseelégtelenségben szenvedő betegek száma az utóbbi időben tovább nőtt a MELD alapú allograft-allokáció és a marginális graftok alkalmazásának igénye miatt.

A májtranszplantált betegek kezelésekor nagyon fontos kérdéskör a krónikus veseelégtelenség. Már a májátültetés előtt is fennállhat a krónikus vesekárosodás, illetve a májátültetéssel súlyosbodhat és/vagy a korai vagy a késői posztoperatív fázisban is kialakulhat. A májátültetés után kialakult vesekárosodás etiológiája sokrétű, beleértve a (hosszú távú) CNI-alapú immunszuppresszív kezelést, a preoperatív vesekárosodást (hepatorenális szindróma, korábban már fennálló vesebetegség), a perioperatív akut vesekárosodást és hypertoniát, a diabetes mellitust és a májátültetés előtti vagy utáni atherosclerosist. Úgy gondolják, hogy a májátültetések utáni ESRD több mint 70%-áért a CNI-k a felelősek [430]. Az akut vesekárosodás – akárcsak a krónikus vesekárosodás – statisztikailag szignifikánsan növeli a mortalitást a májátültetést követő rövid és hosszú távú időszakban [295, 431].

Ezért elengedhetetlen a potenciális kockázati tényezők folyamatos nyomonkövetése és megfelelő kezelése, valamint a vesefunkció rendszeres monitorozása és az immunszuppresszió beállítása. Jelenleg nincs arra vonatkozó irányelv, hogy a májátültetés után bekövetkezett vesekárosodás esetén milyen szerepe legyen a vesebiopsziának [311]. Végeztek arra vonatkozó vizsgálatokat, hogy megelőzzék vagy csökkentsék a CNI által indukált vesekárosodást azzal, hogy CNI-mentes immunszuppresszív kezelést alkalmaznak, vagy korábban minimalizálják a CNI-dózist [310, 321, 432]. Azonban napjainkig a CNI-mentes protokollok az akut sejtes kilökődés magas arányával jártak.

Ajánlás111

A májrecipiensek veseműködésének folyamatos ellenőrzése a krónikus vesebetegség felderítése és kezelése céljából kötelező, és a májátültetés után azonnal el kell kezdeni, beleértve a lehetséges kockázati tényezők megfelelő kezelését is. (Grade II-2)

Ajánlás112

Károsodott veseműködés esetén az immunszuppressziós kezelésben a csökkentett vagy elhagyott CNI tartalmú, illetve alternatív CNI-mentes protokollokat kell minél előbb alkalmazni. (Grade I)

Ajánlás113

Végstádiumú veseelégtelenség (ESRD) esetén májtranszplantáltaknál a veseátültetést kell tekinteni az optimális kezelési módnak. (Grade II-3)

Fertőzések megelőzése és kezelése

A fertőzéses szövődmények a májtranszplantációt követő morbiditás és mortalitás legfőbb okai, és a transzplantált betegek körülbelül kétharmadánál valóban ki is alakul valamilyen fertőzés a szervátültetést követően. A fertőzések megelőzése és a célratörő diagnosztikai stratégiák alappillérei a szervátültetési programoknak.

A kórokozók elleni profilaxis csökkentette a poszttranszplantációs fertőzések incidenciáját és súlyosságát, valamint hozzájárult a nagyobb betegtúléléshez [433]. A májátültetés után előforduló fertőzéseket leegyszerűsítve 3 különböző időszakra oszthatjuk [434]: 1. a beavatkozást követő első hónap, amikor a nozokomiális fertőzések legtöbbször a műtéthez köthetők, és gyakori a posztoperatív gondozás; 2. a transzplantáció utáni 2-6 hónap, amikor maximális az immunszuppresszió, és az opportunista fertőzések, valamint a látens fertőzések fellángolása a morbiditás legfőbb okai; és 3. a beavatkozást követő 6 hónapon túli időszak, amikor a területen szerzett fertőzések a problémák legfőbb forrásai.

Bakteriális fertőzések

A bateriális patogének jelentik a májátültetés utáni fertőzések kialakulásának leggyakoribb okát. A Gram-negatív baktériumok a leggyakoribbak, például az *Escherichia coli*, az *Enterobacter* vagy a *Pseudomonas*. A bakteriális fertőzések leginkább a műtéti területet, a hasüreget, a vizeletkiválasztó rendszert és a vért érintik. Míg a műtéti terület bakteriális elfertőződése a morbiditási rátát növeli, az intraabdominális fertőzések fokozott mortalitással és graftvesztéssel járnak [435].

Vírusos fertőzések

CMV. A CMV-fertőzés a legjelentősebb opportunista fertőzés a májtranszplantált recipienseknél. Megfelelő profilaktikus eljárás jelentősen csökkenti az incidenciáját, de még így is lényeges morbitással társul. A leggyakoribb klinikai megjelenési formái a viraemia, a csontvelő-szuppresszió és a gasztrointesztinális traktus érintettsége (pl. colitis), valamint a máj érintettsége (hepatitis) [436, 437].

A CMV-szeropozitív donor szervének felhasználása CMV-szeronegatív recipienseknél növeli a CMV-fertőzés kialakulásának kockázatát, valamint a késői akut kilökődési epizódok kockázatát és az intenzív immunszuppresszió szükségességét.

Perzisztens vagy fokozott viraemia (CMV-fertőzés) esetén ganciklovir vagy valganciklovir alkalmazása ajánlott, valamint minden olyan betegnél, akiknél a CMV-fertőzés CMV-betegséget okoz. Ennek a gyakori fertőzésnek a korai diagnosztizálásához elengedhetetlen a viraemia CMV-PCR-rel végzett kimutatása a májátültetést követő első hónapokban [433, 436, 437]. Enyhe lefolyású betegség esetén intravénás ganciklovir vagy orális valganciklovir a választott kezelés, amíg az intravénás ganciklovir a súlyosabb fertőzésben szenvedő betegeknél alkalmazandó [436, 437].

EBV. A májátültetés előtt EBV-szeropozitív betegeknél, és azoknál, akik agresszív immunszuppresziós kezelést kaptak (pl. antilimfocita globulin), nagyobb a poszttranszplantációs limfoproliferatív betegségek (PTLD) kialakulásának kockázata [438]. PTLD-re mindig gyanakodni kell a májtranszplantált betegeknél, különösen a nagy kockázatú, lázzal, testtömegcsökkenéssel, éjszakai izzadással járó esetekben, még akkor is, ha nincs limfadenopátia. Radiológiai értékelésre van szükség, mivel az EBV-viraemia nem diagnosztikus értékű EBV által okozott PTLD-ben [439].

A PTLD-ben szenvedő betegek kezelésének első lépése az immunszuppresszió csökkentése. További kezelések, köztük rituximab, kemoterápia, besugárzás és műtét is szükségessé válhat, ha az immunszuppresszió redukciójával nem érhető el terápiás válasz. Mindig szükség van többféle szakterületet is érintő értékelésre, például onkológusok, hematológusok bevonásával.

HEV. Annak ellenére, hogy a közép-európai májtranszplantált recipienseknél alacsony a HEV-fertőzés prevalenciája, ez májátültetést követően mégis graft-hepatitiszt és graft-diszfunkciót eredményezhet. A fertőzés diagnosztikájára HEV PCR javasolt. A kezelés első lépe az immunszuppresszió csökkentése. Amennyiben nem jön létre vírus clearance 3 hónap alatt 12 hetes ribavirin a javasolt terápia. A kezelés végén széklet és vér PCR-t kell végezni. Amennyiben velemelyik, vagy mindkettő pozitiv, a ribavirin kezelés meghosszabbítható 3-6 hónapig. Sikertelenség esetén pegilált-interferon-α mefontolandó. [407]

Gombás fertőzések

Az utóbbi két évtized során, az invazív gombás fertőzések incidenciája változatlan volt, azonban az invazív candidiasis incidenciájának jelentős csökkenése, és az invazív aspergillosis nem szignifikáns növekedése volt észlelhető [440]. Az invazív gombás fertőzések azonosított kockázati tényezői a következők: a transzplantációs műtéti beavatkozás idejének csökkenése, intraoperatív transzfúzió szükségessége, hideg ischaemiás idő, Roux-en-Y biliáris anasztomózis alkalmazása, vena portae-thrombosis (PVT), biopsziával igazolt kilökődési reakciók, retranszplantáció és vesepótló terápia [440-442].

Az invazív gombás fertőzések diagnosztizálása nem egyszerű, mivel a hemokultúrák viszonylag inszenzitívek. Más vizsgálatoknak változó a pontossága: a béta-D-glükán (Candidánál) és galaktomannán (Aspergillusnál) teszteknek nem egységes a pontossága, ezzel ellentétben a szérum és cerebrospinalis cryptococcus-antigén-teszt nagyon megbízható [437]. Az antifungális terápia nem csak a megfelelő gyógyszer kiválasztásán múlik, hanem az immunszuppresszió csökkentésén is.

Candida-fajok. A Candida albicans és egyéb Candida-fajok (pl. *C. glabrata, C. krusei, C. tropicalis*) által okozott fungaemia vagy peritonitis a májátültetés utáni korai invazív fertőzések vezető okai. Az első hónapokban Candida-fajok elleni orális profilaxis ajánlott, amely csökkenti a gombás fertőzések miatt bekövetkező mortalitást. Napjainkban a leggyakrabban alkalmazott gombaellenes hatóanyag a flukonazol [443].

Aspergillus. Az Aspergillus-fajok által okozott fertőzés a szervátültetést megelőzően már fertőzött beteg esetén aktiválódhat, vagy új környezeti, illetve nozokomiális kitettség következménye lehet. A fertőzés elsődleges célpontja a tüdő, és a disszeminációt általában a központi idegrendszert érinti. A klinikai jeleket mutató központi idegrendszeri fertőzés esetében szükséges lehet a radiológiai értékelés, és a cerebrospinalis folyadék vizsgálata is.
Aspergillus elleni profilaxis csak bizonyos, nagy kockázatú helyzetekben ajánlott: a szervátültetés előtti hosszú távú kortikoszteroid-kezelés (mint például AIH esetén), hemodialízist igénylő akut veseelégtelenség, akut májelégtelenség, retranszplantáció, műtét alatt nagy transzfúziós igény, májátültetést követő korai re-exploráció és tartós veseelégtelenség. Ha a fertőzésnek mérsékelt a kockázata, akkor inhalációs amfotericin B-kezelés választandó, de ha a kockázat nagy (3 vagy több kockázati tényező áll fenn), akkor mikafungin-terápia indokolt [437].

Pneumocystis jirovecii. A pneumocystis által okozott pneumonia ritka a trimetoprim-szulfometoxazol (TMP-SMX) profilaxis alkalmazásával [444]. A *Pneumocystis jirovecii* elleni profilaxis főleg 6–12 hónapon át tartó kotrimoxazol-kezelésből áll (szulfonamid-allergia esetén dapszon vagy pentamidin alkalmazható) [437, 444]. A fertőzés klinikai megjelenése alattomos, a légszomj hamar jelentkezik, de az elváltozás viszonylag nehezen mutatható ki mellkasröntgennel. A választandó hatóanyag a TMP-SMX, de ez vesetoxikus lehet. A kortikoszteroidok hatásosak lehetnek adjuváns terápiaként, annak érdekében, hogy csökkenjen a tüdőgyulladás és a fertőzés utáni fibrózis mértéke.

Mycobacteriumok
A májtranszplantált betegek 0,47-2,3%-ánál aktív tuberkulózis diagnosztizálható, és ez legfőképpen a májátültetést követő 12 hónapban fordul elő [445, 446]. A leggyakoribb tünetek a láz, éjszakai izzadás és testtömegcsökkenés, de mivel az extrapulmonalis tuberkulózis gyakrabban fordul elő a májtranszplantált betegek körében az átlagpopulációhoz képest, ezért atípusos megjelenés is előfordulhat.
A látens tuberkulózis kezelése igen fontos, hiszen ez a fertőzés nem mindig diagnosztizálható egyszerűen a transzplantált betegek körében, és a mortalitás aránya is magas. A standard terápiát a 9 hónapon át tartó izoniazid-kezelés (B6-vitaminnal kiegészítve) jelenti, és a következő esetekben javallt: tuberkulin- (PPD-) pozitív bőrpróba, kezeletlen tuberkulózis az anamnézisben, tuberkulózist mutató mellkasröntgen.
A májátültetésen átesett aktív tuberkulózisos betegek kezelésének nincs standard módszere és nem indulhat ki RCT-kből származó eredményekből sem [447]. Az aktív tuberkulózis kezelését tovább bonyolítja a tuberkulózis elleni szerek és immunszuppresszánsok interakciója, illetve a tbc első vonalbeli kezelésénél alkalmazott hatóanyagok lehetséges hepatotoxicitása [445]. Ezért nem súlyos tuberkulózis esetén a rifampicin elkerülése érdekében izoniazod- és etambutol-terápia javasolt. Ha izoniazid alkalmazása nem jöhet szóba, akkor az levofloxacinnal helyettesíthető. A súlyos tuberkulózisban szenvedő betegek rifampicinnel kezelendők a kezdeti és a fenntartó szakasz során.

Ajánlás114
A CMV-fertőzés szempontjából magasabb kockázatú betegek esetében CMV profilaxist legalább 3 hónapig kell alkalmazni. (Grade II-2)

Ajánlás115
PTLD-t mindig gyanítani kell, különösen a magas kockázatú májátültetett betegekben, láz, fogyás, éjszakai izzadás esetén, még limfadenopátia hiányában is. (Grade III)

Ajánlás116
Candida fajok elleni perorális profilaxis az első hónapokban ajánlott, mivel csökkenti a gombás fertőzések miatti mortalitást. (Grade II-3)

Ajánlás117
Az Aspergillus elleni profilaxis csak magas kockázatú esetekben ajánlott. (Grade II-3)

Ajánlás118
P. jirovecii elleni profilaxis trimethoprim-sulphamethoxazole adásával minden májátültetett betegnek javasolt 6-12 hónapig. (Grade II-2)

Ajánlás119

A P. jirovecii fertőzés kezelés alapja a trimethoprim-sulphametoxazol, kortikoszteroidok hasznosak lehetnek adjuvánsként a tüdőgyulladás és a fertőzés utáni fibrózis csökkentésében, alkalmazásuk javasolt. (Grade II-3)

Ajánlás120
A tuberkulózis miatt gyógykezelésnek alávetett betegeket monitorizálni kell a lehetséges hepatotoxicitás és az akut rejekció tekintetében. (Grade II-3)

A diabetes, hipertónia, kardiovaszkuláris betegségek (metabolikus szindróma), csontbetegségek és de novo tumorok prevenciója, illetve kezelésük

Metabolikus szindróma
A májátültetésen átesett recipiensek kezelésében jókora kihívást jelent a metabolikus szindróma. A metabolikus szindróma klinikai jelei az önmagában vagy egymással kombinációban jelentkező inzulinrezisztens (2-es típusú) diabetes mellitus, elhízás, dyslipidaemia és hipertónia, amelyek hozzájárulnak a posztoperatív morbiditáshoz és mortalitáshoz. A májtranszplantált betegek körében a metabolikus szindróma prevalenciája 50-60% [420]. A májtranszplantált betegek 10-64%-ánál diabetes mellitust, 24-64%-uknál elhízást (BMI > 30 ttkg/m^2), 40-66%-uknál dyslipidaemiát és 40-85%-uknál artériás hipertóniát diagnosztizálnak [437].
A metabolikus szindróma magas prevalenciája és a klinikailag különböző megnyilvánulási formái miatt a májtranszplantált recipienseknél jelentősen nagy a kardiovaszkuláris események kockázata, az ugyanolyan életkorú és nemű átlagpopulációhoz képest [448]. Számos közlemény támasztja alá, hogy a kardiovaszkuláris betegségek megnövekedett kockázatának tartománya az 5 év eltelével észlelt kb. 10%-tól a 10 év elteltével észlelt 25%-ig terjed [448, 449]. Ezért a kardiovaszkuláris betegségek a májátültetés utáni hosszú távú követési időszakban a halálozás csaknem egynegyedéért felelősek [449, 450].
Számos közlemény mutatta ki, hogy a napjainkban alkalmazott immunszuppresszív protokollok egyrészt a korábban már fennálló szisztémás és metabolikus elváltozások exacerbációjához, másrészt májátültetést követő *de novo* hipertóniához, hyperlipidaemiához, diabeteshez és elhízáshoz vezetnek [449].
Ezért elengedhetetlen a folyamatos kardiovaszkuláris kockázat stratifikációja, a metabolikus szindróma határozott kezelése, és különösen a metabolikus zavarok gyors észlelése és kezelése, valamint a kockázati tényezők csökkentése, beleértve az immunszuppresszív protokoll személyre szabását is, annak érdekében, hogy elkerüljük a kardiovaszkuláris morbiditást és mortalitást.
A HMG-CoA-reduktáz-gátlókkal kezelt betegeknél figyelembe kell venni a CNI-kkel történő lehetséges gyógyszerkölcsönhatást, mert a sztatinokat is és a CNI-ket is a citokróm P450-3A4 enzim metabolizálja. Ez megnövekedett sztatinkoncentrációhoz vezethet, ami miatt a rhabdomyolisis kockázata is megnő. Ezért a sztatinkezelést mindig alacsonyabb dózissal kell elkezdeni, és az adagot fokozatosan kell titrálni, valamint szoros utánkövetés is szükséges a lehetséges mellékhatások kialakulása miatt. Ajánlott a hidrofil sztatinok, például a fluvasztatin és a pravasztatin alkalmazása, mert ezek nem a citokróm P450-3A4 enzim által metabolizálódnak, és így kevesebb metabolikus interakció várható.

Ajánlás121
Az májrecipiensek körében a szív-és érrendszeri betegségek kialakulásának megnövekedett kockázata miatt, a változtatható kockázati tényezők hatékony és gyors kezelése életmódbeli változtatásokkal, gyógyszeres kezeléssel és módosított immunszuppresszióval elengedhetetlen a súlyos kardiovaszkuláris szövődmények megakadályozása céljából. (Grade III)

Ajánlás122
A lehető leghamarabb el kell kezdeni a magasvérnyomás, a hiperlipidémia, a cukorbetegség és az elhízás különböző gyógykezelését. (Grade II-3)

Ajánlás123
Az egészséges táplálkozás és a rendszeres testmozgás további hatékony kezelési módokat jelentenek, szorgalmazásuk erősen javasolt. (Grade III)

Csontbetegségek
A végstádiumú májbetegségben szenvedő betegeknél csökkent csontdenzitást tapasztalunk az életkor szerint igazított kontrollcsoporthoz viszonyítva. A májátültetést követő 6 hónapban fokozódik a csontvesztés, függetlenül

a csont transzplantációt megelőző ásványianyag-sűrűségétől, és emiatt nő a csonttörések kockázata, ami jelentős morbiditáshoz és az életminőség romlásához vezet [451, 452]. A májátültetést követő első 6-12 hónap során a csontvesztés átfordul csontsűrűség-növekedésbe.

A poszttranszplantációs csontbetegségek legfontosabb kockázati tényezője a csont májátültetés előtti alacsony ásványianyag-sűrűsége [453, 454]. Ezt általában alultápláltság és fizikai inaktivitás okozza, valamint a cholestasisos májbetegség során a D-vitamin csökkent felszívódása, AIH esetén a szteroidok alkalmazása, illetve az alkoholizmusban szenvedő betegeknél az alkohol direkt toxicitása [455]. A csont alacsony ásványianyag-sűrűsége és a csonttörések megnövekedett incidenciájának kockázati tényezője a poszttranszplantációs immunszuppresszív kezelés, különösen a szteroidok alkalmazása, továbbá a női nem, az idős kor, az alacsony BMI és a vesekárosodás.

Ezért májátültetés előtt és után rendszeres csontsűrűségmérés ajánlott. Osteopaenia és a csont alacsony ásványianyag-sűrűsége esetén kalcium és D-vitamin adása ajánlott, valamint, ha a beteg jól tolerálja, akkor preoperatív súlyterheléses gyakorlatok elvégzése is ajánlott. Osteoporosis és/vagy rekurrens csonttörések esetén fontolóra kell venni a biszfoszfonát-terápiát is.

Ajánlás124

Az oszteodenzitometria-szűrővizsgálatot el kell végezni a betegeknél már meglévő csontritkulás és oszteopénia esetén évente, normális csontsűrűség esetén minden 2-3 évben. Ezt követően a szűrés gyakorisága függ a progresszió változásától, a csontok ásványianyag tartalmától, -sűrűségétől és a kockázati tényezőktől. (Grade II-3)

Ajánlás125

Oszteopéniás májtranszplantált betegeknek rendszeres terheléses gyakorlatokat kell végezniük, valamint kalcium- és D-vitamin-pótlásban kell részesülniük. (Grade II-3)

Ajánlás126

Oszteoporózis és visszetérő csonttörések esetén a beteget biszfoszfonát kezelésben kell részesíteni. (Grade II-2)

De novo tumorok

A májtranszplantációt követő első évben a kardiovaszkuláris betegségek mellett a mortalitás legfőbb oka a *de novo* rosszindulatú daganatok kialakulása. Megfigyeléses vizsgálatok azt igazolják, hogy a szervek rosszindulatú daganatainak kockázata 2-3-szorosára nőtt, a limfoproliferatív tumorok aránya pedig az átlagpopulációban észlelt arány 30-szorosára vagy még magasabbra növekszik [450, 456, 457]. Számos közlemény írta le a de novo tumorok 3-26%-os incidenciáját, főleg az utánkövetés időtartamától függően, és a kockázat folyamatosan növekszik, a májátültetés utáni 10. évben 19%, a 15. évben pedig 34% [450, 456, 457].

A májátültetést követően kialakult *de novo* rosszindulatú daganatok oka leginkább az immunszuppresszánsok okozta immunitáskiesés, valamint a carcinogenesissel összefüggő egyéb kockázati tényezők, mint például az onkogén potenciállal rendelkező vírusok okozta fertőzések (például EBV, humán papillomavírus), a PSC, a dohányzás és túlzott alkoholfogyasztás. Általánosságban elmondható, hogy a megnövekedett gyakoriág – az azonosított kockázati tényezők hiányában – sokféle gyakori tumor esetében nem mutatható ki.

A bőrdaganatok a májtranszplantált betegeknél a leggyakrabban előforduló *de novo* rosszindulatú megbetegedések [458]. Ezek közül a nem melanoma típusú bőrdaganatok – például a laphámsejtes és bazálsejtes carcinoma – sokkal gyakoribbak, mint a melanoma. Ezek incidenciája 20-szorosa a májtranszplantált betegeknél, mint az azonos életkorú és nemű populációban, ráadásul általában sokkal agresszívebbek, hajlamosabbak a kiújulásra és áttétek képzésére, mint a nem transzplantált populációban [459]. A májátültetés után kialakult nem melanoma típusú bőrdaganat legfőbb kockázati tényezői: idős kor, túlzott mértékű napozás és napégés, halvány bőr, és az anamnézisben szereplő bőrdaganat [460].

Az alkoholos eredetű cirrózisban szenvedő betegeknél különösen magas a felső gastrointestinalis, orofaringealis-laringealis és pulmonalis carcinoma kockázata [450, 461]. A pre- és poszttranszplantációs dohányzás tovább növeli a fej-nyaki és pulmonalis de novo malignanciák kockázatát, ezért kiemelt fontosságú a májátültetésre váró és a már transzplantált betegeknél a dohányzásról való leszokás [462].

A májátültetés előtt EBV-szeropozitív betegek, és az agresszívabb immunszuppresszív terápiában részesülő betegek (pl. anti-limfocita globulin) ki vannak téve a PTLD nagyobb kockázatának. Ezért májtranszplantált recipienseknél mindig fel kell vetni a PTLD gyanúját, különösen a nagy kockázatú betegeknél, akiknél láz, testtömegcsökkenés és éjszakai izzadás jelentkezik akkor is, ha nincsen lymphadenopathia.

A colorectalis daganatok jelentősen nagyobb arányát tapasztalták a PSC-ben és gyulladásos bélbetegségben szenvedő betegeknél a májtranszplantációt követő időszakban [450]. Ezért ezeknél a betegeknél évente ajánlott a kolonoszkópos szűrővizsgálat [463].

A *de novo* szolid tumorok kialakulása nagy hatással van a májátültetés kimenetelére, mivel *de novo* neoplasia esetén a betegek többségének prognózisa kedvezőtlen. A *de novo* daganatok diagnózisának megállapítása után a májtranszplantáltak túlélésének valószínűsége leginkább a tumor helyzetének, típusának és stádiumának a függvénye. A kimenetel általában rosszabb, mint az átlagpopulációban ugyanolyan tumor esetén. Egy vizsgálat azt mutatta, hogy a *de novo* rosszindulatú daganat diagnosztizálása után a medián túlélés kevesebb, mint 3 év [457].

A *de novo* tumorok számos olyan kockázati tényezőjét ismerjük, amelyeken nem lehet változtatni, mint például az életkor és a máj alapbetegsége. Ezért számos munkacsoport javasolt rendszeres daganatszűrő programot, de ezen ajánlások egyike sem tudományos bizonyítékokra épül [463]. Egy tanulmány szerint javult a daganatok felismerésének aránya és – a nem cutan eredetű daganatoknál – a betegtúlélés is, miután minden májtranszplantált recipiensnél szigorú ellenőrzési protokollt vezettek be [457]. Azonban ennél több adat szükséges ahhoz, hogy meg tudjuk határozni a májátültetés utáni egyénre szabott, a betegek kockázati profiljához igazított optimális ellenőrzési protokollt.

Ajánlás127

Májátültetés után a rákszűrési protokollok – különösen a fokozottan veszélyeztetett populációkban – indokoltak a *de novo* daganatok korai és potenciálisan gyógyítható stádiumban történő felderítése érdekében. (Grade II-2)

Ajánlás128

Az alkoholos májbetegség miatt transzplantált betegeket egy intenzívebb kivizsgálásnak kell alávetni felső gasztrointesztinális, orofaringeális-laringeális és tüdőrák vonatkozásában. (Grade II-3)

Ajánlás129

A PSC miatt májátültetett betegeknél társuló gyulladásos bélbetegség esetén évente vastagbéltükrözést kell végezni. (Grade II-3)

Életvitel a hosszú távú utánkövetési időszakban

Életminőség

A transzplantáció célja nem csak az, hogy biztosítsuk a beteg túlélését, hanem az is, hogy újra olyan egészségi állapota legyen, mint amilyen a betegsége előtt volt, illetve hogy egyensúlyt teremtsünk a graft funkcionális működése és a beteg mentális és fizikai állapota között. Ez az oka annak, hogy szervtranszplantáció alkalmával az orvosi beavatkozások értékelése – ahogy az orvostudomány más területein is – változásokon ment keresztül [464, 465].

A korábban alkalmazott paraméterek – mint például a klinikai döntéshozatal, biokémiai és eszközös vizsgálatok, túlélési arányok – új indikátorokkal bővülnek, amelyek értékelik a költségek (humán és gazdasági) és a beavatkozás előnyeinek a kapcsolatát életminőségben (QoL) kifejezve [466, 467].

Sajnos a májtranszplantált recipiensek életminőségének a mérését nem vizsgálták következetesen, és nem is standardizálták, ahogy arról egy 2009-ben megjelent, májátültetés utáni QoL-értékelés eszközeiről szóló összefoglaló közlemény beszámol. A májtraszplantációra várók és a recipeinesek életminőségének értékeléséhez több mint 50 különböző eszköz állt rendelkezésre, és ezek közül az általános egészségi állapotot felmérő kérdőíveket választják leggyakrabban [468].

Számos vizsgálat során értékelték a májátültetés utáni első néhány évben az életminőséget, és biztató eredmények születtek. Azonban a májátültetés utáni életminőség hosszú távú értékeléséről született vizsgálatok kevésbé optimisták.

A szomatizáció, a depresszió és a szorongás általában a transzplantációt követő első évben javul, de a hosszú távú követés során rosszabbodik, különösen az első és a második évben. Ez leginkább annak köszönhető, hogy a korai poszttranszplantációs időszakban megtapasztalják az új életet, azonban hosszú távon jelentkezni fognak a gyógyszerek mellékhatásai, főleg az immunszuppresszánsoké. Ezzel ellentétben a mentális, valamint a fizikai funkciók és az életelégedettségi értékek jelentősen nőnek a transzplantációt követő első évben, és ez a javulás idővel tartóssá válik [469]. Egy másik faktor, ami befolyásolná a májátültetés utáni hosszú távú QoL-t, a májbetegség etiológiája.

Az alkoholos májbetegség miatt transzplantált betegeket nézve nem tapasztaltak eltérést a társadalomba való beilleszkedést (aktív és produktív élet) tekintve a nem alkoholos eredetű májbetegség miatt transzplantált betegekhez képest [471].
Érdekességképpen, egy 2010-ben végzett vizsgálat azt igazolta, hogy az autoimmun betegség miatt transzplantált betegeknek romlott az életminősége a fizikai, szociális vagy szerep-, illetve személyes funkciók kérdéseire válaszolva, valamint az általános egészségüket elemző doménben is [472].
A májátültetés utáni 10. és 30. évben vizsgálva a betegek általában jól ítélték meg saját életminőségüket, és csak azoknál az időseknél romlott ez a mutató, akik fizikai aktivitása csökkent az átlagpopulációhoz képest [473].
Ami a nemeket illeti, a férfi és a nő recipiensek májátültetés utáni eltérő életminősége továbbra is ellentmondásos [474]. Általában nincs különbség a májátültetés utáni életminőség terén nőknél és férfiaknál, de egy vizsgálat jobb általános életminőséget írt le a férfi, mint a nő recipienseknél [475].

Ajánlás130
A májátültetés utáni életminőséget (QoL) mindig a májátültetés kimenetelének egyik mértékének kell tekinteni. (Grade II-2)

Adherencia
Széleskörűen igazolt, hogy a kezelés hatásossága nem csak a megfelelő terápia kiválasztásán múlik, hanem a betegek részéről való aktív együttműködésen is [476]. Az adherencia úgy definiálható, hogy milyen mértékben tartja magát a beteg az egészségügyi szakember javaslataihoz, amelyeket korábban megbeszéltek [477-479]. A szervátültetés előtt álló és a már transzplantált betegek adherenciája az orvosi utasítások és immunszuppresszív terápia tekintetében elengedhetetlen a terápiás szövődmények prevenciójának érdekében, amelyek negatívan befolyásolnák a graftfunkciót és a beteg túlélését, illetve növelnék a költségeket is. A transzplantáció valamennyi formáját figyelembe véve, 100 betegből évente átlagosan 1-4 esetben fordul elő valamilyen szerhasználatból (dohány, alkohol, illegális kábítószerek) eredő non-adherencia, továbbá 100 betegből évente átlagosan 19-25-nél fordul elő adherencia-sértés az immunszuppreszív kezelést, az étrendet, a testmozgást és az egyéb egészségügyi elvárásokat illetően. A demográfiai mutatók, a szociális támogatás és a vélt egészségi állapot csak kismértékű összefüggést mutatott a non-adherenciával, ellenben a transzplantációt megelőző szerhasználat előre vetítette a poszttranszplantációs szerhasználatot [480]. A gyenge adherencia okainak feltárásához az első lépést a gyógyszerszedésre és az életviteli javaslatokra vonatkozó adherencia értékelése jelenti [481, 482].
Bár a gyenge adherencia gyakori a májtranszplantált betegek körében, ebben a témában kevés a fellelhető szakirodalom. A legtöbb ilyen vizsgálat kisszámú beteg bevonásával zajlott és különböző módokon értékelte az adherenciát, ami sok esertben lehetetlenné tette az eredmények összehasonlítását.
A publikált vizsgálati eredményekben a non-adherencia mértéke 20% és 50% közötti. A szervátültetett betegek 38%-ánál jelentettek non-adherenciát immunszuppresszív terápiára, 39%-ánál a helyes életmódra és 13%-ánál az általános orvosi utasításokra. Az immunszuppresszív terápia és az általános orvosi utasítások terén nem együttműködő betegeknél a szervátültetéstől eltelt időszak hosszabb volt az adherens betegekhez képest. Továbbá, a megfelelő életmód terén nem együttműködő betegek körében jelentősen nagyobb volt a férfiak és a rokkantsági nyugdíjban részesülők száma az adherens betegekhez viszonyítva [483].
Ezekből a vizsgálatokból az a riasztó kép tárul elénk, hogy a gyenge adherencia közel minden második májtranszplantált betegnél szóba jön, és ez összhangban van a graftvesztés és a halálozás nagymértékű növekedésével. Ez a jelenség különösen a fiatal májtranszplantált betegeket érinti, akik számos ok miatt hajlamosabbak az ilyen viselkedésre. Azoknak az egészségügyi szakembereknek, akik májtranszplantált betegekkel foglalkoznak, megfelelően képzettnek kell lenniük ahhoz, hogy a non-adherenciát kezelni tudják, és minden olyan eszközt kihasználjanak, ami javítja a betegek adherenciáját. A betegek oktatása önmagában nem elég az adherencia biztosítása érdekében, ezért szakoktatók közreműködésével, pszichológusok által támogatott és orvosok által koordinált multidiszciplináris intézkedésekre van szükség [484].

Adherencia serdülőkorban
A májátültetés kimenetele általában a graft- és betegtúléléssel, az orvosi és műtéti szövődményekkel és az életminőséggel jellemezhető, de serdülők esetén ezek a hagyományos paraméterek nem tudnak teljes képet adni az új májjal való életről, valamint a serdülőből felnőtté válásuk időszakában különösen érzékenyek.
A májtranszplantált serdülők túlélési aránya kiváló, több mint 80%-uk él a szervátültetés után több mint 10 évet. A graftvesztés a leggyakrabban olyan szövődményekhez vezet, mint a krónikus kilökődés, májartéria-trombózis,

biliáris szövődmények. A CNI-knek is lehetnek különböző mellékhatásai, például hipertónia és nefrotoxicitás. A májtranszplantált serdülők a vírusos fertőzéseknek is ki vannak téve – nagyon gyakori az EBV-fertőzés –, amely a PTLD kezdetével hozható összefüggésbe. Néhány májtranszplantált recipiensnél a növekedési visszamaradás is megjelenhet. A jövő vizsgálatainak kell meghatározniuk a májtranszplantált serdülők funkcionális immunállapotának legmegfelelőbb értékelési módját annak érdekében, hogy a legmegfelelőbb kezelést biztosíthassuk a tolerancia növelésére, a nagymértékű immunszuppresszió szövődményei nélkül. A serdülőkorú transzplantált betegek gyenge adherenciája miatt az iskolalátogatás is zavart szenvedhet. A non-adherencia gyenge egészségkimenetellel áll összefüggésben. A fiatal májtranszplantált recipiensek körében a fizikai és pszichoszociális funkciók alacsonyabbnak bizonyultak, mint az átlagpopulációban [485].

Iskolalátogatás

A májtranszplantált serdülőknél nagyobb a kognitív deficitek kialakulásának kockázata, mint az ugyanolyan korosztályú átlagpopulációban [486, 487].

Az iskolalátogatást kedvezőtlenül befolyásolhatja az elrendelt kezelésre adott gyenge adherencia. Egy 2008-ban végzett vizsgálat során – amelyben az adherenciaadatokat összesítették – bebizonyosodott, hogy 4 májtranszplantált serdülőkorú recipiensből legalább 3 non-adherens volt legalább 1 adherenciafaktorra. Tisztán látszott az is, hogy a non-adherens recipiensek csoportjának sokkal súlyosabb korlátozottságot kellett megélnie az iskolai aktivitás szempontjából, és a mentális egészségük is rosszabb volt. Ezen kívül az egészségük percepciója is rosszabb volt, alacsonyabb volt az önbecsülésük és a családkohézió is [488].

Az iskolai teljesítmény a serdülők funkcionális állapotának egyik sarkalatos aspektusa. 2010-ben megjelent egy érdekes longitudinális felmérés az iskolalátogatásról, teljesítményről és iskolai végzettségről (beleértve a célzott edukációs programok iránti igényt is) [489]. Ezt a retrospektív vizsgálatot 823 májtranszplantált recipiens bevonásával végezték, akiknek a műtét idején a medián életkora 0,05-től 17,8 évig terjedt. Ez a 823 eset 39 USA-beli májtranszplantációs központból származik. A gyermekek és serdülők egyharmada több mint 10 napot hagyott ki évente, és a hiányzás nagyobb mértékű volt az idősebb recipiensek körében, illetve a májátültetéstől számított rövidebb idő esetén. Több mint egyharmaduknak volt szüksége különórákra, és 5-ből 1 ismételt tanévet. A speciális támogatást szükségessé tevő faktorok közül a legfőbbnek az alábbiak bizonyultak: az immunszuppresszió típusa a májátültetés utáni 6. hónapban, a CMV-fertőzés kialakulása, illetve a transzplantáció előtti oktatási forma. A legszembetűnőbb prediktív faktor a transzplantáció előtti különórák szükségessége volt (OR: 22,46), amely azt mutatta, hogy a legtöbb transzplantáció után tapasztalt neurokognitív rendellenesség már jóval korábbról eredeztethető [488].

Az ugyanabban a folyóiratban a témában megjelent szerkesztőségi közlemény üdvözölte, hogy a szerzők a műtéti és biológiai eredményeken túl a funkcionális kimenetelre is hangsúlyt helyeztek a gyermekkori májátültetésen átesett túlélőknél, és gratuláltak a szerzőknek, hogy lépéseket tettek a kimenetel szélesebb megközelítésű értékelése felé [490].

2011-ben végeztek egy multicentrikus vizsgálatot a kognitív és tanulmányi kimenetelről 5-7 éves gyermekeknél, 2 évvel a transzplantáció után. A vizsgálat igazolta, hogy ezek a fiatal májtranszplantált recipiensek jelentősen a tesztnormák alatt teljesítettek az IQ- és a teljesítménymérésekor, és 26%-uknak enyhe vagy mérsékelt IQ-elmaradása volt, ezzel ellentétben a normálisan várt arány 14%. Súlyos mentális problémát és tanulási nehézséget 4%-uknál állapítottak meg [487].

Ajánlás131

A serdülő májrecipiensek esetében a testi és pszichoszociális funkciókat megfelelően kell értékelni májátültetés után, mivel ezek jellemzően alacsonyabbak, mint az átlag lakosság esetén. (Grade II-2)

1

Ajánlás132

Májátültetést követően az orvosi előírásokkal és különösen az immunszuppresszív terápiával kapcsolatos adherenciát mindig követni kell. Különös figyelmet kell fordítani az immunszupresszió okozta fizikai mellékhatásokra, mivel ezek képviselik az adherencia hiányának fő okát serdülő recipiensek körében. (Grade II-2)

Ajánlás133

A májtranszplantált gyerekek és serdülők speciális struktúrájú támogatása szükséges az iskolai oktatás tekintetében. (Grade II-2)

Ajánlás134

A májtranszplantáció előtti és utáni adherencia javítása érdekében hivatásos pedagógusok által kifejlesztett, pszichológusok által támogatott és orvosok által koordinált multidiszciplináris intézkedések szükségesek. (Grade III)

Foglalkoztatottság

A májtranszplantált recipiensek 26-57%-a tér vissza a munkába a szervátültetés után, és ez az arány függ az utánkövetési időszak hosszától is. A foglalkoztatott betegek életminősége jelentősen jobb, mint a munkanélkülieké [491].

A munkaképes életkorú betegek körében a foglalkoztatottság aránya nagyobb volt a PSC csoportban (56%) és alacsonyabb az akut májelégtelenség (39%) és a PBC (29%) csoportokban. Az életkor szerint igazított logisztikus regresszió alapján a PSC-ben szenvedő betegek 2,4-szer, az alkoholos eredetű cirrózisban szenvedők 2,5-szer nagyobb valószínűséggel folytatják munkájukat májátültetés után, mint a PBC-ben szenvedő betegek [492].

Ennek ellentétét jelentették az UNOS adatbázisa alapján, ahol a szerzők szerint az alkoholos eredetű májbetegségben szenvedők jelentősen kisebb arányban foglalkoztatottak az egyéb etiológiájú májbetegségben szenvedőkhöz képest [493].

Ajánlás135

Még akkor is, ha nincs egyértelmű összefüggés a májbetegség etiológiája és transzplantáció után a munkába való visszatérés között, különös figyelmet kell fordítani az alkoholos májbetegség miatt transzplantált betegekre, mivel úgy tűnik, hogy esetükben nagyobb a munkanélküliség kockázata. (Grade II-2)

Szexuális funkció és terhesség

A sikeres májátültetés a szexhormonzavarok javulásához vezet nőknél és férfiaknál egyaránt, azonban az immunszuppresszív gyógyszerek hatással lehetnek a hormonmetabolizmusra [494].

Egy 7 vizsgálatot feldolgozó metaanalaízis a szervátültetés utáni szexuális funkció szignifikáns javulását mutatta ki. Amikor májtranszplantált nőknél értkelték a szexuális funkciót, a szexuálisan aktív betegek 70%-a volt megelégedve a szexuális egészségével [495].

Néhány 2006-ban publikált vizsgálat azonban kedvezőtlenebb eredményeket mutatott. Az egyik vizsgálatban a férfiak 23%-a, a nők 26%-a számolt be csökkent libidóról, a férfiak 33%-a és a nők 26%-a a közösüléssel történő orgazmus elérésének nehézségéről [496]. Egy másik vizsgálatban a májátültetésen átesett betegek 40%-a említette a szexuális együttlétek csökkenő gyakoriságát, és a férfiak 20,6%-ánál részleges, míg 34,3%-uknál teljes erektilis diszfunkciót írtak le [497].

Férfiak

A szervátültetés után általában csökkent a szexuálisan inaktív férfiak aránya, de az erektilis diszfunkció változatlan maradhat. A kardiovaszkuláris betegségek, a diabetes, az alkoholabúzus, az antidepresszánsok és angiotenzin-II-blokkolók szedése a májátültetés után kialakuló erektilis diszfunkció okai lehetnek [498]. Amikor a májátültetés előtti és utáni erektilis diszfunkciót hasonlították össze, a súlyos erektilis diszfunkciót mutatók aránya jelentősen nagyobb volt a cirrózisos betegenél, mint a májtranszplantáltaknál (43% vs. 22%, $p < 0,04$). Továbbá az IIEF-pontszám (International Index Erectile Function score) is rosszabb volt a cirrózisos betegeknél, mint a transzplantáltaknál (14,3 vs. 19,5, $p < 0,04$). A szexuális diszfunkció összefüggést mutatott az idős életkorral ($p < 0,03$), transzplantáció után azonban a depresszióban szenvedő betegeknél volt gyakoribb ($p < 0,02$). A szexuális diszfunkcióval tehát a javulás ellenére a májátültetés után is számolni kell, és a depresszió a legfőbb kockázati tényezője [499]. Vizsgálták az immunszuppresszió erektilis diszfunkcióra gyakorolt hatását is, de még mindig csak korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a különböző gyógyszerek erektilis diszfunkcióra és termékenységre gyakorolt hatsáról, és az adatok főleg vesetranszplantált betegek köréből származnak. Patkányokkal és főemlősökkel végzett laboratóriumi vizsgálatok közvetlen kapcsolatot mutattak a szirolimusz alkalmazása és a csökkent spermatogenesis között [500], de egy keresztmetszeti vizsgálatban az alacsonyabb össz-tesztoszteronszint, a follikulus-stimuláló hormon és a luteinizáló hormon magasabb szintje ellenére sem volt jelentős különbség a szexuállis funkciót mérő pontszámokban a szirolimuszszal kezelt betegeknél és a kontrollcsoportnál [501].

Nők

A szexuális diszfunkció prevalenciáját egy egyetlen központra kiterjedő elemzés értékelte, és a transzplantált betegek körében nagyjából hasonló volt, mint a cirrózisos betegeknél (65% vs. 60%). A szervátültetés után a szexuális

diszfunkció depresszióval (p < 0,01) és csökkent életminőséggel (p=0,02) társult. A nőknél a szervátültetés után néhány hónappal normális menstruációs ciklus és termékenység várható. A szervátültetést megelőző évben a nők 42%-a számolt be rendszeres menstruációs ciklusról, 28%-uk pedig szabálytalan és nem kiszámítható vérzésről, illetve 30%-uk számolt be amenorrhoeáról. Ezzel ellentétben a szervátültetés után 48%-uk tapasztalt rendszeres menstruációt, 26%-uk szabálytalan vérzést, 26%-uk pedig amenorrheát [502]. A fogamzóképes életkorú májtranszplantált nőknek részt kell venniük a terhesség lehetőségéről és a megfelelő fogamzásgátlásról szóló tanácsadáson, és a szervátültetés utáni első 6-12 hónapban el kell kerülniük a teherbe esést, azonban néhány központ inkább 24 hónapos várakozást javasol [499]. Ilyenkor a barrier típusú fogamzásgátlás bizonyul a legbiztonságosabbnak [503]. A májátültetés után gyakori a sikeres teherbe esés, a potenciálisan toxikus hatású immunszuppresszív terápia mellett. A várandós májtranszplantáltaknál akut celluláris kilökődés fordulhat elő. A kezelés általában az immunszuppresszió növelésével vagy az intravénás bolusokban adott szteroidok alkalmazásával valósul meg [503]. Terhesség alatt az immunszuppresszív gyógyszerek alkalmazandók, mivel a CNI-k, az azathioprin és a szteroidok nem bizonyultak teratogénnek. Az MMF-kezelésről leírták, hogy állatkísérletekben malformációkat okozott, és nem ajánlott humán terhességben történő alkalmazása. Férfiaknál az mTOR-gátlók befolyásolhatják a spermiogenesist. Az immunszuppresszív gyógyszerek vérszintjét gondosan monitorzoni kell [503]. Az USA-ban az FDA az elérhető bizonyítékok alapján kategorizálta a terhességben alkalmazott gyógyszerek biztonságosságát [504]. Magzatvesztést, koraszülést és alacsony születési súlyt jelentettek a szervátültetett nőknél, valamint az anyát érintő kockázatokat is, mint a hipertónia, a preeclampsia, a gesztációs diabetes és a graftdiszfunkció. A májátültetésen átesett betegek esetén nagyobb a császármetszések aránya. A várandós transzplantáltaknál kulcsfontosságú a multidiszciplináris gondozás, beleértve a májtranszplantációval foglalkozó hepatológus és sebész, valamint szülész és gyermekorvos közreműködését is [499].

Ajánlás136
A reproduktív korban levő májtranszplantált betegek esetében mindig figyelembe kell venni a terhesség és a fogamzásgátlás használatának lehetőségét. (Grade III)

Ajánlás137
A terhességet el kell kerülni a transzplantáció utáni első 12 hónapban, bár egyes központok 24 hónap várakozást javasolnak. (Grade II-3)

Ajánlás138
Terhesség alatt az immunszuppressziót fenn kell tartani. A szteroidok, CNI-ok és az AZA vonatkozásában nem számoltak be teratogén hatásról, ezért használhatók. (Grade II-3)

Ajánlás139
A MMF terhességben kontraindikált, az AZA alkalmazásához a hepatológus és a szülész-nőgyógyász konzultációja, valamint a beteg beleegyezése szükséges. (Grade II-3)

Ajánlás140
Az mTOR-inhibitorok csökkenthetik a spermatogenezist férfi recipiensekben, ezért gyermekvállalási szándék esetén szoros gyógyszerszintkontroll szükséges, szükség esetén amennyiben lehetséges, konverziója megfontolandó. (Grade II-2)

Ajánlás141
Az immunszuppresszió szerepe még nem tisztázott szexuális diszfunkcióban, az adatok gyűjtése a férfi és női recipiensek vonatkozásában egyaránt javasolt, akár prospektív vizsgálat keretében. (Grade III)

Fizikai aktivitás és testtömegkontroll

Szervátültetés után a betegeknek javul a funkcionális kapacitása, és önállóan képesek a feladatok elvégzésére [505]. A strukturált mozgásprogramok alkalmazása növeli a terhelhetőséget és az állóképességet a transzplantációt követő első hat hónapban, egy platófázis eléréséig [506], de a fizikai teljesítmény elmarad a hasonló életkorú kontrollcsoportétól [506, 507]. Szervátültetést követően a betegeknek csak az egynegyede aktív fizikailag [508].

A szervátültetés utáni tápanyag-összetételről és kalóriabevitelről csak korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre, és az alanyok legfeljebb kétharmada fogyasztott az ajánlott energiabevitelnél többet [509].

A májátültetés fizikai erőnlétre kifejtett hatását vizsgálták az első posztoperatív évben 23 férfi bevonásával, akiknek az átlagéletkora 45,1 év, valamint nők bevonásával, akik átlagéletkora 44,6 év volt. Kerékpár-ergométeres vizsgálattal, izokinetikus térdnyújtásssal, -hajlítással mérték a preoperatív maximális oxigénfelvételt, és a funkcionális teljesítményt. A műtétet megelőzően a fittség és az izomerő 40-50%-kal maradt el az azonos életkorú átlagpopulációtól. Minden májátültetésen átesett beteg elvégzett egy felügyelet mellett teljesített 8-24 hetes mozgásprogramot. Az utánkövetésből származó adatok alapján májátültetés után jelentősen nőtt a fizikai teljesítmény minden vizsgált mutatója. A szervátültetés után 6 hónappal a betegek maximális oxigénfelvétele 43%-kal nőtt, a térd 60-100%-kal erősödött, és a funkcionális teljesítmény 22-27%-kal emelkedett. A műtét utáni egy évben javult az általános egészségi állapot, kiválónak vagy jónak minősült minden beteg esetén. Minden beteg önállóan végezte a mindennapi tevékenységeit, és a fizikai aktivitás szintje nőtt a májátültetés után. A szervátültetés utáni 6. hónaptól nem tapasztaltak további javulást a fizikai teljesítmény mutatóiban és az önértékelési paraméterekben. Összességében ezek az eredmények azt mutatják, hogy a májátültetés felügyelet mellett végzett poszttranszplantációs mozgásprogrammal való kiegészítése javítja a fittséget, az izomerőt és a funkcionális teljesítményt [506]. Nem áll rendelkezésre adat arra vonatkozóan, hogy a mozgásprogram milyen hatással van a metabolikus szindróma – vagy annak bármely eleme – prevalenciájára szervátültetés után [510]. Továbbra sincs specifikus ajánlás májtranszplantált betegek számára a NAFLD vagy NASH prevenciójára vagy kezelésére vonatkozóan, csak az az általános ajánlás, hogy kerülni kell a testtömeg-növekedést és megfelelően kell kontrollálni a hipertóniát és a diabetest [437]. Egyetlen randomizált vizsgálat során értékelték a testmozgás és az étkezési tanácsadás hatásait májátültetést követően, és az eredmények szerint javult a kardiorespiratorikus erőnlét az intervenciós csoportban, de a testösszetételben vagy az izomerőben nem tapasztaltak változást [507]. A nem transzplantált betegeknél a testmozgás hatásos a kardiovaszkuláris kockázati profil javításában, de szervátültetés után még nem tisztázottak az egészségi állapotra kifejtett előnyei és lehetséges hátrányai. Megjelent egy szisztematikus összefoglaló minden olyan RCT-ről, amely a szervátültetett recipiensek mozgásprogramjainak kimenetelét hasonlították össze a standard ellátással. Összesen 15 RCT bizonyult megfelelőnek, amelyekbe 643 beteget vontak be. A nem szívátültetésen átesett recipiensek között nem tapasztaltak jelentős javulást szervátültetést követően a fizikai kapacitás vagy kardiovaszkuláris kockázati tényezők terén, mint például az újonnan kialakuló diabetes incidenciájában. Ezért a szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy szervátültetett recipienseknél a testmozgás ígéretes, de nem bizonyított intervenciót jelent a kardiovaszkuláris kimenetel javításában. A lefolytatott vizsgálatok kis létszámúak, és viszonylag rövid időtartamot ölelnek fel, valamint csak a helyettesítő végpontokra fókuszálnak, ezért nagyobb volumenű RCT-k elvégzése szükséges [511].

Egy másik vizsgálatban a szerzők állítása szerint azok körében, akik fizikailag aktívak voltak, ritkább volt a hipertónia és csökkent a testtömegindex [508]. Májátültetés után gyakori az elhízás. Egy 597 beteg bevonásával végzett vizsgálat alapján a testtömeg-gyarapodás medián értéke az első évben 5,1 kg, a harmadik évben 9,5 kg volt a transzplantáció előtti száraz testtömeghez képest. Az első év végére a betegek 24%-a, a harmadik év végére a betegek 31%-a vált elhízottá (BMI > 30 ttkg/m^2). Nem volt szignifikáns különbség a nemek között a testtömeg-növekedés tekintetében, valamint azok körében, akik a szervátültetés előtt elhízottak voltak, illetve akik kortikoszteroid-kezelést kaptak több mint 3 hónapon át. A testtömeg-növekedés jelentősen nagyobb volt az 50 év feletti és a krónikus májbetegség miatt transzplantált betegeknél az akut májelégtelenségben szenvedőkhöz képest. A szervátültetés előtt mért több mint 30-as BMI erős indikátora volt annak, hogy a betegnek a harmadik évben még mindig 30-nál nagyobb BMI-je lesz. Az immunszuppresszió típusának nem volt hatása a testtömeg-növekedésre, ezért úgy tűnik, hogy ennek nincs köze semmilyen specifikus immunszuppresszív terápiához. A legnagyobb testtömegnövekedés az első 6 hónap után jelentkezik, és ezen a ponton táplálkozási tanácsadással minimalizálható a hosszú távú morbiditás és mortalitás kockázata, amely az elhízással hozható összefüggésbe [512].

Ajánlás142
A májtranszplantáltak terápiás kezelésének része kell, hogy legyen a fizikai aktivitás. (Grade III)

VII. JAVASLATOK AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ

1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban

1.1. Ellátók kompetenciája (pl. licence, akkreditáció stb.), kapacitása

Gasztroenterológus, hepatológus szakorvos: beteg és család tájékoztatása, kivizsgálás, posztoperatív gondozás. Gyermekgyógyász szakorvos: beteg és család tájékoztatása, kivizsgálás, posztoperatív gondozás.

Sebész szakorvos: beteg és család tájékoztatása, kivizsgálás, műtét elvégzése. Májtranszplantációt végző centrum minimumfeltétele Magyarországon UEMS európai májtranszplantációs szakvizsgával rendelkező 3 sebész, továbbá segment-májátültetésben jártas 2 sebész.

Aneszteziológus és intenzív terápiás szakorvos: beteg és család tájékoztatása, kivizsgálása, posztoperatív gondozás. Májtranszplantációt végző centrum minimumfeltétele Magyarországon májtranszplantációban jártas aneszteziológia és intenzív terápiás szakorvos, ebből 1 fő csecsemő és gyermek aneszteziológia és intenzív terápiás szakorvos.

További minimumfeltétel májtranszplantációs radiológia terén szerzett speciális gyakorlattal rendelekező radiológus szakorvos. Jelenleg nem minimumfeltétel, de emellett szükséges intervenciós radiológiai licensszel rendelkező radiológus is, mely szükséges a posztoperatív endovaszkuláris és endobiliáris beavatkozások (stentbeültetések, TIPS beültetés stb.), biopsziás mintavételek (precutan graftbiopszia, transzjugularis biopszia), folyadékgyülem drenázsok, valamint várólistán lévő daganatos betegek „bridging" és „downstaging" céljából történő beavatkozásainak (RFA, TACE stb.) elvégzéséhez.

1.2. Speciális tárgyi feltételek, szervezési kérdések (gátló és elősegítő tényezők, és azok megoldása)

A májtranszplantációra való kivizsgálás speciális feltételeket nem igényel.

A májvárólistára helyezéshez szükséges a működőképes májvárólista bizottság.

Májtranszplantáció III. progresszivitású sebészeti és aneszteziológiai és intenzív terápiás osztályon végezhető.

1.3. Az ellátottak egészségügyi tájékozottsága, szociális és kulturális körülményei, egyéni elvárásai

Az egészségügyi szakmai irányelv a magyarországi, májtraszplantációra váró, akut vagy krónikus májbetegségben szenvedő, illetve májtranszplantált populáció ellátására vonatkozik.

A májtranszplantáció lehetőségéről a betegek és hozzátartozóik a belgyógyász vagy gyermekgyógyász, a sebész, valamint az aneszteziológus és intezívterápiás szakorvosoktól, illetve tájékoztató anyagokból szereznek ismeretet. A májtranszplanátcióban való részvétel feltétele, hogy a beteget időben referálják a gondozó orvosok a várólista bizottságnak.

1.4. Egyéb feltételek

A járó- és fekvőbeteg-ellátást végző szakszemélyzet szakmailag összehangolt együttműködése alapvető feltétele a magas színvonalú, biztonságos betegellátásnak.

2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája

2.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok:

Betegedukációnál hasznosítható honlap:

– Semmelweis Egyetem honlap: https://semmelweis.hu/transzplant/szervatultetes/a-majatultetesrol/

2.2. Tevékenységsorozat elvégzésére használt adatlapok

Nem készült.

2.3. Táblázatok

1. táblázat: MELD pontszám kivételek (exceptional MELD).

2. táblázat: Élődonoros májátültetés vs. elhunyt donoros májátültetés: szövődmények és mortalitás (1991–2009) – European Liver Transplant Registry [40].

3. táblázat: Májátültetés indikáció szerinti eredményei. (European Registry 1998–2012) [40].

2.4. Algoritmusok

1. ábra: MELD formula.

2.5. Egyéb dokumentumok

Nem készült.

3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok

„A PSC miatt májátültetett betegeknél társuló gyulladásos bélbetegség esetén éves vastagbéltükrözést kell végezni (Grade II-3)" esetén audit kritérium, hogy a PSC miatt májátültetett betegeknél társuló gyulladásos bélbetegség esetén, hány esetben történt meg az éves vastagbéltükrözés.

A kiválasztás és a listára kerülséhez szükséges vizsgálatok elvégzése a kritérium rendszer alapján időben történik-e, azaz a kiválasztás és listára kerülés között mennyi a mortalitás nemzetközi összehasonlításban? A kiválasztás és az átültetés közötti időben az ellátás megfelelő-e a transzplantáció kimenetele szempontjából, azaz a kiválasztás és átültetés közötti időben mennyire romlik a beteg állapota, valamint nemzetközi összehasonlításban milyen a várólista-mortalitás? Malignus alapbetegségben milyen a progresszió, illetve mennyire hatékonyak a „bridging" és „downstaging" kezelések? Transzplantáción átesett betegek megfelelnek-e a kiválasztási kritériumoknak,

a szövődmények száma nem magasabb-e, mint a nemzetközi irodalomból ismert, továbbá az egy-, három- és ötéves túlélés is megegyezik-e a világ vezető centrumaival? Malignus alapbetegség esetében milyen a rekurrenciamentes túlélés nemzetközi összehasonlításban?

VIII. AZ IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE

Az egészségügyi szakmai irányelv tervezett felülvizsgálata az érvényességnek lejárta (3 év) előtt fél évvel kezdődik el. A felülvizsgálat megkezdésére az Egészségügyi Szakmai Kollégium Transzplantáció Tagozat irányelvfejlesztő felelőse köteles emlékeztetni a fejlesztőcsoport minden tagját. A tagozat elnöke kijelöli a felülvizsgálatért felelős személyt/ személyeket. Soron kívüli felülvizsgálatra kerül sor, ha az ajánlások alátámasztását biztosító bizonyítékokban vagy a hazai ellátórendszerben változás következik be.

IX. IRODALOM

[1.] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-YtterY, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008;336:924-926.

[2.] Calne RY, Williams R, Dawson JL, Ansell ID, Evans DB, Flute PT. et al. Liver transplantation in man. II. A report of two orthotopic liver transplants in adult recipients. Br Med J 1968;4:541-546.

[3.] Starzl TE, Marchioro TL, Porter KA, Brettschneider L. Homotransplantation of the liver. Transplantation. 1967;5: 790-803.

[4.] Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady J, Mirza D, Klempnauer J, et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). J Hepatol 2012;57:675-688.

[5.] Dutkowski P, De Rougemont O, Mullhaupt B, Clavien PA Current and future trends in liver transplantation in Europe. Gastroenterology 2010;138: 802-809, el-e4.

[6.] Dutkowski P, Linecker M, DeOliveira ML, Mullhaupt B, Clavien PA Challenges to liver transplantation and strategies to improve outcomes. Gastroenterology 2015; 148:307- 323.

[7.] Lee WM, Squires jr RH, Nyberg SL, Doo E, Hoofnagle JH. Acute liver failure: summary of a workshop. Hepatology 2008;47:1401-1415.

[8.] Bernal W. Changing patterns of causation and the use of transplantation in the United kingdom. Semin Liver Dis 2003;23:227-237.

[9.] Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A. Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. Gastroenterology 2003;124:91-96.

[10.] Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rankj, ter Borg Pe. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. Hepatology 2000;31 :864-871.

[11.] Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA The survival benefit of liver transplantation. Am J Transplant 2005;5: 307-313.

[12.] Habib S, Berk B, Chang CC, Demetris AJ, Fontes P, Dvorchik I, et al. MELD and prediction of post-liver transplantation survival. Liver Transpl 2006;12: 440-447.

[13.] Freeman jr RB, Gish RG, Harper A. Davis GL, Vierling J, Lieblein L, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) exception guidelines: results and recommendations from the MELD Exception Study Group and Conference (MESSAGE) for the approval of patients who need liver transplantation with diseases not considered by the standard MELD formula. Liver Transpl 2006;12:5128-5136.

[14.] Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, BensonJT, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. N EnglJ Med 2008;359:1018-1026.

[15.] Huo TI, Wu JC, Lin HC, Lee FY, Hou MC, Lee PC, et al. Evaluation of the increase in model for end-stage liver disease (DeltaMELD) score over time as a prognostic predictor in patients with advanced cirrhosis: risk factor analysis and comparison with initial MELD and Child-Turcotte-Pugh score. J Hepatol 2005;42:826-832.

[16.] Merion RM, Wolfe RA Dykstra DM, Leichtman AB, Gillespie B, Held PJ. Longitudinal assessment of mortality risk among candida tes for liver transplantation. Liver Transpl 2003;9: 12-18.

[17.] Horváth G, Gerlei Z, Gervain J, Lengyel G, Makara M, Pár A, Rókusz L, Szalay F, Tornai I, Werling K, Hunyady B: Diagnosis and antiviral therapy of hepatitis B and D – Hungarian Consensus Guideline, Effective from 20

September 2019 until withdrawal. Central European Journal of Gastroenterology and Hepatology 2019.5:4: 185-197

[18.] Burra P, Germani G, Adam R, Karam V, Marzano A. Lampertico P, et al. Liver transplantation for HBV-related cirrhosis in Europe: an ELTR study on evolution and outcomes. J Hepatol 2013;58:287-296.

[19.] Schiff E, Lai CL, Hadziyannis S, Neuhaus P, Terrault N, Colombo M, et al. Adefovir dipivoxil for wait-listed and post-liver transplantation patients with lamivudine-resistant hepatitis B: final long-term results. LiverTranspl 2007; 13: 349- 360.

[20.] Liaw YF, Raptopoulou-Gigi M, Cheinquer H, Sarin SK, Tanwandee T, Leung N, et al. Efficacy and safety of entecavir versus adefovir in chronic hepatitis B patients with hepatic decompensation: a randomized, open-label study. Hepatology 2011 ;54:91-100.

[21.] Liaw YF, Sheen IS, Lee CM, Akareá US, Papatheodoridís GV, Suet-Hing Wong F, et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabinejTDF, and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease. Hepatology 2011 ;53 :62-72.

[22.] Shim JH, Lee HC, Kim KM, Lim YS, Chung YH, Lee YS, et al. Efficacy of entecavir in treatrnent-naive patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. J Hepatol 2010;52:176-182.

[23.] Lange CM, Bojunga J, Hofmann WP, Wunder K, Mihm U, Zeuzem S, et al. Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function. Hepatology 2009;50:2001-2006.

[24.] Kapoor D, Guptan RC, Wakil SM, Kazim SN, Kaul R, Agarwal SR, et al. Beneficial effects of lamivudine in hepatitis B viru s-related decompensated cirrhosis. J Hepatol 2000;33 :308-312.

[25.] Tíllmann HL, Hadem J, Leifeld L, Zachou K, Canbay A. Eisenbach C, et al. Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B, a multicenter experience. J Viral Hepat 2006;13:256-263.

[26.] Roche B, Samuel D. Liver transplantation in delta virus infection. Semin Liver Dis 2012;32:245-255.

[27.] Berenguer M. Systematic review of the treatment of established recurrent hepatitis C with pegylated interferon in combination with ribavirin. J Hepatol 2008;49:274-287.

[28.] Hunyady B. Gerlei Z, Gervain, Horváth G, Kiss A, Lengyel G: A hepatitis C-vírus-fertőzés szűrése, diagnosztikája, antivirális terápiája, kezelés utáni gondozása. Magyar konszenzusajánlás. Érvényes: 2020. szeptember 23-ától. Central European Journal of Gastroenterology and Hepatology 2021.7.1:40-54

[29.] Price J.C, Murphy R.C, Shvachko V.A, Pauly M.P, Manos M.M.: Effectiveness of Telaprevir and Boceprevir Triple Therapy for Patients with Hepatitis C Virus Infection in a Large Integrated Care Setting. Dig Dis Sci (2014) 59:3043–3052

[30.] Pawlotsky JM. New hepatitis C therapies: the toolbox, strategies, and challenges. Gastroenterology 2014;146:1176-1192.

[31.] G.T. Everson, N.A. Terrault, A.S. Lok, et al., A randomized controlled trial of pretransplant antiviral therapy to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation, Hepatology 57 (5) (2013) 1752–1762.

[32.] U. Spengler, Direct antiviral agents (DAAs) - a new age in the treatment of hepatitis C virus infection, Pharmacol. Therapeut. 183 (2018) 118–126.

[33.] L.S. Belli, M. Berenguer, P.A. Cortesi, et al., Delisting of liver transplant candidates with chronic hepatitis C after viral eradication: a European study, J. Hepatol. 65 (3)(2017) 524–531.

[34.] G. Perricone, C. Duvoux, M. Berenguer, et al., Delisting HCV-infected liver transplant candidates who improved after viral eradication: outcome 2 years after delisting, Liver Int. 38 (12) (2018) 2170–2177.

[35.] A.F. Carrion, S.A. Khaderi, N.L. Sussman, Model for end-stage liver disease limbo, model for end-stage liver disease purgatory, and the dilemma of treating hepatitis C in patients awaiting liver transplantation, Liver Transplant. 22 (2016) 279–280

[36.] Gambato M, Lens S, Navasa M, Forns X. Treatment options in patients with decompensated cirrhosis, pre- and post-transplantation. J Hepatol 2014; 61 :5120-5131.

[37.] Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K, et al. ABT- 450jr-ombitasvir and dasabuvir with ribavinn for hepatitis C with cirrho¬sis. N Engl J Med 2014;370:1973-1982.

[38.] Jensen DM, O'Leary JG, Pockros PJ, Sherman KE, Kwo PY, Mailliard ME, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens for hepatitis C: real-world experience in adiverse, longi tud inal observational cohort. Hepatol-ogy 2014;60:219A.

[39.] Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. N Engl J Med 2014;370:211-221.

[40.] <http.jjwww.eltr.org>.

[41.] Burra P, Senzolo M, Adam R, Delvart V, Karam V, Germani G, et al. Liver transplantation for alcoholic liver disease in Europe: a study from the ELTR (European Liver Transplant Registry). Am J Transplant 2010;10:138-148.
[42.] Pfitzmann R, Schwenzer J, Rayes N, Seehofer D, Neuhaus R, Nussler Ne. Long-term survival and predictors of relapse after orthotopic liver trans-plantation for alcoholic liver disease. Liver Transpl 2007;13:197-205.
[43.] Yates WR, Martin M, LaBrecque D, Hillebrand D, VoigtM, Pfab D. A model to examine the valid it y of the 6-month abstinence enterion for liver transplantation. Alcohol Clin Exp Res 1998;22:513-517.
[44.] Mathurin P, Duchatelle V, Ramond MJ, Degott C, Bedossa P, Erlinger S, et al. Survival and prognostic factors in patients with severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. Gastroenterology 1996; 11 O: 1847-1853.
[45.] Mathurin P, O'Grady J, Carithers RL, Phillips M, Louvet A. Mendenhall CL, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. Gut 2011;60:255-260.
[46.] Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, Ramond MJ, Diaz E, Fartoux L, et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. Hepatology 2007;45:1348-1354.
[47.] O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ. Alcoholic liver disease. Hepatology 2010;51 :307-328.
[48.] Mathurin P, Moreno C, Samuel D, Dumortier J, Salleron J, Durand F, et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. N Engl J Med 2011;365:1790-1800.
[49.] Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, Watt KD, Heimbach JK, Dierkhising RA Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. Gastroenterology 2011; 141: 1249-1253.
[50.] Charlton M. Evolving aspects of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis. Curr Opin Organ Transplant 2013;18:251-258.
[51.] Dare AJ, Plank LD, Phillips AR Gane EJ, Harrison B, Orr D, et al. Additive effect of pretransplant obesity, diabetes, and cardiovascular risk factors on outcomes after liver transplantation. Liver Transpl 2014;20:281-290.
[52.] Hakeem AR, Cockbain AJ, Raza SS, Pollard SG, Toogood GJ, Attia MA, et al. Increased morbidity in overweight and obese liver transplant recipients: a single-center experience of 1325 patients from the United Kingdom. Liver TranspI2013;19:551-562.
[53.] Lindor K.D, Bowlus C.L, Boyer J, Levy C, Mayo M: Primary Biliary Cholangitis: 2018 PracticeGuidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2019. 69.1: 394-419.
[54.] Carbone M, Neuberger J. Liver transplantation in PBC and PSC: indications and disease recurrence. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2011;35:446-454.
[55.] Boberg KM, Lind GE. Primary sclerosing cholangitis and malignancy. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2011 ;25: 753-764.
[56.] Ringe B, Weimann A, Lamesch P, Nashan B, Pichlmayr R. Liver transplan-tation as an option in patients with cholangiocellular and bile duct carcinoma. Cancer Treat Res 1994;69:259-275.
[57.] Singh S, Loftus jr EV, Talwalkar JA. Inflammatory bowel disease after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. Am J Gastroenterol 2013;108:1417-1425.
[58.] Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. Hepatology 2010;51:2193-2213.
[59.] Ichai P, Duclos-Vallee JC, Guettier C, Hamida SB, Antonini T, Delvart V, et al. Usefulness of corticosteroids for the treatment of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. Liver Transpl 2007; 13:996-1 003.
[60.] Fagiuoli S, Daina E, D'Antiga L, Colledan M, Remuzzi G. Monogenic diseases that can be cured by liver transplantation. J Hepatol 2013;59:595-612.
[61.] EASL Clinical Practice Guidelines. Wilson's disease. J Hepatol 2012;56: 671-685.
[62.] Lui CC, Chen CL, Cheng YF, Lee TY. Recovery ofneurological deficits in a case of Wilson's disease after liver transplantation. Transplant Proc 1998;30: 3324-3325.
[63.] Medici V, Mirante VG, Fassati LR, Pompili M, Forti D, Del Gaudio M, et al. Liver transplantation for Wilson's disease: the burden of neurological and psychiatric disorders. Liver Transpl 2005;11:1056-1063.
[64.] Niederau C, Fischer R, Sonnenberg A, Stremmel W, Trampisch HJ, Strohmeyer G. Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with ptimary hemochromatosis. N EnglJ Med 1985;313:1256-1262.
[65.] Powell LW. Hemochromatosis: the impact of early diagnosis and therapy. Gastroenterology 1996;110:1304-1307.
[66.] Kowdley KV, Brandhagen DJ, Gish RG, Bass NM, Weinstein J, Schilsky ML, et al. Survival after liver transplantation in patients with hepatic iron overload: the national hemochromatosis transplant registry. Gastroen-terology 2005; 129:494-503.
[67.] Bobrowski AE, Langman CB. The primary hyperoxalurias. Semin Nephrol 2008;28:152-162.
[68.] Watts RW. The clinical spectrum of the primary hyperoxalurias and their treatment. J Nephrol 1998;11 :4-7.

[69.] Coehat P, Fargue S, Harambat J. Primary hyperoxaluria type 1: strategy for organ transplantation. Curr Opin Organ Transplant 2010;15: 590-593.
[70.] Hoppe B, Beck BB, Milliner DS. The primary hyperoxalurias. Kidney Int 2009;75:1264-1271.
[71.] Yamashita T, Ando Y, Okamoto S, Misumi Y, Hirahara T, Ueda M, et al. Long¬term survival after liver transplantation in patients with familial amyloid polyneuropathy. Neurology 2012;78:637-643.
[72.] Herlenius G, Wilezek HE, Larsson M, Ericzon BG. Ten years of international experience with liver transplantation for familial amyloidotic polyneu-ropathy: results from the Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry. Transplantation 2004;77:64-71.
[73.] Plante-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. Lancet Neurol2011;10:1086-1097.
[74.] Okamoto S, Wixner J, Obayashi K. Ando Y, Ericzon BG, Friman S, et al. Liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: impact on Swedish patients' survival. Liver Transpl 2009;15:1229-1235.
[75.] Ohya Y, Okamoto S, Tasaki M, Ueda M, [ono H, Obayashi K. et al. Manifestations of transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropa-thy: long-term follow-up of [apanese patients after liver transplantation. Surg Today 2011 ;41 :1211-1218.
[76.] Gustafsson S, Ihse E, Henein MY, Westermark P, Lindqvist P, Suhr OB. Amyloid fibril composition as a predictor of development of cardiomyopa-thy after liver transplantation for hereditary transthyretin amyloidosis. Transplantation 2012;93:1017-1023.
[77.] Adams D, Lacroix C, Antonini T, Lozeron P, Denier C, Kreib AM, et al. Symptomatic and proven de novo amyloid polyneuropathy in familial amyloid polyneuropathy domino liver recipients. Amyloid 2011 ;18:174-177.
[78.] Antonini TM, Lozeron P, Lacroix C, Mincheva Z, Durrbach A, Slama M, et al. Reversibility of acquired amyloid polyneuropathy after liver retransplan-tation. Am J Transplant 2013;13:2734-2738.
[79.] Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. N Engl J Med 1996;334:693-699.
[80.] Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. Hepatology 2001;33:1394-1403.
[81.] Vibert E, Azoulay D, Hoti E, Iacopinelli S, Samuel D, Salloum C, et al. Progression of alphafetoprotein before liver transplantation for hepatocel-lular carcinoma in cirrhotic patients: a eritical factor. Am J Transplant 2010;10:129-137.
[82.] Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including alpha-fetoprotein improves the performance of Milan criteria. Gastroen-terology 2012;143:986-994, e3; quiz e14-e15.
[83.] Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report Lancet Oncol 2012;13:ell-e22.
[84.] Aloia TA, Adam R, Samuel D, Azoulay D, Castaing D. A decision analysis model identifies the interval of efficacy for transarterial chemoemboliza¬tion (TACE) in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation. J Gastrointest Surg 2007;11: 1328-1332.
[85.] Llovet JM, Mas X, Aponte JJ, Fuster J, Navasa M, Christensen E, et al. Cost effectiveness of adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma during the waiting list for liver transplantation. Gut 2002;50:123-128.
[86.] Mergental H, Porte RJ. Liver transplantation for unresectable hepatocellular carcinoma in patients without liver cirrhosis. Transpl Int 2010;23:662-667.
[87.] Bridgewater J, Galle PR, Khan SA, Llovet JM, Park JW, Patel T, et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangio-carcinoma. J Hepatol 2014;60:1268-1289.
[88.] Rosen CB, Heimbach JK. Gores GJ. Liver transplantation for cholangiocar-cinoma. Transpl Int 2010;23:692-697.
[89.] Rana A, Hong Je. Orthotopic liver transplantation in combination with neoadjuvant therapy: a new paradigm in the treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. Curr Opin Gastroenterol 2012;28:258-265.
[90.] Darwish Murad S, Kim WR, Harnois DM, Douglas DD, Burton J, Kulik LM, et al. Efficacy of neoadjuvant chemoradiation, followed by liver transplan-tation, for perihilar cholangiocarcinoma at 12 US centers. Gastroenterology 2012;143:88-98, e3; quiz e14.
[91.] Lerut JP, Orlando G, Adam R, Schiavo M, Klempnauer J, Mirza D, et al. The place of liver transplantation in the treatment of hepatic epitheloid hemangioendothelioma: report of the European liver transplant registry. Ann Surg 2007;246:949-957, Discussion 57.
[92.] Hoti E, Adam R Liver transplantation for primary and metastatic liver cancers. Transpl Int 2008;21 :1107-1117.
[93.] Hagness M, Foss A, Line PD, Scholz T, Jorgensen PF, Fosby B, et al. Liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer. Ann Surg 2013;257:800-806.

[94.] Aduen JF, Sujay B, Dickson RC, Heckman MG, Hewitt WR, Stapelfeldt WH, et al. Outcomes after liver transplant in patients aged 70 years or older compared with those younger than 60 years. Mayo Clin Proc 2009;84: 973-978.

[95.] Cross TJ, Antoniades CG, Muiesan P, Al-Chalabi T, Aluvihare V, Agarwal K. et al. Liver transplantation in patients over 60 and 65 years: an evaluation of long-term outcomes and survival. Liver Transpl 2007;13:1382-1388.

[96.] Garcia CE, Garcia RF, Mayer AD, Neuberger J. Liver transplantation in patients over sixty years of age. Transplantation 2001;72:679-684.

[97.] Moller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy. J Hepatol 2010;53 :179-190.

[98.] An J, Shim JH, Kim SO, Lee D, Kim KM, Lim YS, et al. Prevalence and prediction of coronary artery disease in patients with liver cirrhosis: a registry¬based matched case-control study. Circulation 2014;130:1353-1362.

[99.] Bernal W, Martin-Mateos R, Lipcsey M, Tallis C, Woodsford K. McPhail MJ, et al. Aerobic capacity during cardiopulmonary exercise testing and survival with and without liver transplantation for patients with chronic liver disease. Liver Transpl 2014;20:54-62.

[100.] Wray C, Scovotti JC, Tobis J, Niemann CU, Planinsic R, Walia A, et al. Liver transplantation outcome in patients with angiographically proven coro¬nary artery disease: a multi-institutional study. Am J Transplant 2013;13:184-191.

[101.] Umeda N, Kamath PS. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. Hepatol Res 2009;39:1020-1022.

[102.] Koch DG, Fallon MB. Hepatopulmonary syndrome. Curr Opin Gastroenterol 2014; 30: 260-264.

[103.] Arguedas MR. Abrams GA, Krowka MJ, Fallon MB. Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. Hepatology 2003;37: 192-197.

[104.] Pastor CM, Schiffer E. Therapy Insight: hepatopulmonary syndrome and orthotopic liver transplantation. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2007;4:614-621.

[105.] Ashfaq M, Chinnakotla S, Rogers L, Ausloos K, Saadeh S, Klintmalm GB, et al. The impact of treatment of portopulmonary hypertension on survival following liver transplantation. Am J Transplant 2007; 7: 1258-1264.

[106.] Swanson KL, Wiesner RH, Nyberg SL, Rosen CB, Krowka MJ. Survival in portopulmonary hypertension: Mayo Clinic experience categorized by treatment subgroups. Am J Transplant 2008;8:2445-2453.

[107.] Hoeper MM, Krowka MJ, Strassburg CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. Lancet 2004;363: 1461-1468.

[108.] Fix OK, Bass NM, De Marco T, Meniman RB. Long-term follow-up of portopulmonary hypertension: effect of treatment with epoprostenol. Liver Transp 12007;13:875-885.

[109.] Fede G, D'Amico G, Arvaniti V, Tsochatzis E, Germani G, Georgiadis D, et al. Renal failure and cirrhosis: a systematic review ofmortality and prognosis. J Hepatol 2012;56:810-818.

[110.] Wong F, Nadim MK, Kellum JA, Salerno F, Bellomo R. Gerbes A, et al. Working Party proposal for a revised classification system of renal dysfunction in patients with cirrhosis. Gut 2011 ;60: 702-709.

[111.] Francoz C, Glotz D, Moreau R. Durand F. The evaluation of renal function and disease in patients with cirrhosis. J Hepatol 2010;52: 605-613.

[112.] Eason JD, Gonwa TA, Davis CL, Sung RS, Gerber D, Bloom RD. Proceedings of consensus conference on simultaneous liver kidney transplantation (SLI(). Am J Transplant 2008;8:2243-2251.

[113.] Cruz jr RJ, Dew MA, Myaskovsky L, Goodpaster B, Fox K, Fontes P, et al. Objective radiologie assessment of body composition in patients with end-stage liver disease: going beyond the BMI. Transplantation 2013;95: 617-622.

[114.] Dick M Spitzer AL,Seifert CF, Deckert A, Carithers [r RL, Reyes JD, et al. Liver transplantation at the extremes of the body mass index. Liver Transpl 2009;15:968-977.

[115.] Durand F, Buyse S, Francoz C, Laouenan C, Bruno O, Belghiti J, et al. Prognostic value of muscle atrophy in cirrhosis us ing psoas muscle thickness on computed tomography. J Hepatol 2014;60:1151-1157.

[116.] Langer G, Grossmann K, Fleischer S, Berg A, Grothues D, Wienke A, et al. Nutritional interventions for liver-transplanted patients. Cochrane Data¬base Syst Rev 2012;8:CD007605.

[117.] Ferreira LG, Anastacio LR, Correia MI. The impact of nutrition on cirrhotic patients awaiting liver transplantation. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2010;13:554-561.

[118.] Wibaux C, Legroux-Gerotl, Dharancy S, Boleslawski E, Declerck N, Canva V, et al. Assessing bone status in patients awaiting liver transplantation.Joint Bone Spine 2011 ;78:387-391.

[119.] Alcalde Vargas A, Pascasio Acevedo JM, Gutierrez Domingo l, Garcia Jimenez R. Sous a Martin JM, Ferrer Rios MT, et al. Prevalence and characteristics of bone disease in cirrhotic patients under evaluation for liver transplantation. Transplant Proc 2012;44:1496-1498.

[120.] O'Leary JG, Demetris AJ, Friedman LS, Gebel HM, Halloran PF, Kirk AD, et al. The role of donor-specific HLA alloantibodies in liver transplantation. AmJ Transplant 2014;14:779-787.
[121.] Gustot T, Durand F, Lebrec D, Vincent JL, Moreau R Severe sepsis in cirrhosis. Hepatology 2009;50:2022-2033.
[122.] Fagiuoli S, Colli A, Bruno R. Craxi A, Gaeta GB, Grossi P, et al. Management of infections pre- and post-liver transplantation: report of an AISF consensus conference. J Hepatol 2014;60:1075-1089.
[123.] Liu BM, Chung KJ, Chen CH, Kung CT, Ko SF, Liu PP, et al. Risk factors for the outcome of cirrhotic patients with soft tissue infections. J Clin Gastroen¬terol 2008;42:312-316.
[124.] Lin MN, Tsai CC, Hung TH, Tsai Cc. The risk of cellulitis in cirrhotic patients: a nationwide population-based study in taiwan. Gut Liver 2012;6: 482-485.
[125.] Cheruvattath R. Balan V. Infections in Patients With End-stage Liver Disease. J Clin Gastroenterol 2007;41 :403-411.
[126.] Tandon P, Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. Semin Liver Dis 2008;28:26-42.
[127.] Caly WR, Strauss E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. J Hepatol 1993;18:353-358.
[128.] Falguera M, Trujillano J, Caro S, Menendez R, Carratala J, Ruiz-Gonzalez A, et al. A prediction rule for estimating the risk of bacteremia in patients with community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis 2009;49:409-416.
[129.] Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton WA, Campbell GD, et al. Guidelines for the management of adults with comm unit y-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. Am J Respir Crít Care Med 2001;163:1730-1754.
[130.] Lenz P, Conrad B, Kucharzik T, Hilker E, Fegeler W, Ullerich H, et al. Prevalence, associations, and trends of biliary-tract candidiasis: a prospec-tive observational study. Gastrointest Endosc 2009;70:480-487.
[131.] Kulaksiz H, Rudolph G, Kloeters-Plachky P, Sauer P, Geiss H, Stiehl A Biliary candida infections in primary sclerosing cholangitis. J Hepatol 2006;45: 711-716.
[132.] Fischer SA, Avery RK. Screening of donor and recipient prior to solid organ transplantation. Am J Transplant 2009;9:57-518.
[133.] Jennifera A, Joeb S: Challenges and opportunities for hepatitis B cure in the setting of HIV--hepatitis B virus co-infection. Current Opinion in HIV and AIDS: 2020.15(3):193-199
[134.] Schlabe S, Rockstroh J.K:Advances in the treatment of HIV/HCV coinfection in adults. Expert Opin Pharmacother 2018;19(1):49-64.
[135.] Francoz C, Valla D, Durand F. Portal vein thrombosis, cirrhosis, and liver transplantation. J Hepatol 2012;57:203-212.
[136.] Asman Y, Evenson AR, Even-Sapir E, Shibolet O. [^{18}F.] fludeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography as a prognostic tool before liver transplantation, resection, and loco-ablative therapies for hepatocellular carcinoma. Liver Transp12015;21 :572-580.
[137.] Lucey MR. Weinrieb RM. Alcohol and substance abuse. Semin Liver Dis 2009;29:66-73.
[138.] Jiao M, Greanya ED, Haque M, Yoshida EM, Soos JG. Methadone mainte-nance therapy in liver transplantation. Prog Transplant 2010;20:209-214, Quiz 15.
[139.] Weinrieb RM, Lucey MR Treatment of addictive behaviors in liver transplant patients. Liver Transpl 2007; 13 :579-582.
[140.] Coffman KL. The debate about marijuana usage in transplant candidates: recent medical evidence on marijuana health effects. Curr Opin Organ Transplant 2008;13:189-195.
[141.] Secunda K, Gordon EJ, Sohn MW, Shinkunas LA, Kaldjian LC, Voigt MD, et al. National survey of provider opinions on controversial characteristics of liver transplant candidates. Liver Transp1 2013;19:395-403.
[142.] Nickels M, Jain A, Sharma R. Orloff M, Tsoulfas G, Kashyap R, et al. Polysubstance abuse in liver transplant patients and its impact on survival outcome. Exp Clin Transplant 2007;5:680-685.
[143.] Leithead JA, Ferguson JW, Hayes Pc. Smoking-related morbid it y and mortality following liver transplantation. Liver Transpl 2008;14: 1159-1164.
[144.] Pungpapong S, Manzarbeitia C, Ortiz J, Reich DJ, Araya V, Rothstein KD, et al. Cigarette smoking is associated with an increased incidence of vascular complications after liver transplantation. Liver Transpl 2002;8:582-587.
[145.] van der Heide F, Dijkstra G, Porte RJ, Kleibeuker JH, Haagsma EB. Smoking behavior in liver transplant recipients. Liver Transpl 2009;15:648-655.
[146.] Roels L, Rahmel A The European experience. Transpl Int 2011 ;24:350-367.

[147.] Hawton K, Bergen H, Simkin S, Dodd S, Pocock P, Bernal W, et al. Long term effect of reduced pack sizes of paracetamol on poisoning deaths and liver transplant activity in England and Wales: interrupted time series analyses. BMJ 2013;346:f403.
[148.] <http://www.ont.es/Documents/Datos2014.pdf>.
[149.] Matesanz R Organ procurement in Spain. Lancet 1992;340:733.
[150.] Matesanz R. Marazuela R. Dominguez-Gil B, Coll E, Mahillo B, de la Rosa G. The 40 donors per million population plan: an action plan for improvement of organ donation and transplantation in Spain. Transplant Proc 2009;41 :3453-3456.
[151.] Consensus document of the Spanish Society of Liver Transplantation. Gastroenterol Hepatol 2008;31 :82-91.
[152.] Consensus document of the Spanish Society of Liver Transplantation. Waiting lists, liver transplantation and quality indicators. Gastroenterol Hepato1 2009;32:702-716.
[153.] III Consensus Meeting of the Spanish Society of Liver Transplantation. Hepatitis C, living-donor liver transplantation, quality of liver grafts and of liver transplantation programs. Cir Esp 2011 ;89:487-504.
[154.] <http: jjwww.organdonation.nhs.ukjstatisticsjdownloadsjannuaLstats. pdf>.
[155.] <http://www.odt.nhs.uk/pdf/liver_allocation_policy.pdf>.
[156.] <http: jjwww.scandiatransplant.orgjdatajsctp_figures_2013_4Q.pdf>.
[157.] Fosby B, Karlsen TH, Melum E. Recurrence and rejection in liver trans-plantation for primary sclerosing cholangitis. World J Gastroenterol 2012;18:1-15.
[158.] De Meester J, Persijn GG, Wujciak T, Opelz G, Vanrenterghem Y. The new Eurotransplant Kidney Allocation System: report one year after implemen-tation. Eurotransplant International Foundation. Transplantation 1998;66: 1154-1159.
[159.] Neuberger J, Ubel PA. Finding a place for public preferences in liver allocation decisions. Transplantation 2000; 70: 1411-1413.
[160.] Muiesan P, Girlanda R. [assern W, Melendez HV, O'Grady J, Bowles M, et al. Single-center experience with liver transplantation from controlled non-heartbeating donors: a viable source of grafts. Ann Surg 2005;242: 732-738.
[161.] Eurotransplant Manual. Chapter 5. https://www.eurotransplant.org/allocation/eurotransplant-manual/
[162.] Kootstra G, DaemenJH, Oomen AP. Categories ofnon-heart-beating donors. Transplant Proc 1995;27:2893-2894.
[163.] Morrissey PE, Monaco AP. Donation after circulatory death: current practices, ongoing challenges, and potential improvements. Transplanta¬tion 2014;97:258-264.
[164.] Hernandez-Alejandro R. Caumartin Y, Chent C, Levstik MA, Quan D, Muirhead N, et al. Kidney and liver transplants from donors after cardiac death: initial experience at the London Health Sciences Centre. Can J Surg 2010;53:93-102.
[165.] Schmucker DL, Sanchez H. Liver regeneration and aging: a current perspective. Curr Gerontol Geriatr Res 2011;2011 :526379.
[166.] Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Stegall MD, Pirsch JD, Hoffmann RM, et al. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation-a multivariate analysis. Transplantation 1993;55:807-813.
[167.] Park Y, Hirose R, Coatney JL, Ferrell L, Behrends M, Roberts JP, et al. Ischemia-reperfusion injury is more severe in older versus young rat livers. J Surg Res 2007;137:96-102.
[168.] <http://www.eltr.org/Donor-data.html>.
[169.] Chedid MF, Rosen CB, Nyberg SL, Heimbach JK. Excellent long-term patient and graft survival are possible with appropriate use oflivers from deceased septuagenarian and octogenarian donors. HPB (Oxford) 2014;16:852-858.
[170.] Uemura T, Nikkel LE, Hollenbeak CS, Ramprasad V, Schaefer E, Kadry Z. How can we utilize livers from advanced aged donors for liver trans plan-tation for hepatitis C? Transpl Int 2012;25:671-679.
[171.] Zheng J, Xiang J, Zhou J, Li Z, Hu Z, Lo CM, et al. Liver grafts for transplantation from donors with diabetes: an analysis of the Scientific Registry of Transplant Recipients database. PLoS One 2014;9:e98104.
[172.] Karayalcin K, Mirza DF, Harrison RF, Da Silva RF, Hubscher SG, Mayer AD, et al. The role of dynamic and morphological studies in the assessment of potential liver donors. Transplantation 1994;57:1323-1327.
[173.] D'Alessandro AM, Kalayoglu M, Sollinger HW, Hoffmann RM, Reed A, Knechtle SJ, et al. The predictive value of donor liver biopsies for the development of primary nonfunction after orthotopic liver transplantation. Transplantation 1991;51 :157-163.
[174.] Deroose JP, Kazemier G, Zondervan P, Ijzermans JN, Metselaar HJ, Alwayn IP. Hepatic steatosis is not always a contraindication for cadaveric liver transplantation. HPB (Oxford) 2011;13:417-425.

[175.] Verran D, Kusyk T, Painter D, Fisher J, Koorey D, Strasser S, et al. Clinical experience gained from the use of 120 steatotic donor livers for orthotopic liver transplantation. Liver Transpl 2003;9:500-505.
[176.] Dutkowski P, Schlegel A, Slankamenac K, Oberkofler CE, Adam R, Burroughs Al<, et al. The use of fatty liver grafts in modern allocation systems: risk assessment by the balance of risk (BAR) score. Ann Surg 2012;256: 861-868, Discussion 8-9.
[177.] Angelico M, Nardi A, Marianelli T, Caccamo L, Romagnoli R, Tisone G, et al. Hepatitis B-core antibody positive donors in liver transplantation and their impact on graft survival: evidence from the Liver Match cohort study. J Hepatol 2013;58:715-723.
[178.] Joya-Vazquez PP, Dodson FS, Dvorchik I, Gray E, Chesky A, Demetris AJ, et al. Impact of anti-hepatitis Bc-positive grafts on the outcome of liver transplantation for HBV-related cirrhosis. Transplantation 2002;73: 1598-1602.
[179.] Orfanidou A, Papatheodoridis GV, Cholongitas E. Antiviral prophylaxis against hepatitis B recurrence after liver transplantation: Current concepts. Liver Int. 2021 Jul;41(7):1448-1461.
[180.] Yu S, YuJ, Zhang W, Cheng L, Ye Y, Geng L, et al. Safe use ofliver grafts from hepatitis B surface antigen positive donors in liver transplantation. J Hepatol 2014;61 :809-815.
[181.] Choi Y, Choi JY, Yi NJ, Lee K, Mori S, Hong G, et al. Liver transplantation for HBsAg-positive recipients using grafts from HBsAg-positive deceased donors. Transpl Int 2013;26:1173-1183.
[182.] Alvaro E, Abradelo M, Fuertes A, Manrique A, Colina F, Alegre C, et al. Liver transplantation from anti-hepatitis C virus-positive donors: our experi¬ence. Transplant Proc 2012;44:1475-1478.
[183.] Saab S, Chang AJ, Comulada S, Geevarghese SK, Anselmo RD, Durazo F, et al. Outcomes of hepatitis C- and hepatitis B core antibody-positive grafts in orthotopic liver transplantation. Liver Transpl 2003;9:1053-1061.
[184.] Northup PG, Argo CK, Nguyen DT, McBride MA, Kumer SC, Schrnitt TM, et al. Liver allografts from hepatitis C positive donors can offer good outcomes in hepatitis C positive recipients: a US National Transplant Registry analysis. Transpl Int 2010;23:1038-1044.
[185.] Levitsky J, Verna EC, O'Leary JG, Bzowej NH, Moonka DK, Hyland RH, et al. Perioperative Ledipasvir-Sofosbuvir for HCV in liver-transplant recipients. N Engl J Med. 2016;375(21):2106–8.
[186.] Kaplan A, Brown Jr R.S: HCV and Liver Transplantation. Current Hepatology Reports (2021) 20:191–197.
[187.] Miro JM, Montejo M, Castells L, Rafecas A, Moreno S, Aguero F, et al. Outcome of HCVjHIV-coinfected liver transplant recipients: a prospective and multicenter cohort study. Am J Transplant 2012; 12: 1866-18 76.
[188.] Potential transmission of viral hepatitis through use of stored blood vessels as conduits in organ transplantation-Pennsylvania, 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2011;60:172-174.
[189.] <http: jjoptn.transplant.hrsa.govjPoliciesandBylaws2jpoliciesjpdfsjpolicy_ 17.pdf>.
[190.] Watson CJ, Roberts R. Wright KA, Greenberg DC, Rous BA, Brown CH, et al. How safe is it to transplant organs from deceased donors with primary intracranial malignancy? An analysis of UK Registry data. Am J Transplant 2010;10:1437-1444.
[191.] Feng S, Buell JF, Chari RS, DiMaio JM, Hanto DW. Tumors and transplan-tation: the 2003 Third Annual ASTS State-of-the-Art Winter Symposium. AmJ Transplant 2003;3:1481-1487.
[192.] Kusne S, Smilack J. Transmission of West Nile viru s by organ transplantation. Liver Transpl 2005; 11 :239-241.
[193.] Nett RJ, Kuehnert MJ, Ison MG, Orlowski JP, Fischer M, Staples JE. Current practices and evaluation of screening solid organ donors for West Nile virus. Transpl Infect Dis 2012;14:268-277.
[194.] <http://optn.transplant.hrsa.gov/ContentDocuments/Guidance_DTA(_CNS_ Infections.pdf>.
[195.] Morris MI, Daly JS, Blumberg E, Kumar D, Sester M, Schluger N, et al. Diagnosis and management of tuberculosis in transplant donors: a donor-derived infections consensus conference report. Am J Transplant 2012; 12:2288-2300.
[196.] Holt y JE, Gould MK, Meinke L, Keeffe EB, Ruoss SJ. Tuberculosis in liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. Liver Transpl 2009;15:894-906.
[197.] Ison MG, Grossi P. Donor-derived infections in solid organ transplantation. AmJ Transplant 2013;13:22-30.
[198.] Sifri CD, Ison MG. Highly resistant bacteria and donor-derived infections: treading in uncharted territory. Transpl Infect Dis 2012;14:223-228.
[199.] Theodoropoulos N, [aramillo A, Penugonda S, Wasik C, Brooks K, Carrera JD, et al. Comparison of syphilis screening tests in deceased organ donors. <https:jjidsa.confex.comjidsaj2012j webprogramjHandoutjid4 72jPOSTER64_ 521.pdf>. Accessed March, 2013.
[200.] Cerutti E, Stratta C, Romagnoli R, Serra R. Lepore M, Fop F, et al. Bacterial- and fungal-positive cultures in organ donors: clinical impact in liver transplantation. Liver Transpl 2006; 12: 1253-1259.

[201.] Gonzalez-Segura C, Pascual M, Garcia Huete L, Canizares R, Torras J, Corral L, et al. Donors with positive blood culture: could they transmit infections to the recipients? Transplant Proc 2005;37:3664-3666.
[202.] Fischer SA, Lu K. Screening of donor and recipient in solid organ transplantation. Am J Transplant 2013;13:9-21.
[203.] Altelas JD, Barcan L, Nagel C, Lattes R. Riarte A Organ transplantation and Chagas disease. JAMA 2008;299:1134. Author reply-5.
[204.] Chin-Hong PV, Schwartz BS, Bern C, Montgomery SP, Kontak S, Kubak B, et al. Screening and treatment of chagas disease in organ transplant recipients in the United States: recommendations from the chagas in transplant working group. Am J Transplant 2011;11:672-680.
[205.] Bennett WM, Nespral JF, Rosson MW, McEvoy KM. Use of organs for transplantation from a donor with primary meningoencephalitis due to Naegleria fowleri. Am J Transplant 2008;8:1334-1335.
[206.] Singh N, Huprikar S, Burdette SD, Morris MI, Blair JE, Wheat LJ. Donor-derived fungal infections in organ transplant recipients: guidelines of the American Society of Transplantation, infectious diseases community of praetice. AmJ Transplant 2012;12:2414-2428.
[207.] Feng S, Goodlich NP, Bragg-GreshamJL, Dykstra DM, PunchJD, DebRoy MA, et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. Am J Transplant 2006;6:783-790.
[208.] Dutkowski P, Oberkofler CE, Slankamenac K. Puhan MA, Schadde E, Mullhaupt B, et al. Are there better guidelines for allocation in liver transplantation? A novel score targetingjustice and utility in the model for end-stage liver disease era. Ann Surg 2011;254:745-753, Discussion 53.
[209.] OPTNjSRTR 2011 Annual data report: liver. <http://optn.transplant.hrsa.-govjdatajannualreport.asp>." [Online.]. Available: <http.jjsrtr.transplant. hrsa.govjannuaLreportsj2011jpdfj03_liver_12. pdf>.
[210.] Tanaka K. Ogura Y, Kiuchi T, Inomata Y, Uemoto S, Furukawa H. Living donor liver transplantation: Eastern experiences. HPB (Oxford) 2004;6:88-94.
[211.] Gonzalez FX, Garcia-Valdecasas JC, Grande L, Pacheco JL, Cugat E, Fuster J, et al. Vena cava vascular reconstruction duling orthotopic liver transplan-tation: a comparative study. Liver Transpl Surg 1998;4:133-140.
[212.] Parrilla P, Sanchez-Bueno F, Figueras J, [aurrieta E, Mir J, Margarit C, et al. Analysis of the complications of the piggy-back technique in 1,112 liver transplants. Transplantation 1999;67: 1214-1217.
[213.] Figueras J, Llado L, Ramos E, [aurrieta E, Rafecas A, Fabregat J, et al. Temporary portocaval shunt during liver transplantation with vena cava preservation. Results of a prospective randomized study. Liver Transpl 2001; 7:904-911.
[214.] Yamamoto S, Wilczek HE, Nowak G, Larsson M, Oksanen A, Iwata T, et al. Liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy (FAP): a single-center experience over 16 years. Am J Transplant 2007; 7: 2597-2604.
[215.] Pacheco-Moreira LF, de Oliveira ME, Balbi E, da Silva AC, Miecznikowski R, de Faria LJ, et al. A new technical option for domino liver transplantation. Liver Transpl 2003;9:632-633.
[216.] Moon JI, Kwon CH, [oh JW, Jung GO, Choi GS, Park jls. et al. Safety of small¬for-size grafts in adult-to-adult living donor liver transplantation us ing the right lobe. Liver Transpl 2010;16:864-869.
[217.] Lodge JP, Dasgupta D, Prasad KR. Attia M, Toogood GJ, Davies M, et al. Emergency subtotal hepatectomy: a new concept for acetaminophen¬induced acute liver failure: temporary hepatic support by auxiliary orthotopic liver transplantation enables long-term success. Ann Surg 2008;247:238-249.
[218.] Rela M, Muiesan P, Vilca-Melendez H, Dhawan A, Baker A, Mieli-Vergani G, et al. Auxiliary partial orthotopic liver transplantation for Crigler-Najjar syndrome type I. Ann Surg 1999;229:565-569.
[219.] Brandsaeter B, Hockerstedt K. Friman S, Ericzon BG, Kirkegaard P, Isoniemi H, et al. Fulminant hepatic failure: outcome after listing for highly urgent liver transplantation-12 years experience in the nordic countríes, Liver Transpl2002;8:1055-1062.
[220.] Liou IW, Larson AM. Role of liver transplantation in acute liver failure. Semin Liver Dis 2008;28:201-209.
[221.] van Hoek B, de Boer J, Boudjema K. Williams R. Corsmit O, Terpstra OT. Auxiliary versus orthotopic liver transplantation for acute liver failure. EURALT Study Group. European Auxiliary Liver Transplant Registry. J Hepatol 1999;30:699-705.
[222.] Broering DC, Schulte am Esch J, Fischer L, Rogiers X. Split liver transplan-tation. HPB (Oxford) 2004;6:76-82.
[223.] Pichlmayr R. Ringe B, Gubernatis G, Hauss J, Bunzendahl H. Transplantation of a donor liver to 2 recipients (splitting transplantation)-a new method in the further development of segmental liver transplantation. Langenbecks Arch Chir 1988;373:127-130.
[224.] Rogiers X, Malago M, Gawad KA, Kuhlencordt R. Froschle G, Sturm E, et al. One year of experience with extended application and modified techniques of split liver transplantation. Transplantation 1996;61: 1 059-1 061.

[225.] Lee WC, Chan KM, Chou HS, Wu TJ, Lee CF, Soong RS, et al. Feasibility of split liver transplantation for 2 adults in the model of end-stage liver disease era. Ann Surg 2013;258:306-311.
[226.] Vagefi PA, Parekh J, Ascher NL, Roberts JP, Freise CE. Outcomes with split liver transplantation in 106 recipients: the University of California, San Francisco, experience from 1993 to 2010. Arch Surg 2011; 146: 1052-1 059.
[227.] Singer PA, Siegler M, Whitington PF, Lantos JD, Emond JC, Thistlethwaite JR, et al. Ethics of liver transplantation with living donors. N Engl J Med 1989;321 :620-622.
[228.] Yamaoka Y, Washida M, Honda K. Tanaka K. Mori K. Shimahara Y, et al. Liver transplantation us ing a right lobe graft from a living related donor. Transplantation 1994;57:1127-1130.
[229.] Wilms C, Walter J, Kaptein M, Mueller L, Lenk C, Sterneck M, et al. Long-term outcome of split liver transplantation us ing right extended grafts in adulthood: a matched pair analysis. Ann Surg 2006;244:865-872, Discus-sion 72-73.
[230.] Hwang S, Lee SG, Lee YJ, Sung KB, Park KM, Kim KH, et al. Lessons learned from 1,000 living donor liver transplantations in a single center: how to make living donations safe. Liver Transpl 2006;12:920-927.
[231.] Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Ann Surg 2004;240:205-213.
[232.] Abceassis MM, Fisher RA. Olthoff KM, Freise CE, Rodrigo DR. Samstein B, et al. Complications of living donor hepatic lobectomy-a comprehensive report. Am J Transplant 2012;12:1208-1217.
[233.] Iwasaki J, !ida T, Mizumoto M, Uemura T, Yagi S, Holi T, et al. Donor morbid it y in light and left hemiliver living donor liver transplantation: the impact of graft selection and surgical innovation on donor safety. Transpl Int 2014;27:1205-1213.
[234.] Cheah YL, Simpson MA, Pomposelli JJ, Pomfret EA. Incidence of death and potentially life-threatening near-miss events in living donor hepatic lobectomy: a world-wide survey. Liver Transpl 2013;19:499-506.
[235.] Samonakis DN, Germani G, Burroughs AK. Immunosuppression and HCV recurrence after liver transplantation. J Hepatol 2012;56:973-983.
[236.] Pillai M, Levitsky J. Overview of immunosuppression in liver transplan-tation. World J Gastroenterol 2009;15:4225-4233.
[237.] Fried MW, Buti M, Dore GJ, Flisiak R. Ferenci P, Jacobson I, et al. Onee-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and ribavirin in treatment¬naive genotype 1 hepatitis c: the randomized PILLAR study. Hepatology 2013;58:1918-1929.
[238.] Mourad MM, Liossis C, Gunson BK. Mergental H, Isaac J, Muiesan P, et al. Etiology and management of hepatic artery thrombosis after adult liver transplantation. Liver Transpl 2014;20:713-723.
[239.] Rull R, Garcia Valdecasas JC, Grande L, Fuster J, Lacy AM, Gonzalez FX, et al. Intrahepatic biliary lesions after orthotopic liver transplantation. Transpl Int 2001;14:129-134.
[240.] Lee JM, Ko GY, Sung KB, Gwon Dl, Yoon HK. Lee SG. Long-term efficacy of stent placement for treating inferior vena cava stenosis following liver transplantation. Liver Transpl 2010;16:513-519.
[241.] Guimaraes M, Uflacker R. Schonholz C, Hannegan C, Selby JB. Stent migration complicating treatment of inferior vena cava stenosis after orthotopic liver transplantation. J Vasc Interv Radiol 2005; 16: 1247-1252.
[242.] Audet M, Piardi T, Panaro F, Cag M, Habibeh H, Gheza F, et al. Four hundred and twenty-three consecutive adults piggy-back liver transplantations with the three suprahepatic veins: was the portal systemic shunt required? J Gastroenterol Hepatol 2010;25:591-596.
[243.] Bhangui P, Lim C, Salloum C, Andreani P, Sebbagh M, Hoti E, et al. Caval inflow to the graft for liver transplantation in patients with diffuse portal vein thrombosis: a 12-year experience. Ann Surg 2011;254:1008-1016.
[244.] Londono MC, Balderramo D, Cardenas A. Management of biliary compli¬cations after orthotopic liver transplantation: the role of endoscopy. World J Gastroenterol 2008;14:493-497.
[245.] Sanchez Cabus S, Calatayud D, Garcia-Roca R. Ferrer J, Marti J, Navasa M, et al. The biliary complications in live donor liver transplant do not affect the long-term results. Cir Esp 2013;91 :17-24.
[246.] Selek FW, Grossman EB, Ratner LE, Renz JF. Utilization, outcomes, and retransplantation of liver allografts from donation after cardiac death: implications for further expansion of the deceased-donor pool, Ann Surg 2008;248:599-607.
[247.] Graziadei IW, Wiesner RH, Batts KP, Marotta PJ, LaRusso NF, Porayko MK. et al. Recurrence of ptimary sclerosing cholangitis following liver trans-plantation. Hepatology 1999;29:1050-1056.
[248.] Nishida S, Nakamura N, Kadono J, Komokata T, Sakata R, Madariaga JR, et al. Intrahepatic biliary strictures after liver transplantation. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2006;13:511-516.

[249.] Sharma S, Gurakar A, [abbour N. Biliary strictures following liver transplantation: past, present and preventive strategies. Liver Transpl 2008;14:759-769.

[250.] Verdonk RC, Buis CI, Porte RJ, van der [agt EJ, Limburg AJ, van den Berg AP, et al. Anastomotic biliary stríctures after liver transplantation: causes and consequences. Liver Transpl 2006;12:726-735.

[251.] Linhares MM, Gonzalez AM, Goldman SM, Coelho RD, Sato NY, Moura RM, et al. Magnetic resonance cholangiography in the diagnosis of biliary complications after orthotopic liver transplantation. Transplant Proc 2004;36:947-948.

[252.] Sung RS, Campbell jr DA, Rudich SM, Punch JD, Shieck VL, Armstrong JM, et al. Long-term follow-up of percutaneous transhepatic balloon cholan-gioplasty in the management of biliary strictures after liver transplanta¬tion. Transplantation 2004;77:110-115.

[253.] Shah SA, Grant DR, McGilvray ID, Greig PD, Selzner M, Lilly LB, et al. Biliary strictures in 130 consecutive right lob e living donor liver transplant recipients: results of a Western center. Am J Transplant 2007;7:161-167.

[254.] Hwang S, Lee SG, Sung KB, Park KM, Kim KH, Ahn CS, et al. Long-term incidence, risk factors, and management ofbiliary complications after adult living donor liver transplantation. Liver Transpl 2006;12:831-838.

[255.] Tashiro H, Itamoto T, Sasaki T, Ohdan H, Fudaba Y, Amano H, et al. Biliary complications after duct-to-duct biliary reconstruction in living-donor liver transplantation: causes and treatment. World J Surg 2007;31: 2222-2229.

[256.] Yoo PS, Umman V, Rodriguez-Davalos MI, Emre SH. Retransplantation of the liver: review of current literature for decision making and technical considerations. Transplant Proc 2013;45:854-859.

[257.] Ptitzmann R, Benscheidt B, Langrehr JM, Schumacher G, Neuhaus R, Neuhaus P. Trends and experiences in liver retransplantation over 15 years. Liver Transpl 2007;13:248-257.

[258.] Chen GH, Fu BS, Cai CJ, Lu MQ. Yang Y, Yi SH, et al. A single-center experience ofretransplantation for livertransplant recipients with a failing graft. Transplant Proc 2008 ;40: 1485-148 7.

[259.] Watt KD, Lyden ER, McCashland TM. Poor survival after liver retransplan-tation: is hepatitis C to blame? Liver Transpl 2003;9:1019-1024.

[260.] Ghabril M, Dickson R, Wiesner R Improving outcomes of liver retrans-plantation: an analysis of trends and the impact of Hepatitis C infection. Am J Transplant 2008;8:404-411.

[261.] Rosen HR, Madden JP, Martin P. A model to predict survival following liver retransplantation. Hepatology 1999;29:365-370.

[262.] Yao FY, Saab S, Bass NM, Hirose R, Ly D, Terrault N, et al. Prediction of survival after liver retransplantation for late graft failure based on preoperative prognostic scores. Hepatology 2004;39:230-238.

[263.] Wiesner RH, Fung JJ. Present state of immunosuppressive therapy in liver transplant recipients. Liver Transpl 2011 ;17:51-59.

[264.] McAlister VC, Haddad E, Renouf E, Malthaner RA, Kjaer MS, Gluud LL. Cyclosporin versus tacrolimus as primary immunosuppressant after liver transplantation: a meta-analysis. Am J Transplant 2006;6:1578-1585.

[265.] O'Grady JG, Hardy P, Burroughs AK. Elbourne D. Randomized controlled trial of tacrolimus versus microemulsified cyclosporin (TMC) in liver transplantation: poststudy surveillance to 3 years. Am J Transplant 2007;7:137-141.

[266.] Dumortier J, Guillaud O, Boillot O. Conversion from twice daily tacrolimus to once daily tacrolimus in long-term stable liver transplant recipients: a single-center experience with 394 patients. Liver Transpl 2013;19: 529-533.

[267.] Trunecka P, Boillot O, Seehofer D, Pinna AD, Fischer L, Ericzon BG, et al. Once-daily prolonged-release tacrolimus (ADVAGRAF) versus twice-daily tacrolimus (PROGRAF) in liver transplantation. Am J Transplant 2010;10:2313-2323.

[268.] Beckebaum S, Iacob S, Sweid D, Sotiropoulos GC, Saner F, Kaiser G, et al. Efficacy, safety, and immunosuppressant adherence in stable liver trans¬plant patients converted from a twice-daily tacrolimus-based regimen to onee-daíly tacrolimus extended-release formulation. Transpl Int 2011;24: 666-675.

[269.] Nielsen OH, Vainer B, Rask-Madsen J. Review article: the treatment of inflammatory bowel disease with 6-mercaptopurine or azathioprine. Aliment Pharmacol Ther 2001;15:1699-1708.

[270.] Wiesner R, Rabkin.], Klintmalm G, McDiarmid S, Langnas A, PunchJ, et al. A randomized double-blind comparative study of mycophenolate mofetil and azathioprine in combination with cyclosporine and corticosteroids in primary liver transplant recipients. Liver Transpl 2001;7:442-450.

[271.] Sterneck M, Fischer L, Gahlemann C, Gundlach M, Rogiers X, Broelsch C. Mycophenolate mofetil for prevention of liver allograft rejection: initial results of a controlled clinical trial. Ann Transplant 2000;5:43-46.

[272.] Fischer L, Sterneck M, Gahlemann CG, Malago M, Rogiers X, Broelsch CE. A prospective study comparing safety and efficacy of mycophenolate mofetil versus azathioprine in primary liver transplant recipients. Transplant Proc 2000;32:2125-2127.

[273.] Budde K. Curtis J, Knoll G, Chan L, Neumayer HH, Seifu Y, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium can be safely administered in maintenance renal transplant patients: results of a 1-year study. Am J Transplant 2004;4:237-243.

[274.] Ciancio G, Burke GW, Gaynor JJ, Roth D, Sageshima J, Kupin W, et al. Randomized trial of mycophenolate mofetil versus enteric-coated mycophenolate sodium in primary renal transplant recipients given tacrolimus and daclizumabjthymoglobulin: one year follow-up. Trans-plantation 2008;86:67-74.

[275.] Salvadori M, Holzer H, de Mattos A, Sollinger H, Ams W, Oppenheimer F, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium is therapeutically equivalent to mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. Am J Transplant 2004;4:231-236.

[276.] Johnston A, He X, Holt DW. Bioequivalence of enteric-coated mycopheno-late sodium and mycophenolate mofetil: a meta-analysis of three studies in stable renal transplant recipients. Transplantation 2006; 82: 1413-1418.

[277.] Cantisani GP, Zanotelli ML, Gleisner AL, de Mello Brandao A, Marroni CA Enteric-coated mycophenolate sodium experience in liver transplant patients. Transplant Proc 2006;38:932-933.

[278.] Miras M, Carballo F, Egeaj, Martinez C, Alvarez-Lopez MR, Sanchez-Bueno F, et al. Clinical evolution in the first 3 months of patients after liver transplantation in maintenance phase converted from mycophenolate mofetil to mycophenolate sodium due to gastrointestinal complications. Transplant Proc 2007;39:2314-2317.

[279.] Dunkelberg JC, Trotter JF, Wachs M, Bak T, Kugelmas M, Steinberg T, et al. Sirolimus as primary immunosuppression in liver transplantation is not associated with hepatic artery or wound complications. Liver Transpl 2003;9:463-468.

[280.] McAlister VC, Peltekian KM, Malatjalian DA, Colohan S, MacDonald S, Bitter-Suermann H, et al. Orthotopic liver transplantation us ing low-dose tacrolimus and sirolimus. Liver Transpl 2001;7:701-708.

[281.] McKenna GJ, Trotter JF. Sirolimus-it doesn't deserve its bad Rap(a). J Hepatol 2012;56:285-287.

[282.] Murgia MG, Jordan S, Kahan BD. The side effect profile of sirolimus: a phase I study in quiescent cyclosporine-prednisone-treated renal transplant patients. Kidney Int 1996;49:209-216.

[283.] Neuhaus P, Clavien PA, Kittur D, Salizzoni M, Rimola A, Abeywickrama K. et al. Improved treatment response with basiliximab immunoprophylaxis after liver transplantation: results from a double-blind randomized placebo-controlled trial. Liver Transpl 2002;8:132-142.

[284.] Goralczyk AD, Hauke N, Bari N, Tsui TY, Lorf T, Obed A. Interleukin 2 receptor antagonists for liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of controlled studies. Hepatology 2011;54:541-554.

[285.] Calmus Y, Scheele JR, Gonzalez-Pinto I,Jaurrieta EJ, Klar E, Pageaux GP, et al. Immunoprophylaxis with basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2 recep-tor monoclonal antibody, in combination with azathioprine-containing triple therapy in liver transplant recipients. Liver Transpl 2002;8:123-131.

[286.] Hirose R, Roberts JP, Quan D, Osorio RW, Freise C, Ascher NL, et al. Experience with daclizumab in liver transplantation: renal transplant dosing without calcineurin inhibitors is insufficient to prevent acute rejection in liver transplantation. Transplantation 2000;69:307-311.

[287.] Bajjoka I, Hsaiky L, Brown K. Abouljoud M. Preserving renal function in liver transplant recipients with rabbit anti-thymocyte globulin and delayed initiation of calcineurin inhibitors. Liver Transpl 2008;14:66-72.

Soliman T, Hetz H, Burghuber C, Gyori G, Silberhumer G, Steininger R, et al. Short-term versus long-term induction therapy with antithymocyte glob¬ulin in orthotopic liver transplantation. Transpl Int 2007;20:447-452.

[289.] Klintmalm GB. Immunosuppression, generic drugs and the FDA Am J Transplant 2011;11:1765-1766.

[290.] Trofe-Clark J, Gabardi S, McDevitt-Potter L, Alloway RR Immunosuppression, generic drugs and the FDA. AmJ Transplant 2012;12:792-793. Author reply 4.

[291.] Latran, Latran M. Response to Klintmalm on the use of generic immuno-suppression. Am J Transplant 2012;12:791. Author reply 4.

[292.] Alloway RR Isaacs R, Lake K. Hoyer P, First R, Helderman H, et al. Report of the American Society of Transplantation conference on immunosuppres¬sive drugs and the use of generic immunosuppressants. Am J Transplant 2003;3 :1211-1215.

[293.] Taube D, Jones G, O'Beirne J, Wennberg L, Connor A, Rasmussen A, et al. Generic tacrolimus in solid organ transplantation. Clin Transplant 2014; 28 :623-632.

[294.] Ensor CR, Trofe-ClarkJ, Gabardi S, McDevitt-Potter LM, Shullo MA Generic maintenance immunosuppression in solid organ transplant recipients. Pharmacotherapy 2011;31: 1111-1129.

[295.] Ojo AO, Held PJ, Port FK. Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organo N Engl J Med 2003;349:931-940.

[296.] de Mattos AM, Olyaei AJ, Bennett WMo Nephrotoxicity ofimmunosuppres-sive drugs: long-term consequences and challenges for the future. Am J Kidney Dis 2000;35:333-346.

[297.] Calmus Y, Kamar N, Gugenheim J, Duvoux C, Ducerf C, Wolf P, et al. Assessing renal function with daclizumab induction and delayed tacroli¬mus introduction in liver transplant recipients. Transplantation 2010;89:1504-1510.

[298.] Neuberger JM, Mamelok RD, Neuhaus P, Pirenne J, Samuel D, Isoniemi H, et al. Delayed introduction of reduced-dose tacrolimus, and renal function in liver transplantation: the ‚ReSpECT' study. Am J Transplant 2009;9:327-336.

[299.] Yoshida EM, Marotta PJ, Greig PD, Kneteman NM, Marleau D, Cantarovich M, et al. Evaluation of renal function in liver transplant recipients receiving daclizumab (Zenapax), mycophenolate mofetil, and a delayed, low-dose tacrolimus regimen vs. a standard-dose tacrolimus and mycophenolate mofetil regimen: a multicenter randomized clinical trial. Liver Transpl 2005;11 :1064-1072.

[300.] Biselli M, Vitale G, Gramenzi A. Riili A, Berardi S, Camma C, et al. Two yr mycophenolate mofetil plus low-dose calcineurin inhibitor for renal dysfunction after liver transplant. Clin Transplant 2009;23 :191-198.

[301.] Cicinnati VR, Yu Z, Klein CG, Sotiropoulos GC, Saner F, Malago M, et al. Clinical trial: switch to combined mycophenolate mofetil and minimal dose calcineurin inhibitor in stable liver transplant patients-assessment of renal and allograft function, cardiovascular risk factors and immune monitoring. Aliment Pharmacol Ther 2007;26: 1195-1208.

[302.] Creput C, Blandin F, Deroure B, Roche B, Saliba F, Charpentier B, et al. Long-term effects of calcineurin inhibitor conversion to mycophenolate mofetil on renal function after liver transplantation. Liver Transpl 2007;13: 1004-1010.

[303.] Koch RO, Graziadei IW, Schulz F, Nachbaur K, Konigsrainer A. Margreiter R, et al. Long-term efficacy and safety of mycophenolate mofetil in liver transplant recipients with calcineurin inhibitor-induced renal dysfunction. Transpl Int 2004;17:518-524.

[304.] Pageaux GP, Rostaing L, Calmus Y, Duvoux C, Vanlemmens C, Hardgwissen J, et al. Mycophenolate mofetil in combination with reduction of cal¬cineurin inhibitors for chronic renal dysfunction after liver transplantation. Liver Transpl 2006;12:1755-1760.

[305.] Reich DJ, Clavien PA, Hodge EE. Mycophenolate mofetil for renal dysfunc-tion in liver transplant recipients on cyclosporine or tacrolimus: random-ized, prospective, multicenter pilot study results. Transplantation 2005;80:18-25.

[306.] Dharancy S, Iannelli A, Hulin A. Declerck N, Schneck AS, Mathurin P, et al. Mycophenolate mofetil monotherapy for severe side effects of calcineurin inhibitors following liver transplantation. Am J Transplant 2009;9: 610-613.

[307.] Moreno Planas JM, Cuervas-Mons Martinez V, Rubio Gonzalez E, Gomez Cruz A. Lopez-Monclus J, Sanchez-Turrion V, et al. Mycophenolate mofetil can be used as monotherapy late after liver transplantation. Am J Transplant 2004;4:1650-1655.

[308.] Raimondo ML, Dagher L, Papatheodoridis GV, Rolando N, Patch DW, Davidson BR, et al. Long-term mycophenolate mofetil monotherapy in combination with calcineurin inhibitors for chronic renal dysfunction after liver transplantation. Transplantation 2003; 75: 186-190.

[309.] Robson R, CeckaJM, Opelz G, Budde M, Sacks S. Prospective registry-based observational cohort study of the long-term risk of malignancies in renal transplant patients treated with mycophenolate mofetil. Am J Transplant 2005;5:2954-2960.

[310.] Schlitt HJ, Barkmann A. Boker KH, Schmidt HH, Emmanouilidis N, Rosenau J, et al. Replacement of calcineurin inhibitors with mycophenolate mofetil in liver-transplant patients with renal dysfunction: arandomised con¬trolled study. Lancet 2001;357:587-591.

[311.] Duvoux C, Pageaux GP. Immunosuppression in liver transplant recipients with renal impairment. J Hepatol 2011 ;54:1041-1054.

[312.] Chang BS, Hong WS, Lee E, Yeo SM, Bang IS, Chung YH, et al. Ultramicro-scopic observa tions on morphological changes in hair during 25 years of weathering. Forensic Sci Int 2005;151:193-200.

[313.] Hong M, Angus PW, Jones RM, Vaughan RB, Gow PJ. Predictors of improvement in renal function after calcineurin inhibitor withdrawal for post-liver transplant renal dysfunction. Clin Transplant 2005;19: 193-198.

[314.] Sandbom WJ, Hay JE, Porayko MK, Gores GJ, Steers JL, Krom RA, et al. Cyclosporin e withdrawal for nephrotoxicity in liver transplant recipients does not result in sustained improvement in kidney function and causes cellular and ductopenic rejection. Hepatology 1994;19:925-932.

[315.] Germani G, Pleguezuelo M, Villamil F, Vaghjiani S, Tsochatzis E, Andreana L, et al. Azathioprine in liver transplantation: a reevaluation of its use and a comparison with mycophenolate mofetil. Am J Transplant 2009;9: 1725-1731.

[316.] Asrani SK, Leise MD, West CP, Murad MH, Pedersen RA, Erwin PJ, et al. Use of sirolimus in liver transplant recipients with renal insufficiency: a systematic review and meta-analysis. Hepatology 2010;52:1360-1370.

[317.] Abdelmalek MF, Humar A. Stickel F, Andreone P, Pascher A, Barroso E, et al. Sirolimus conversion regimen versus continued calcineurin inhibitors in liver allograft recipients: arandomized trial. Am J Transplant 2012;12:694-705.

[318.] Teperman L, Moonka D, Sebastian A, Sher L, Marotta P, Marsh C, et al. Calcineurin inhibitor-free mycophenolate mofetiljsirolimus maintenance in liver transplantation: the randomized spare-the-nephron trial. Liver Transpl2013;19:675-689.

[319.] CastroagudinJF, Molina E, Romero R, Otero E, Tome S, Varo E. Improvement of renal function after the switch from a calcineurin inhibitor to everolimus in liver transplant recipients with chronic renal dysfunction. Liver Transpl 2009;15:1792-1797.

[320.] De Simone P, Metselaar HJ, Fischer L, Dumortier J, Boudjema K, Hardwigsen J, et al. Conversion from a calcineurin inhibitor to everolimus therapy in maintenance liver transplant recipients: a prospective, randomized, multicenter trial. Liver Transpl 2009;15: 1262-1269.

[321.] Fischer L, Klempnauer J, Beckebaum S, Metselaar HJ, Neuhaus P, Schemmer P, et al. Arandomized, controlled study to assess the conversion from calcineurin-inhibitors to everolimus after liver transplantation-PROTECT. Am J Transplant 2012;12:1855-1865.

[322.] Sterneck M, Kaiser GM, Heyne N, Richter N, Rauchfuss F, Pascher A. et al. Everolimus and early calcineurin inhibitor withdrawal: 3-year results from arandomized trial in liver transplantation. Am J Transplant 2014;14: 701-710.

[323.] De Simone P, Nevens F, De Carlis L, Metselaar HJ, Beckebaum S, Saliba F, et al. Everolimus with reduced tacrolimus improves renal function in de novo liver transplant recipients: arandomized controlled trial. Am J Transplant 2012;12:3008-3020.

[324.] Saliba F, De Simone P, Nevens F, De Carlis L, Metselaar HJ, Beckebaum S, et al. Renal function at two years in liver transplant patients receiving everolimus: results of arandomized, multicenter study. Am J Transplant 2013;13:1734-1745.

[325.] KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury Kidney Int Suppl, 2 (2012), pp. 1-138

[326.] Hammad, A., Kaido, T., Aliyev, V., Mandato, C., & Uemoto, S. (2017). Nutritional Therapy in Liver Transplantation. Nutrients, 9(10), 1126. https://doi.org/10.3390/nu9101126

[327.] Stephan C Bischoff, William Bernal, Srinivasan Dasarathy, Manuela Merli, Lindsay D Plank, Tatjana Schütz, Mathias Plauth. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in liver disease. Clinical Nutrition. 2020 Dec;39 (12):3533-3562. doi: 10.1016/j.clnu.2020.09.001. Epub 2020 Oct 27.

[328.] Garcia-Retortillo M, Forns X, Feliu A, Moitinho E, Costa J, Navasa M, et al. Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplantation. Hepatology. 2002;35(3):680–7.

[329.] Berenguer M, Royuela A. Zamora J. Immunosuppression with calcineurin inhibitors with respect to the outcome of HCV recurrence after liver transplantation: results of a meta-analysis. Liver Transpl 2007;13: 21-29.

[330.] Vinaixa C, Rubín A, Aguilera V, Berenguer M. Recurrence of hepatitis C after liver transplantation. Ann Gastroenterol. 2013;26(4):304–13.

[331.] Berenguer M, Aguilera V, Prieto M, San Juan F, Rayon JM, Benlloch S, et al. Significant improvement in the outcome of HCV-infected transplant recipients by avoiding rapid steroid tapering and potent induction immunosuppression. J Hepatol 2006;44:717-722.

[332.] Vivarelli M, Burra P, La Barba G, Canova D, Senzolo M, Cucchetti A. et al. Influence of steroids on HCV recurrence after liver transplantation: a prospective study. J Hepatol 2007;47:793-798.

[333.] Klintmalm GB, Davis GL, Teperman L, Netto GJ, Washburn K, Rudich SM, et al. A randomized, multicenter study comparing steroid-free immunosuppression and standard immunosuppression for liver transplant recipients with chronic hepatitis C. Liver Transpl 2011;17: 1394-1403.

[334.] Segev DL, Sozio SM, Shin EJ, Nazarian SM, Nathan H, Thuluvath PJ, et al. Steroid avoidance in liver transplantation: meta-analysis and meta-regression of randomized trials. Liver Transpl 2008;14:512-525.

[335.] Berenguer M, Schuppan D. Progression of liver fbrosis in posttransplant hepatitis C: Mechanisms, assessment and treatment.J Hepatol. 2013;58(5):1028–41.

[336.] Neumann UP, Berg T, Bahra M, Seehofer D, Langrehr JM, Neuhaus R, et al. Fibrosis progression after liver transplantation in patients with recurrent hepatitis C. J Hepatol 2004;41 :830-836.

[337.] Manousou P, Cholongitas E, Samonakis D, Tsochatzis E, Corbani A, Dhillon AP, et al. Reduced fibrosis in recurrent HCV with tacrolimus, azathioprine and steroids versus tacrolimus: randomised triallong term outcomes. Gut 2014;63:1005-1013.

[338.] Komberg A, Kupper B, Tannapfel A. Hommann M, Scheele J. Impact of mycophenolate mofetil versus azathioprine on early recurrence of hepatitis C after liver transplantation. Int Immunopharmacol 2005;5: 107-115.

[339.] Patsenker E, Schneider V, Ledermann M, Saegesser H, Dom C, Hellerbrand C, et al. Potent antifibrotic activity of mTOR inhibitors sirolimus and everolimus but not of cyclosporine A and tacrolimus in experimentalliver fibrosis. J Hepatol 2011;55:388-398.

[340.] Mannova P, Beretta L. Activation of the N-Ras-PI3K-Akt-mTOR pathway by hepatitis C virus: control of cell survival and viral replication. J Virol 2005;79:8742-8749.

[341.] McKenna GJ, Trotter JF, Klintmalm E, Onaca N, Ruiz R. Jennings LW, et al. Limiting hepatitis C virus progression in liver transplant recipients using sirolimus-based immunosuppression. Am J Transplant 2011; 11: 2379-2387.

[342.] De Simone P, Carrai P, Precisi A. Petruccelli S, Baldoni L, Balzano E, et al. Conversion to everolimus monotherapy in maintenance liver transplantation: feasibility, safety, and impact on renal function. Transpl Int 2009;22:279-286.

[343.] Reau N, Kwo PY, Rhee S, Brown RS, Agarwal K, Angus P, et al. MAGELLAN-2: safety and efcacy of glecaprevir/ pibrentasvir in liver or renal transplant adults with chronic hepatitis C genotype 1–6 infection. J Hepatol. 2017;66:S90–1.

[344.] Pawlotsky J. Hepatitis C virus resistance to direct-acting antiviral drugs in interferon-free regimens. Gastroenterology.2016;151:70–86.

[345.] Laub M, Harris M, Sanof S, Berg C, Byrns J. Efects of Sofosbuvir-based hepatitis C treatment regimens on calcineurin inhibitor dosing in liver and kidney transplant recipients. Exp Clin Transplant. 2021;19(2):142–48.

[346.] Hojo M, Morimoto T, Maluccio M, Asano T, Morimoto K. Lagman M, et al. Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mecha¬nism. Nature 1999;397:530-534.

[347.] Freise CE, Ferrell L, Liu T, Ascher NL, Roberts JP. Effect of systemic cyclosporine on tumor recurrence after liver transplantation in a model of hepatocellular carcinoma. Transplantation 1999;67:510-513.

[348.] Rodriguez-Peralvarez M, Tsochatzis E, Naveas MC, Pieri G, Garcia-Caparros C, O'Beime J, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors early after liver transplantation prevents recurrence of hepatocellular carcinoma. J Hepatol2013;59:1193-1199.

[349.] Vivarelli M, Bellusci R. Cucchetti A, Cavrini G, De Ruvo N, Aden M, et al. Low recurrence rate of hepatocellular carcinoma after liver transplanta¬tion: better patient selection or lower immunosuppression? Transplanta¬tion 2002;74:1746-1751.

[350.] Decaens T, Roudot-Thoraval F, Bresson-Hadni S, Meyer C, Gugenheim J, Durand F, et al. Role of immunosuppression and tumor differentiation in predicting recurrence after liver transplantation for hepatocellular carci-noma: a multicenter study of 412 patients. World J Gastroenterol 2006;12:7319-7325.

[351.] Vivarelli M, Cucchetti A. La Barba G, Ravaioli M, Del Gaudio M, Lauro A. et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma under calcineurin inhibitors: reassessment of risk factors for tumor recurrence. Ann Surg 2008;248:857-862.

[352.] Liang W, Wang D, Ling X, Kao M, Kong Y, Shang Y, et al. Sirolimus-based immunosuppression in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. Liver Transpl 2012;18:62-69.

[353.] Menon KV, Hakeem AR. Heaton ND. Meta-analysis: recurrence and survival following the use of sirolimus in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Aliment Pharmacol Ther 2013; 37:411-419.

[354.] Schnitzbauer M Zuelke C, Graeb C, Rochon J, Bilbao I, Burra P, et al. A prospective randomised, open-labeled, trial comparing sirolimus¬containing versus mTOR-inhibitor-free immunosuppression in patients undergoing liver transplantation for hepatocellular carcinoma. BMC Cancer 2010;10:190.

[355.] Geissler EK. Schnitzbauer M Zülke C, Lamby PE, Proneth A, Duvoux C, et al. Sirolimus use in liver transplant recipients with hepatocellular carcinoma. Transplantation 2016;100:116-125.

[356.] Shiah HS, Chen CY, Dai CY, Hsiao CF, Lin YJ, Su WC, et al. Randomised clinical trial: comparison of two everolimus dos ing schedules in patients with advanced hepatocellular carcinoma. Aliment Pharmacol Ther 2013;37:62-73.

[357.] Zhu AX. Abrams TA. Miksad R. Blaszkowsky LS, Meyerhardt JA, Zheng H, et al. Phase 1/2 study of everolimus in advanced hepatocellular carcinoma. Cancer 2011; 117:5094-51 02.

[358.] Tjon AS, Sint Nicolaas J, Kwekkeboom J, de Man RA, Kazemier G, Tilanus HW, et al. Increased incidence of early de novo cancer in liver graft recipients treated with cyclosporine: an association with C2 monitoring and recipient age. Liver Transpl 2010;16:837-846.

[359.] Dantal J, Hourmant M, Cantarovich D, Giral M, Blancho G, Dreno B, et al. Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomised comparison of two cyclosporin regimens. Lancet 1998;351 :623-628.

[360.] O'Neill JO, Edwards LB, Taylor DO. Mycophenolate mofetil and risk of developing malignancy after orthotopic heart transplantation: analysis of the transplant registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant 2006;25: 1186-1191.

[361.] Lebbe C, Euvrard S, Barrou B, Pouteil-Noble C, Garnier JL, Glotz D, et al. Sirolimus conversion for patients with posttransplant Kaposi's sarcoma. AmJ Transplant 2006;6:2164-2168.

[362.] Calne R, Friend P, Moffatt S, Bradley A. Hale G, Firth J, et al. Prope tolerance, perioperative campath 1 H, and low-dose cyclosporin monotherapy in renal allograft recipients. Lancet 1998;351 :1701-1702.

[363.] Starzl TE. Acquired immunologic tolerance: with particular reference to transplantation. Immunol Res 2007;38:6-41.

[364.] Starzl TE. Immunosuppressive therapy and tolerance of organ allografts. N Engl J Med 2008;358:407-411.

[365.] Assy N, Adams PC, Myers P, Simon V, Minuk GY, Wall W, et al. Randomized controlled trial oftotal immunosuppression withdrawal in liver transplant recipients: role of ursodeoxycholic acid. Transplantation 2007;83: 1571-1576.

[366.] Devlin J, Doherty D, Thomson L, Wong T, Donaldson P, Portmann B, et al. Defining the outcome of immunosuppression withdrawal after liver transplantation. Hepatology 1998;27:926-933.

[367.] Eason JD, Cohen AJ, Nair S, Alcantera T, Loss GE. Tolerance: is it worth the risk? Transplantation 2005;79:1157-1159.

[368.] Feng S, Ekong UD, Lobritto SJ, Demetris AJ, Roberts JP, Rosenthal P, et al. Complete immunosuppression withdrawal and subsequent allograft func-tion among pediatric recipients of parental living donor liver transplants. JAMA 2012;307:283-293.

[369.] Girlanda R, Rela M, Williams R. O'Grady JG, Heaton ND. Long-term outcome of immunosuppression withdrawal after liver transplantation. Transplant Proc 2005;37:1708-1709.

[370.] Mazariegos GV, Reyes J, Marino IR. Demetris AJ, Flynn B, Irish W, et al. Weaning of immunosuppression in liver transplant recipients. Transplan-tation 1997;63:243-249.

[371.] Oike F, Yokoi A, Nishimura E, Ogura Y, Fujimoto Y, Kasahara M, et al. Complete withdrawal of immunosuppression in living donor liver trans-plantation. Transplant Proc 2002;34:1521.

[372.] Pons JA. Yelamos J, Ramirez P, Oliver-Bonet M, Sanchez A. Rodriguez-Gago M, et al. Endothelial cell chimerism does not influence allograft tolerance in liver transplant patients after withdrawal of immunosuppression. Trans-plantation 2003;75:1045-1047.

[373.] Takatsuki M, Uemoto S, Inomata Y, Egawa H, Kiuchi T, Fujita S, et al. Weaning of immunosuppression in living donor liver transplant recipients. Transplantation 2001;72:449-454.

[374.] Tisone G, Orlando G, Cardillo A, Palmieri G, Manzia TM, Baiocchi L, et al. Complete weaning off immunosuppression in HCV liver transplant recip-ients is feasible and favourably impacts on the progression of disease recurrence. J Hepatol 2006;44:702-709.

[375.] Tryphonopoulos P, Tzakis AG, Weppler D, Garcia-Morales R. Kato T, MadariagaJR. et al. The role of donor bone marrow infusions in withdrawal of immunosuppression in adult liver allotransplantation. Am J Transplant 2005;5:608-613.

[376.] Orlando G, Manzia T, Baiocchi L, Sanchez-Fueyo A. Angelico M, Tisone G. The Tor Vergata weaning off immunosuppression protocol in stable HCV liver transplant patients: the updated follow up at 78 months. Transpl ImmunoI 2008;20:43-47.

[377.] Pons JA. Ramirez P, Revilla-Nuin B, Pascual D, Baroja-Mazo A. Robles R. et al. Immunosuppression withdrawal improves long-tenn metabolic parameters, cardiovascular risk factors and renal function in liver trans¬plant patients. Clin Transplant 2009;23:329-336.

[378.] Londono MC, Rimola A, O'Grady J, Sanchez-Fueyo A Immunosuppression minimization vs. complete drug withdrawal in liver transplantation. J HepatoI 2013;59:872-879.

[379.] Benitez C, Londono MC, Miquel R, Manzia TM, Abraldes JG, Lozano JJ, et al. Prospective multicenter clinical trial of immunosuppressive drug withdrawal in stable adult liver transplant recipients. Hepatology 2013;58:1824-1835.

[380.] Garcia-Retortillo M, Foms X, Feliu A. Moitinho E, Costa J, Navasa M, et al. Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplanta¬tion. Hepatology 2002;35:680-687.

[381.] Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, Feldman HI, Lucey MR The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplan-tation. Gastroenterology 2002;122:889-896.

[382.] Berenguer M, Ferrell L, Watson J, Prieto M, Kim M, Rayon M, et al. HCV-related fibrosis progression following liver transplantation: increase in recent years. J Hepatol 2000;32:673-684.

[383.] Blasco A, Forns X, Carrion JA. Garcia-Pagan JC, Gilabert R Rimola A. et al. Hepatic venous pressure gradient identifies patients at risk of severe hepatitis C recurrence after liver transplantation. Hepatology 2006;43:492-499.

[384.] Carrion JA. Torres F, Crespo G, Miquel R Garcia-Valdecasas JC, Navasa M, et al. Liver stiffness identifies two different patterns of fibrosis progression in patients with hepatitis C virus recurrence after liver transplantation. Hepatology 2010;51 :23-34.

[385.] Crespo G, Lens S, Gambato M, Carlion JA, Marino Z, Londono MC, et al. Liver stiffness 1 year after transplantation predicts clinicaloutcomes in patients with recurrent hepatitis C. Am J Transplant 2014;14:375-383.

[386.] Terrault NA. Hepatitis C therapy before and after liver transplantation. Liver Transpl 2008;14:558-566.

[387.] Brown KA, Fontana RJ, Russo MW, Levitsky J, Yoshida EM, Vargas HE, et al. Twice-daily telaprevir in combination with peginterferon alfa-2ajribavirin in genotype 1 HCV liver transplant recipients: interim week 16 safety and efficacy results of the prospective, multicenter REFRESH study. Hepatology 2013;58:209A.

[388.] Coilly A. Dumortier J, Botta-Fridlund D, Latournerie M, Leroy V, Pageaux GP, et al. Sustained virological response after protease inhibitorbased therapy for hepatitis C recurrence after liver transplantation: a multicentric european experience. Hepatology 2013;58:316A.

[389.] Faisal N, Renner EL, Bilodeau M, Yoshida EM, Wong P, Ma MM, et al. Protease inhibitor-based triple therapy is highly effective in liver trans¬plant recipients with genotype 1 hepatitis C recurrence: a Canadian multicentre experíence, Hepatology 2013;58:238A.

[390.] Gambato M, Lens S, Navasa M, Forns X. Treatment options in patients with decompensated cirrhosis, pre- and post-transplantation. J Hepatol 2014;61 :5120-5131.

[391.] Coilly A. Roche B, Duclos-Vallee JC, Samuel D. Management of HCV transplant patients with tríple therapy. Liver Int 2014;34:46-52.

[392.] Charlton M, Gane E, Manns MP, Brown jr RS, Curry MP, Kwo PY, et al. Sofosbuvir and ribavirin for treatment of compensated recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation. Gastroenterology 2015; 148: 108-117.

[393.] Forns X. Charlton M, Denning J, McHutchison JG, Symonds WT, Brainard D, et al. Sofosbuvir compassionate use program for patients with severe recurrent hepatitis C after liver transplantation. Hepatology 2015;61: 1485-1494.

[394.] Kwo PY, Mantry PS, Coakley E, Te HS, Vargas HE, Brown jr RS, et al. An interferon-free antiviral regimen for HCV after liver transplantation. N Engl J Med 2014;371 :2375-2382.

[395.] Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown jr RS, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease. Gastroenterology 2015;149: 649-659.

[396.] Dieterich D, Bacon BR, Flamm SL, Kowdley KV, Milligan S, Tsai N, et al. Evaluation of sofosbuvir and simeprevir-based regimens in the TRIO network: academic and community treatment of a real-world, heteroge¬neous population. Hepatology 2014;60:220A.

[397.] Brown RS, Reddy KRJ, O'Leary JG, Kuo A. Morelli G, Stravitz RT, et al. Safety and efficacy of new DM-based therapy for hepatitis C post-transplant: interval results from the HCV-TARGET longitudinal, observational study. Hepatology 2014;60:1269A.

[398.] Berenguer M, Palau A. Aguilera V, Rayon JM, Juan FS, Príeto M. Clinical benefits of antiviral therapy in patients with recurrent hepatitis C following liver transplantation. Am J Transplant 2008;8:679-687.

[399.] Carrion JA, Navasa M, Garcia-Retortillo M, Garcia-Pagan JC, Crespo G, Bruguera M, et al. Efficacy of antiviral therapy on hepatitis C recurrence after liver transplantation: arandomized controlled study. Gastroenterol¬ogy 2007;132:1746-1756.

[400.] Samuel D, Muller R, Alexander G, Fassati L, Ducot B, Benhamou JP, et al. Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. N EnglJ Med 1993;329:1842-1847.

[401.] Samuel D. Liver transplantation and hepatitis B virus infection: the situation seems to be under control, but the virus is still there. J Hepatol 2001;34:943-945.

[402.] Cholongitas E, Goulis J, Akriviadis E, Papatheodoridís GV. Hepatitis B immunoglobulin andjor nucleos(t)ide analogues for prophylaxis against hepatitis b virus recurrence after liver transplantation: a systematic review. Liver Transpl 2011; 17:1176-1190.

[403.] Dumortier J, Chevallier P, Scoazec JY, Berger F, Boillot O. Combined lamivudine and hepatitis B immunoglobulin for the prevention of hepatitis B recurrence after liver transplantation: long-term results. Am J Transplant 2003;3:999-1002.

[404.] Markowitz JS, Martin P, Conrad AJ, Markmann JF, Seu P, Yersiz H, et al. Prophylaxis against hepatitis B recurrence following liver transplantation us ing combination lamivudine and hepatitis B immune globulin. Hepatol¬ogy 1998;28:585-589.

[405.] Loomba R, Rowley AK. Wesley R Smith KG, Liang TJ, Pucino F, et al. Hepatitis B immunoglobulin and Lamivudine improve hepatitis B-related outcomes after liver transplantation: meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol2008;6:696-700.

[406.] Gane EJ, Angus PW, Strasser S, Crawford DH, Ring J, [effrey GP, et al. Lamivudine plus low-dose hepatitis B immunoglobulin to prevent recur¬rent hepatitis B following liver transplantation. Gastroenterology 2007;132:931-937.

[407.] EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. Journal of Hepatology 2018: 68:1256–1271

[408.] Fung J, Chan SC, Cheung C, Yuen MF, Chok KS, Sharr W, et al. Oral nucleosidejnucleotide analogs without hepatitis B immune globulin after liver transplantation for hepatitis B. Am J Gastroenterol 2013;108: 942-948.

[409.] Terrault N. Prophylaxis in HBV-infected livertransplant patients: end of the HBIG era? Am J Gastroenterol 2013;108:949-951.

[410.] Lucey MR, Schaubel DE, Guidinger MK. Tome S, Merion RM. Effect of alcoholic liver disease and hepatitis C infection on waiting list and posttransplant mortalityand transplant survival benefit Hepatology 2009;50:400-406.

[411.] Faure S, Herrero A. Jung B, Duny Y, Daures JP, Mura T, et al. Excessive alcohol consumption after liver transplantation impacts on long-term survival, whatever the primary indication. J Hepatol 2012;57: 306-312.

[412.] Vaillant GE. A 60-year follow-up of alcoholic men. Addiction 2003 ;98: 1043-1051.

[413.] DiMartini A, Crone C, Dew MA. Alcohol and substance use in liver transplant patients. Clin Liver Dis 2011;15:727-751.

[414.] DiMartini A, Dew MA. Chaiffetz D, Fitzgerald MG, Devera ME, Fontes P. Early trajectories of depressive symptoms after liver transplantation for alcoholic liver disease predicts long-term survival. Am J Transplant 2011;11 :1287-1295.

[415.] Cuadrado A, Fabrega E, Casafont F, Pons-Romero F. Alcohol recidivism impairs long-term patient survival after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. Liver Transpl 2005;11 :420-426.

[416.] RiceJP, Lucey MR Should length of sobriety be a major determinant in liver transplant selection? Curr Opin Organ Transplant 2013;18:259-264.

[417.] Dumortier J, Guillaud O, Adham M, Boucaud C, Delafosse B, Bouffard Y, et al. Negative impact of de novo malignancies rather than alcohol relapse on survival after liver transplantation for alcoholic cirrhosis: a retrospec¬tive analysis of 305 patients in a single center. Am J Gastroenterol 2007; 102:1 032-1 041.

[418.] Tandon P, Goodman KJ, Ma MM, Wong WW, Mason AL, Meeberg G, et al. A shorter duration of pre-transplant abstinence predicts problem drinking after liver transplantation. Am J Gastroenterol 2009;104: 1700-1706.

[419.] Patil DT, Yerian LM. Evolution of nonalcoholic fatty liver disease recurrence after liver transplantation. Liver Transpl 2012;18:1147-1153.

[420.] Watt KD, Charlton MR Metabolic syndrome and liver transplantation: a review and guide to management. J Hepatol 2010;53:199-206.

[421.] Wang X, Li J, Riaz DR Shi G, Liu C, Dai Y. Outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2014;12:394-402, e1.

[422.] El-Masry M, Puig CA. Saab S. Recurrence of non-viral liver disease after orthotopic liver transplantation. Liver Int 2011;31 :291-302.

[423.] Graziadei IW. Recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. Liver Transpl 2002;8:575-581.

[424.] Graziadei IW. Live donor liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: is disease recurrence increased? Curr Opin Gastroenterol 2011 ;27:301-305.

[425.] Matter MS, Decaens T, Andersen JB, Thorgeirsson SS. Targeting the mTOR pathway in hepatocellular carcinoma: current state and future trends. J Hepatol 2014;60:855-865.

[426.] Chen K. Man K. Metselaar HJ, Janssen HL, Peppelenbosch MP, Pan Q. Rationale of personalized immunosuppressive medication for hepatocel¬lular carcinoma patients after liver transplantation. Liver Transpl 2014;20:261-269.

[427.] LlovetJM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, BlancJF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2008;359:378-390.

[428.] Sposito C, Mariani L, Germini A. Flores Reyes M, Bongini M, Grossi G, et al. Comparative efficacy of sorafenib versus best supportive care in recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: a case-control study. J Hepatol 2013;59:59-66.

[429.] Yoon DH, Ryoo BY, Ryu MH, Lee SG, Hwang S, Suh DJ, et al. Sorafenib for recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. Jpn J Clin Oncol 2010;40:768-773.

[430.] Gonwa TA, Mai ML, Melton LB, Hays SR, Goldstein RM, Levy MF, et al. End¬stage renal disease (ESRD) after orthotopic liver transplantation (OLTX) us ing calcineurin-based immunotherapy: risk of development and treat¬ment. Transplantation 2001; 72:1934-1939.

[431.] Gonwa TA, McBride MA. Anderson K. Mai ML, Wadei H, Ahsan N. Continued influence of preoperative renal function on outcome of orthotopic liver transplant (OLTX) in the US: where will MELD lead us? Am J Transplant 2006;6:2651-2659.

[432.] Rodriguez-Peralvarez M, Germani G, Darius T, Lerut J, Tsochatzis E, Burroughs AK. Reducing early exposure to calcineurin inhibitors: the key factor for a successful renal sparing strategy. Am J Transplant 2013;13:239.

[433.] Gavalda J, Vidal E, Lumbreras C. Infection prevention in solid organ transplantation. Enferm Infecc Microbiol Clin 2012;30:27-33.

[434.] Karuthu S, Blumberg EA. Common infections in kidney transplant recip-ients. Clin J Am 50c Nephrol 2012;7:2058-2070.

[435.] Safdar N, Said A, Lucey MR, Knechtle SJ, D'Alessandro A. Musat A. et al. Infected bilomas in liver transplant recipients: clinical features, optimal management, and risk factors for mortality. Clin Infect Dis 2004;39: 517-525.

[436.] Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. Transplantation 2013;96: 333-360.

[437.] Lucey MR, Terrault N, Ojo L, Hay JE, Neuberger J, Blumberg E, et al. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. Liver Transpl 2013;19:3-26.

[438.] Burra P, Buda A, Livi U, Rigotti P, Zanus G, Calabrese F, et al. Occurrence of post-transplant lymphoproliferative disorders among over thousand adu lt recipients: any role for hepatitis C infection? Eur J Gastroenterol Hepatol 2006;18: 1065-1 070.

[439.] Allen U, Preiksaitis J. Epstein-barr virus and posttransplant lymphoprolif-erative disorder in solid organ transplant recipients. Am J Transplant 2009;9:587-596.

[440.] Singh N, Wagener MM, Marino IR, Gayowski T. Trends in invasive fungal infections in liver transplant recipients: correlation with evolution in transplantation practices. Transplantation 2002; 73:63-67.

[441.] Osawa M, Ito Y, Hirai T, Isozumi R, Takakura S, Fujimoto Y, et al. Risk factors for invasive aspergillosis in living donor liver transplant recipients. Liver Transpl 2007; 13:566-570.

[442.] Patel R, Portela D, Badley AD, Harmsen WS, Larson-Keller JJ, Ilstrup DM, et al. Risk factors of invasive Candida and non-Candida fungal infections after liver transplantation. Transplantation 1996;62:926-934.

[443.] Eschenauer GA, Lam SW, Carver PL. Antifungal prophylaxis in liver transplant recipients. Liver Transpl 2009;15:842-858.

[444.] Martin SI, Fishman JA. Pneumocystis pneumonia in solid organ transplant recipients. Am J Transplant 2009;9:5227-5233.

[445.] Torre-Cisneros J, Doblas A. Aguado JM, San Juan R, Blanes M, Montejo M, et al. Tuberculosis after solid-organ transplant: incidence, risk factors, and clinical characteristics in the RESITRA (Spanish Network of Infection in Transplantation) cohort. Clin Infect Dis 2009;48:1657-1665.

[446.] Munoz P, Rodriguez C, Bouza E. Mycobacterium tuberculosis infection in recipients of solid organ transplants. Clin Infect Dis 2005;40:581-587.

[447.] Yehia BR, Blumberg EA. Mycobacterium tuberculosis infection in liver transplantation. Liver Transpl 2010;16: 1129-1135.

[448.] Madhwal S, Atreja A. Albeldawi M, Lopez R, Post A. Costa MA. Is liver transplantation a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of observational studies. Liver Transpl 2012;18:1140-1146.

[449.] Desai S, Hong JC, Saab S. Cardiovascular risk factors following orthotopic liver transplantation: pred is pos ing factors, incidence and management. Liver Int 2010;30:948-957.

[450.] Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK. Heimbach JK. Sanchez W, Gores GJ. Long-term probability of and mortality from de novo malignancy after liver transplantation. Gastroenterology 2009;137:2010-2017.

[451.] Guichelaar MM, Schmoll J, Malinchoc M, Hay JE. Fractures and avascular necrosis before and after orthotopic liver transplantation: long-term follow-up and predictive factors. Hepatology 2007;46:1198-1207.

[452.] Millonig G, Graziadei IW, Eichler D, Pfeiffer KP, Finkenstedt G, Muehllech-ner P, et al. Alendronate in combination with calcium and vitamin D prevents bone loss after orthotopic liver transplantation: a prospective single-center study. Liver Transpl 2005;11 :960-966.

[453.] Leidig-Bruckner G, Hosch S, Dodidou P, Ritschel D, Conradt C, Klose C, et al. Frequency and predictors of osteoporotic fractures after cardiac or liver transplantation: a follow-up study. Lancet 2001 ;357:342-347.

[454.] Monegal A. Navasa M, Guanabens N, Peris P, Pons F, Martinez de Osaba MJ, et al. Bone disease after liver transplantation: a long-term prospective study of bone mass changes, hormonal status and hístomorphometric characteristics. Osteoporos Int 2001; 12:484-492.

[455.] Sethi A. Stravitz RT. Review article: medical management of the liver transplant recipient - a primer for non-transplant doctors. Aliment Pharmacol Ther 2007;25:229-245.

[456.] Engels EA. Pfeiffer RM, Fraumeni jr JF, Kasiske BL, Israni AK. Snyder JJ, et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. JAMA 2011;306:1891-1901.

[457.] Finkenstedt A. Graziadei IW, Oberaigner W, Hilbe W, Nachbaur K. Mark W, et al. Extensive surveillance promotes early diagnosis and improved survival of de novo malignancies in liver transplant recipients. Am J Transplant 2009;9:2355-2361.

[458.] Penn I. Posttransplantation de novo tumors in liver allograft recipients. Liver Transpl Surg 1996;2:52-59.

[459.] Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. N EnglJ Med 2003;348:1681-1691.

[460.] Herrero JI, Espana A, Quiroga J, Sangro B, Pardo F, Alvarez-Cienfuegos J, et al. Nonmelanoma skin cancer after liver transplantation. Study of risk factors. Liver Transpl 2005; 11:1100-1106.

[461.] Chak E, Saab S. Risk factors and incidence of de novo malignancy in liver transplant recipients: a systematic review. Liver Int 2010;30:1247-1258.

[462.] Herrero JI, Pardo F, D'Avola D, Alegre F, Rotellar F, Inarrairaegui M, et al. Risk factors of lung, head and neck, esophageal, and kidney and urinary tract carcinomas after liver transplantation: the effect of smoking with¬drawal. Liver Transpl 2011;17:402-408.

[463.] Chandok N, Watt KD. Burden of de novo malignancy in the liver transplant recipient. Liver Transpl 2012;18:1277-1289.

[464.] Bergner M. Quality of life, health status, and clinical research. Med Care 1989;27:5148-5156.

[465.] Wilson IB, Cleary PD. Linking clinical variables with health-related quality of life. A conceptual model of patient outcomes. JAMA 1995;273 :59-65.

[466.] Kanwal F, Hays RD, Kilbourne AM, Dulai GS, Gralnek IM. Are physician-derived disease severity indices associated with health-related quality of life in patients with end-stage liver disease? Am J Gastroenterol 2004;99: 1726-1732.

[467.] Testa MA. Simonson DC. Assesment of quality-of-life outcomes. N Engl J Med 1996;334:835-840.

[468.] [ay CL, Butt Z, Ladner DP, Skaro AI, Abeeassis MM. A review of quality of life instruments used in liver transplantation. J Hepatol 2009;51 :949-959.

[469.] Bona MD, Rupolo G, Ponton P, lemmolo RM, Boccagni P, Destro C, et al. The effect of recurrence of HCV infection of life after liver transplantation. Transpl Int 1998;11 :5475-5479.

[470.] De Bona M, Ponton P, Ermani M, lemmolo RM, Feltrin A. Boccagni P, et al. The impact of liver disease and medical complications on quality oflife and psychological distress before and after liver transplantation. J Hepatol 2000;33:609-615.

[471.] Cowling T, Jennings LW, Goldstein RM, Sanchez EQ. Chinnakotla S, Klintmalm GB, et al. Societal reintegration after liver transplantation: findings in alcohol-related and non-aleohol-related transplant recipients. Ann Surg 2004;239:93-98.

[472.] Ruppert K. Kuo S, DiMartini A. Balan V. In a 12-year study, sustainability of quality oflife benefits after liver transplantation varíes with pretransplan-tation diagnosis. Gastroenterology 2010;139:1619-1629, 29 el-e4.

[473.] Desai R, [amieson NV, Gimson AE, Watson CJ, Gibbs P, Bradley JA, et al. Quality of life up to 30 years following liver transplantation. Liver Transpl 2008;14:1473-1479.

[474.] Burra P, De Martin E, Gitto S, Villa E. Influence of age and gender before and after liver transplantation. Liver Transpl 2013;19:122-134.

[475.] Cowling T, Jennings LW, Goldstein RM, Sanchez EQ. Chinnakotla S, Klintmalm GB, et al. Liver transplantation and health-related quality of life: scoring differences between men and women. Liver Transpl 2004;10:88-96.

[476.] Bunzel B, Laederach-Hofmann K. Solid organ transplantation: are there predictors for posttransplant noncompliance? A literature overview. Transplantation 2000;70:711-716.
[477.] McDonald HP, Garg M, Haynes RB. Interventions to enhance patient adherence to medication prescriptions: scientific review. JAMA 2002;288:2868-2879.
[478.] Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. N EnglJ Med 2005;353: 487-497.
[479.] Sabate E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva, Switzerland: World Health Organization (WHO); 2003.
[480.] Dew MA, DiMartini AF, De Vito Dabbs A, Myaskovsky L, Steel J, Unruh M, et al. Rates and risk factors for nonadherence to the medical regimen after adult solid organ transplantation. Transplantation 2007;83:858-873.
[481.] Cramer J, Rosenheck R, Kirk G, Krol W, Krystal J. Medication compliance feedback and monitoring in a clinical trial: predictors and outcomes. Value Health 2003;6:566-573.
[482.] Rodriguez A, Diaz M, Colon A, Santiago-Del pin EA. Psychosocial profile of noncompliant transplant patients. Transplant Proc 1991;23: 1807-1809.
[483.] Germani G, Lazzaro S, Gnoato F, Senzolo M, Borella V, Rupolo G, et al. Nonadherent behaviors after solid organ transplantation. Transplant Proc 2011;43 :318-323.
[484.] Burra P, Germani G, Gnoato F, Lazzaro S, Russo FP, Cillo U, et al. Adherence in liver transplant recipients. Liver Transpl 2011;17: 760-770.
[485.] Burra P. The adolescent and liver transplantation. J Hepatol 2012;56: 714-722.
[486.] Gilmour S, Adkins R, Liddell GA, [hangri G, Robertson CM. Assessment of psychoeducational outcomes after pediatric liver transplant. Am J Trans-plant 2009;9:294-300.
[487.] Sorensen LG, Neighbors K. Martz K. Zelko F, Bucuvalas JC, Alonso EM. Cognitive and academic outcomes after pediatric liver transplantation: Functional Outcomes Group (FOG) results. Am J Transplant 2011 ;11: 303-311.
[488.] Fredericks EM, Magee JC, Opipari-Arrigan L, Shieck V, Well A, Lopez MJ. Adherence and health-related quality of life in adolescent liver transplant recipients. Pediatr Transplant 2008;12:289-299.
[489.] Gilmour SM, Sorensen LG, Anand R, Vin W, Alonso EM. Schooloutcomes in children registered in the studies for pediatric liver transplant (SPLIT) consortium. Liver Transpl 2010;16:1041-1048.
[490.] Shemesh E. Beyond graft survival and into the classroom: should school performance become a new posttransplant outcome measure? Liver Transpl 2010;16:1013-1015.
[491.] Bownik H, Saab S. Health-related quality of life after liver transplantation for adult recipients. Liver Transpl 2009;15:542-549.
[492.] Aberg F, Hockerstedt K. Roine RP, Sintonen H, Isoniemi H. Influence ofliver-disease etiology on long-term quality of life and employment after liver transplantation. Clin Transplant 2012;26:729-735.
[493.] Huda A, Newcomer R, Harrington C, Blegen MG, Keeffe EB. High rate of unemployment after liver transplantation: analysis of the United Network for Organ Sharing database. Liver Transpl 2012;18:89-99.
[494.] Burra P, Germani G, Masier A, De Martin E, Gambato M, Salonia A, et al. Sexual dysfunction in chronic liver disease: is liver transplantation an effective cure? Transplantation 2010;89:1425-1429.
[495.] Bravata DM, Olkin I, Barnato AE, Keeffe EB, Owens DK. Health-related quality of life after liver transplantation: a meta-analysis. Liver Transpl Surg 1999;5:318-331.
[496.] Ho JK. Ko HH, Schaeffer DF, Erb SR, Wong C, Buczkowski AI<, et al. Sexual health after orthotopic liver transplantation. Liver Transpl 2006;12: 1478-1484.
[497.] Sorrell JH, Brown JR Sexual functioning in patients with end-stage liver disease before and after transplantation. Liver Transpl 2006;12: 1473-1477.
[498.] Huyghe E, Kamar N, Wagner F, Yeung SJ, Capietto AH, El-Kahwaji L, et al. Erectile dysfunction in liver transplant patients. Am J Transplant 2008;8:2580-2589.
[499.] Burra P. Sexual dysfunction after liver transplantation. Liver Transpl 2009;15:550-556.
[500.] Johnson EM, Zimmerman J, Duderstadt K, Chambers J, Sorenson AL, Granger DK, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the safety, tolerance, and preliminary pharmacokinetics of ascending single doses of orally administered sirolimus (rapamycin) in stable renal transplant recipients. Transplant Proc 1996;28:987.
[501.] Lee S, Coco M, Greenstein SM, Schechner RS, Tellis VA, Glicklich DG. The effect of sirolimus on sex hormone levels of male renal transplant recipients. Clin Transplant 2005; 19:162-167.
[502.] Mass K. Quint EH, Punch MR, Merion RM. Gynecological and reproductive function after liver transplantation. Transplantation 1996;62:476-479.

[503.] McKay DB, Josephson MA, Armenti vr, August P, Coscia LA, Davis CL, et al. Reproduction and transplantation: report on the AST Consensus Conference on Reproductive Issues and Transplantation. Am J Transplant 2005;5:1592-1599.
[504.] <http.jjwww.fda.gov>.
[505.] Robinson LR, Switala J, Tarter RE, Nicholas JJ. Functional outcome after liver transplantation: a preliminary report. Arch Phys Med Rehabil 1990;71: 426-427.
[506.] Beyer N, Aadahl M, Strange B, Kirkegaard P, Hansen BA, Mohr T, et al. Improved physical performance after orthotopic liver transplantation. Liver Transpl Surg 1999;5:301-309.
[507.] Krasnoff JB, Vintro AQ. Ascher NL, Bass NM, Pau15M, Dodd MJ, et al. A randomized trial of exercise and dietary counseling after liver transplantation. AmJ Transplant 2006;6:1896-1905.
[508.] Painter P, Krasnoff J, Pau15M, Ascher NL. Physical activity and health-related quality of life in liver transplant recipients. Liver Transpl 2001;7:213-219.
[509.] Roske AE, Plauth M. Liver transplantation, body composition, and substrate utilization: does organ transplantation normalize the metabolic situation of the patient? Nutrition 1999;15:504-505.
[510.] Kallwitz ER. Metabolic syndrome after liver transplantation: preventable illness or common consequence? World J Gastroenterol 2012;18: 3627-3634.
[511.] Didsbury M, McGee RG, Tong A, Craig JC, Chapman JR, Chadban S, et al. Exercise training in solid organ transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. Transplantation 2013;95:679-687.
[512.] Richards J, Gunson B, Johnson J, Neuberger J. Weight gain and obesity after liver transplantation. Transpl Int 2005;18:461-466.
[513.] Fishman JA, Grossi PA Donor-derived infection - the challenge for transplant safety. Nat Rev Nephrol 2014;10:663-672.
[514.] de la Rosa G, Fondevila C and Navasa M. Liver transplantation in Spain. Liver Transplant 2016, 22:1259-1264
[515.] Kwong AJ, Lai JC, Dodge JL and Roberts JP. Outcomes for liver transplant candidates listed with low MELD score. Liver Transplant 2015, 21:1403-1409
[516.] D'Amico D, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognpostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. J Hepatol 2006, 44:217-231
[517.] Tacke F, Kroy DC, Barreiros AP and Neumann UP. Liver transplantation in Germany. Liver Transplant 2016, 22:1136-1142
[518.] Soyama A, Eguchi S and Egawa H. Liver transplantation in Japan. Liver Transplant 2016, 22:1401-1407
[519.] Mathurin P and Lucey MR. Alcohol, liver disease and transplantation: Shifting attitudes and new understanding leads to changes in practice. Curr Opin Organ Transplant 2018, 23:175-179
[520.] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. J. Hepatol. 2016, 64,433–485.
[521.] Dueland S, Syversveen T, Solheim JM, Solberg S, Grut H, Bjørnbeth BA, Hagness M, Line PD. Survival Following Liver Transplantation for Patients with Nonresectable Liver-only Colorectal Metastases. Ann. Surg. 2020, 271, 212–218.
[522.] Dueland S, Smedman TM, Røsok B , Grut H, Syversveen T, Jørgensen LH, Line P-D. Treatment of relapse and survival outcomes after liver transplantation in patients with colorectal liver metastases Transpl Int. 2021 Nov;34(11):2205-2213.
[523.] Line PD, Hagness M, Berstad AE, Foss A, Dueland S. A Novel Concept for Partial Liver Transplantation in Nonresectable Colorectal Liver Metastases: The RAPID Concept. Ann. Surg. 2015, 262, e5–e9.

X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE

1. Fejlesztőcsoport megalakulása, a fejlesztési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja

Jelen egszségügyi szakmai irányelv fejlesztőcsoport tagjai a felkérést követően, a fejlesztést többszöri konzultáció, közös, illetve egyéni munka során készítették el.

2. Irodalomkeresés, szelekció

A szakirodalom kutatás a PubMed felületén történt. A fejlesztőcsoport az EASL 2016-os szakmai irányelvét [520] használta és adaptálta a hazai viszonyokat és az ellátórendszer sajátosságait figyelembe véve.

3. Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték vagy ajánlás mátrix"), bizonyítékok szintjének meghatározási módja

Az eredeti tanulmány nem került kritikus értékelésre, a fejlesztőcsoport elfogadta az irányelvet kiadó nemzetközi szervezet feldolgozásának eredményét és szakértők véleményét.

4. Ajánlások kialakításának módszere

A fejlesztőcsoport a 2016-os EASL irányelv [520] ajánlásait, megállapításait alapvetően iránymutatónak tartja a hazai ellátás gyakorlatára. Az irányelvből átvett, magyarra fordított ajánlások és magyarázatok mögött a kapcsolódó referenciák megjelölése is szerepel.

5. Véleményezés módszere

Az ellátásban érintett Egészségügyi Szakmai Kollégium Tagozatai a tervezetet eljuttatva, a felelős a visszaérkező javaslatokat és véleményeket összesítette, majd a javasolt módosításokat feltüntetve a tervezetet a fejlesztőcsoport tagjainak ismételten elküldte véleményeztetésre. Az elfogadott módosítások beépítésre kerültek.

6. Független szakértői véleményezés módszere

Független szakértő nem működött közre.

XI. MELLÉKLETEK

1. Alkalmazást segítő dokumentumok

Nem készült.

1.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

Nem készült.

1.2. Tevékenységsorozat elvégzésére használt adatlapok

Nem készült.

1.3. Táblázatok

1. táblázat: MELD pontszám kivételek (exceptional MELD). (Lásd Eurotransplant Manual [161])

Májcirrózis manifesztációi
Refrakter ascites
Rekurrens gasztrointesztinális vérzés
Rekurrens enkefalopátia vagy krónikus enkefalopátia
Hepatopulmonális szindróma (HPS)
Portopulmonális hipertónia (PPHTN)
Hepatorenális szindróma (HRS)
Gyógyszeres kezelésre rezisztens, makacs pruritus
Különböző májbetegségek
Budd-Chiari szindróma
Familiáris amiloid polineuropátia (FAP)
Cisztás fibrózis (CF)
Herediter hemorrágiás teleangiektázia
Policisztás májbetegség
Primer hiperoxaluria (PH1)
Rekurrens cholangitis
Ritka metabolikus betegségek
Malignus daganat
Cholangiocellularis carcinoma (CCC)
Hepatocellularis carcinoma (HCC)
Ritka májdaganatok
Egyéb

2. táblázat: Élődonoros májátültetés vs. elhunyt donoros májátültetés: szövődmények és mortalitás (1991–2009) – European Liver Transplant Registry [40].

	Élődonoros májátültetés
Összes	3622
Felnőtt LDLT (%)	65%
Donor mortalitás	0,18%
5 éves grafttúlélés	69%
Gyermek	78%
Felnőtt	63%
Graftvesztés okai:	
Technikai szövődmény	26%
Fertőzés	18%
Rejekció	8%
Tumor rekurrencia	12%
Általános szövődmények	20%
Nem tumoros betegség rekurrenciája	4%

3. táblázat: Májátültetés indikáció szerinti eredményei. (European Registry 1998–2012) [40].

Májátültetés primer indikációja	Betegszám	Csoporton belüli százalékos arány	5 éves túlélés (%)	10 éves túlélés (%)
Krónikus májbetegség	66 808		74	64
Alkoholos májbetegség (ALD)		27,6	74	60
HCV cirrózis		18,9	65	53
HBV cirrózis		7,2	75	69
HDV cirrózis		2,3	89	85
Primer biliáris cirrózis (PBC)		7,5	80	72
Malignus daganat	15 197		60	47
Hepatocellularis carcinoma (HCC)		86,5	63	49
Cholangiocellullaris carcinoma (CCC)		2,8	31	23
Metasztázisok		3,9	49	31
Akut májelégtelenség (ALF)	7585		64	59
Metabolikus májbetegség	5699		79	71
Benignus daganatok	1317		83	76

1.4. Ábrák és algoritmusok

1. ábra: Májátültetések száma Magyarországon 1995–2020. (forrás: http://www.ovsz.hu./szervdonacio)

2. ábra: MELD formula

MELD pont =	**0,957 x loge (szérum kreatinin mg/dL) +** **0,378 x loge (széum bilirubin mg/dL) +** **1,120 x loge (INR) +** **0,643**

Megjegyzések:
Ha a beteg az utolsó 7 napban 2x dializálták, akkor a szérum kreatinin érték 4,0 kell, hogy legyen.
Minden 1 alatti értéket 1,0-nek kell tekinteni, megelőzendő a 0 alatti pontértéket.

1.5. Egyéb dokumentumok

Nem készült.

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet közleménye orvostechnikai eszközök időszakos felülvizsgálatát végző szervezet feljogosításáról

Az orvostechnikai eszközökről szóló 4/2009. (III. 17.) EüM rendelet 27. § (3) bekezdése alapján az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet határozatával az alábbi szervezetet a felsorolt eszközcsoportok tekintetében – adatváltozások átvezetésével – az időszakos felülvizsgálatok elvégzésére feljogosította:

Fresenius Medical Care Magyarország Kft. (FMC Magyarország Kft.)
A cég címe: 1023 Budapest, Árpád fejedelem útja 26–28.
Tel.: 06 (1) 439-2276
e-mail: ferenc.veres@fmc-ag.com; fres.group-hu@fmc-ag.com

Az eszközcsoport megnevezése	A feljogosító határozat	
	száma	**érvényességi ideje**
06. Dializáló berendezés **Megjegyzés:** a feljogosítás a Fresenius Medical Care alábbi készülékei (készülék családjai) felülvizsgálatára érvényes: FMC 4008S/B/H, 5008, 5008S, MultiFiltrate, MultiPRO, Sleepsafe	OGYÉI/37391-6/2022/06.eszk.	2027. július

VI. RÉSZ
A Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő közleményei

VII. RÉSZ
Vegyes közlemények

Pályázati hirdetmény betölthető állásokra

ÁLTALÁNOS TUDNIVALÓK

Tisztelt Hirdetők, Olvasók!

A pályázati hirdetményeket terjedelmi okokból és a jobb áttekinthetőség érdekében táblázatos formában közöljük. Kérjük, hogy álláshirdetéseik szövegezésénél vegyék figyelembe, hogy a rovatok csak a legszükségesebb információk közlésére adnak *lehetőséget*. **A hirdetményeket külön ez irányú kérelemre legfeljebb 3 alkalommal ismételjük meg, további közlésre csak újabb kérés esetén van lehetőség.** A gyors megjelenés érdekében a pályázati hirdetményeket közvetlenül a szerkesztőségnek küldjék meg **levélben (1051 Bp., Széchenyi István tér 7–8. V. em. 514., illetve 1245 Budapest, Pf. 987), vagy e-mailben (eszerk@emmi.gov.hu)**.

Az Egészségügyi Közlöny szerkesztőségének telefonszáma 795-1347.
A közléssel kapcsolatban a fenti telefonszámon tudunk tájékoztatást adni.
Tájékoztatjuk tisztelt hirdetőinket, hogy a pályázati hirdetmények szövegéből kénytelenek vagyunk elhagyni azokat a pályázati feltételeket, amelyek közzététele jogszabályba ütközik, nem hatályos jogszabályon alapul, illetve indokolatlan diszkriminációt tartalmaz (pl. életkori, nemhez kötött, a magyar végzettséget vagy állampolgárságot preferáló előírások).

A jogszabály alapján kötelezően meghirdetendő pályázatok térítésmentes közzétételére egy alkalommal van lehetőség, az ismételt közzététel az általános hirdetési árakon történik, amelyről az Egészségügyi Közlöny kiadója (a Magyar Közlöny Lap- és Könyvkiadó, telefonszám: 266-9290 vagy 266-9294) ad felvilágosítást.

A pályázatoknál kérjük – a hatályos jogszabályokra is figyelemmel – feltüntetni, hogy a pályázati határidő kezdő időpontjának a hirdető a megjelenés melyik helyét tekinti. Eltérő közlés hiányában a pályázati határidő hirdetmény szerinti kezdő időpontja az Egészségügyi Közlönyben való megjelenés. A Közigazgatási Személyzetfejlesztési Főigazgatóság honlapján is megjelenő hirdetések esetén a honlapon feltüntetett határidők az irányadók, eltérő közlés esetén is.

Amennyiben a közlésnél más időpontot nem jelöltünk meg, úgy a hirdetett állás a pályázatok elbírálását követően azonnal betölthető. Az állások bérezése a hatályos jogszabályok alapján történik.

A szerkesztőség felhívja a hirdetők figyelmét arra, hogy a tévesen, hiányosan vagy félreérthető módon megfogalmazott és így megküldött hirdetésekből adódó esetleges hibákért felelősséget nem vállal. Az esetleges hibák elkerülése érdekében kérjük, hogy hirdetéseiket ne kézírásos formában juttassák el a szerkesztőség részére. Az olvashatatlanul megküldött hirdetések közzétételét nem vállaljuk.

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK EGÉSZSÉGÜGYI INTÉZMÉNYVEZETŐI ÉS ORVOSVEZETŐI ÁLLÁSOKRA

A **Tatabányai Szent Borbála Kórház** (2800 **Tatabánya**, Dózsa György út 77.) főigazgatója pályázatot hirdet **Urológiai Osztályára** *osztályvezető főorvosi* beosztásra, szakorvosi munkakör ellátása mellett.
Bérezés: az egészségügyi szolgálati jogviszonyról szóló 2020. évi C. törvény szerint.

Pályázati feltétel:
– orvosi diploma,
– szakirányú szakvizsga.
Előnyt jelent:
– vezetői gyakorlat,
– legalább 10 éves szakorvosi gyakorlat,
– második, illetve harmadik szakvizsga,
– laporoszkópos gyakorlat.
Feladata: Az Urológiai Osztályon szakorvosi feladatok ellátása. Az osztály szakmai vezetése, vezetésével összefüggő szervezési feladatok végrehajtása, az osztályt érintő szakmai protokollok betartása, a változások nyomon követése. A jogszabályi előírásoknak, valamint a területi ellátási kötelezettségnek megfelelő működtetés.
A jelentkezéshez csatolandók:
– végzettséget igazoló okmányok másolata,
– részletes szakmai önéletrajz,
– vezetői koncepció,
– előadások, publikációk listája,
– működési nyilvántartás érvényesítéséről szóló határozat,
– kamarai tagság igazolása,
– 3 hónapnál nem régebbi hatósági bizonyítvány (erkölcsi),
– hozzájárulás a pályázati anyag elbírálásában résztvevők betekintési jogához, valamint vagyonnyilatkozat-tételhez.
Jelentkezési határidő: 2022. augusztus 31.
A pályázat elbírálása: a benyújtási határidőt követő 30 napon belül.
Az állás betöltése: az állás a pályázat elbírálását követően egyeztetés szerint tölthető be.
Egyéb lényeges információ a pályázattal kapcsolatban: a pályázati felhívás a Közszolgálati Személyzetfejlesztési Főigazgatóság honlapján is megtekinthető. A pályázati anyagot az intézmény Humánpolitikai Osztályára (a fentiekben megjelölt másolatokkal, önéletrajzzal együtt), vagy elektronikusan a toncsa.ildiko@tatabanyakorhaz.hu e-mail-címre kérjük benyújtani. (2800. Tatabánya, Dózsa György út 77.) Telefon: 06 (34) 515-469. A borítékra kérjük, írják rá:„Pályázat osztályvezető főorvosi álláshelyre".

***

A **Tatabányai Szent Borbála Kórház** (2800 **Tatabánya**, Dózsa György út 77.**)** főigazgatója pályázatot hirdet **Krónikus Belgyógyászati és Ápolási Osztályára** *osztályvezető főorvosi* beosztásra, szakorvosi munkakör ellátása mellett.
Bérezés: az egészségügyi szolgálati jogviszonyról szóló 2020. évi C. törvény szerint.
Az álláshely betöltése: az álláshely nyugdíjasként is betölthető.
Pályázati feltétel:
– orvosi diploma,
– szakirányú szakvizsga.
Előnyt jelent:
– vezetői gyakorlat,
– legalább 10 éves szakorvosi gyakorlat,
– második, illetve harmadik szakvizsga.
Feladata: A Krónikus Belgyógyászati és Ápolási Osztályon szakorvosi feladatok ellátása. Az osztály szakmai vezetése, vezetésével összefüggő szervezési feladatok végrehajtása, az osztályt érintő szakmai protokollok betartása, a változások nyomon követése. A jogszabályi előírásoknak, valamint a területi ellátási kötelezettségnek megfelelő működtetés.
A jelentkezéshez csatolandók:
– végzettséget igazoló okmányok másolata,
– részletes szakmai önéletrajz,
– vezetői koncepció,
– előadások, publikációk listája,
– működési nyilvántartás érvényesítéséről szóló határozat,
– kamarai tagság igazolása,

– 3 hónapnál nem régebbi hatósági bizonyítvány (erkölcsi),
– hozzájárulás a pályázati anyag elbírálásában résztvevők betekintési jogához, valamint vagyonnyilatkozat-tételhez.

Jelentkezési határidő: 2022. augusztus 31.

A pályázat elbírálása: a benyújtási határidőt követő 30 napon belül.

Az állás betöltése: az állás a pályázat elbírálását követően azonnal betölthető.

Egyéb lényeges információ a pályázattal kapcsolatban: a pályázati felhívás a Közszolgálati Személyzetfejlesztési Főigazgatóság honlapján is megtekinthető. A pályázati anyagot az intézmény Humánpolitikai Osztályára (a fentiekben megjelölt másolatokkal, önéletrajzzal együtt) , vagy elektronikusan a toncsa.ildiko@tatabanyakorhaz.hu e-mail-címre kérjük benyújtani. (2800 Tatabánya, Dózsa György út 77.) Telefon: 06 (34) 515-469. A borítékra kérjük, írják rá: „Pályázat osztályvezető főorvosi álláshelyre".

***

A **Tatabányai Szent Borbála Kórház** (2800 **Tatabánya**, Dózsa György út 77.) főigazgatója pályázatot hirdet **Csecsemő és Gyermek Osztályára** *osztályvezető főorvosi* beosztásra, szakorvosi munkakör ellátása mellett.

Bérezés: az egészségügyi szolgálati jogviszonyról szóló 2020. évi C. törvény szerint.

Pályázati feltétel:
– orvosi diploma,
– szakirányú szakvizsga.

Előnyt jelent:
– neonatológiai szakvizsga és tapasztalat,
– vezetői gyakorlat,
– legalább 10 éves szakorvosi gyakorlat,
– második, illetve harmadik szakvizsga.

Feladata: a Csecsemő és Gyerek Osztályon szakorvosi feladatok ellátása. Az osztály szakmai vezetése, vezetésével összefüggő szervezési feladatok végrehajtása, az osztályt érintő szakmai protokollok betartása, a változások nyomon követése. A jogszabályi előírásoknak, valamint a területi ellátási kötelezettségnek megfelelő működtetés.

A jelentkezéshez csatolandók:
– végzettséget igazoló okmányok másolata,
– részletes szakmai önéletrajz,
– vezetői koncepció,
– előadások, publikációk listája,
– működési nyilvántartás érvényesítéséről szóló határozat,
– kamarai tagság igazolása,
– 3 hónapnál nem régebbi hatósági bizonyítvány (erkölcsi),
– hozzájárulás a pályázati anyag elbírálásában résztvevők betekintési jogához, valamint vagyonnyilatkozat-tételhez.

Jelentkezési határidő: 2022. augusztus 31.

A pályázat elbírálása: a benyújtási határidőt követő 30 napon belül.

Az állás betöltése: az állás a pályázat elbírálását követően azonnal betölthető.

Egyéb lényeges információ a pályázattal kapcsolatban: a pályázati felhívás a Közszolgálati Személyzetfejlesztési Főigazgatóság honlapján is megtekinthető. A pályázati anyagot az intézmény Humánpolitikai Osztályára (a fentiekben megjelölt másolatokkal, önéletrajzzal együtt) vagy elektronikusan a toncsa.ildiko@tatabanyakorhaz.hu e-mail-címre kérjük benyújtani. (2800 Tatabánya, Dózsa György út 77.) Telefon: 06 (34) 515-469. A borítékra kérjük írják rá: „Pályázat osztályvezető főorvosi álláshelyre".

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK ORVOSI ÁLLÁSOKRA

Budapest

Budapest Főváros XIV. Kerület Zugló Önkormányzatának képviselő-testülete (1145 **Budapest**, Pétervárad u. 2.) pályázatot hirdet területi ellátási kötelezettséggel, vállalkozói jogviszony keretében betöltendő *házi gyermekorvosi* tevékenységre.

Az ellátandó feladatkör: Budapest Főváros XIV. Kerület Zugló 19. számú házi gyermekorvosi körzetéhez tartozó gyermekek ellátása.

A feladat ellátásának helye: 1143 Budapest, Tábornok utca 8/a.

A praxisjog megszerzése: a praxisjog térítésmentesen, az önkormányzattal való feladatellátási szerződés megkötése útján szerezhető meg.

Pályázati feltételek:

– büntetlen előélet,
– cselekvőképesség,
– a háziorvosi, házi gyermekorvosi és fogorvosi tevékenységről szóló 4/2000. (II. 25.) EüM rendelet szerinti képesítés,
– az önálló orvosi tevékenységről szóló 2000. évi II. törvény végrehajtásáról szóló 313/2011. (XII. 23.) Korm. rendeletben előírt feltételek megléte.

A pályázat részeként benyújtandó iratok, igazolások:

– az iskolai végzettséget és a szakirányú képzettséget tanúsító okirat másolata,
– részletes szakmai önéletrajz,
– 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány,
– érvényes működési nyilvántartás másolata,
– a Magyar Orvosi Kamarai tagság igazolása,
– munkaköri orvosi alkalmassági vélemény,
– a vállalkozás meglétét igazoló dokumentumok másolata (egyéni vállalkozói igazolvány, illetve társas vállalkozás esetén az alapító okirat/alapszabály és a cégbírósági bejegyzést igazoló okirat másolata, vagy az annak megkéréséről szóló igazolás másolata),
– Országos Kórházi Főigazgatóság véleménye arra vonatkozóan, hogy a pályázó a praxisengedély megszerzéséhez szükséges feltételekkel rendelkezik,
– a pályázó arról szóló nyilatkozata, hogy a pályázat elbírálását zárt ülésen kéri, vagy hozzájárul annak nyilvános tárgyalásához,
– a pályázó hozzájáruló nyilatkozata arra vonatkozóan, hogy a pályázati eljárásban résztvevő személyek a pályázati anyagot megismerjék, abba betekinthessenek,
– kérelem a praxiskezdési hozzájárulás, valamint a szolgálati lakás igénybevételéhez.

A pályázat benyújtásának határideje: az Egészségügyi Közlönyben történő megjelenést követő 30. nap.

A pályázat elbírálási határideje: a pályázat benyújtásának határidejét követő 60. nap. Budapest Főváros XIV. kerület Zugló Önkormányzata képviselő-testülete fenntartja a jogot a pályázat eredménytelenné nyilvánítására.

A pályázat benyújtásának módja: a pályázatot 1 példányban, zárt borítékban, postai úton vagy személyesen Budapest Főváros XIV. Kerület Zugló Önkormányzatához (1145 Budapest, Pétervárad utca 2.) kell benyújtani. A borítékon kérjük feltüntetni: „19. számú házi gyermekorvosi körzet pályázata”

A jogviszony időtartama: a feladatellátási szerződés határozott időre, 5 év időtartamra szól.

A jogviszony kezdete: a feladatellátási szerződés megkötését követően, az egészségügyi tevékenység folytatására vonatkozó praxisengedély és működési engedély alapján, a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelővel megkötött finanszírozási szerződés hatálybalépését követően azonnal.

A jogviszony betöltéséhez kapcsolódó lényeges információ: Budapest Főváros XIV. Kerület Zugló Önkormányzata igény esetén praxiskezdési hozzájárulást minimum 250 000 Ft összegben, valamint szolgálati lakást biztosít.

Pályázathoz kapcsolódó egyéb információk: a pályázati kiírással kapcsolatosan további információt dr. Szűcs Krisztina nyújt, a (70) 797-1203-as telefonszámon.

***

Budapest Főváros XIV. Kerület Zugló Önkormányzatának képviselő-testülete (1145 **Budapest**, Pétervárad u. 2.) pályázatot hirdet területi ellátási kötelezettséggel, vállalkozói jogviszony keretében betöltendő *házi gyermekorvosi* tevékenységre.

Az ellátandó feladatkör: Budapest Főváros XIV. Kerület Zugló 20. számú házi gyermekorvosi körzetéhez tartozó gyermekek ellátása.

A feladat ellátásának helye: 1143 Budapest, Tábornok utca 8/a.

A praxisjog megszerzése: a praxisjog térítésmentesen, az önkormányzattal való feladatellátási szerződés megkötése útján szerezhető meg.

Pályázati feltételek:

– büntetlen előélet,

– cselekvőképesség,
– a háziorvosi, házi gyermekorvosi és fogorvosi tevékenységről szóló 4/2000. (II. 25.) EüM rendelet szerinti képesítés,
– az önálló orvosi tevékenységről szóló 2000. évi II. törvény végrehajtásáról szóló 313/2011. (XII. 23.) Korm. rendeletben előírt feltételek megléte.

A pályázat részeként benyújtandó iratok, igazolások:
– az iskolai végzettséget és a szakirányú képzettséget tanúsító okirat másolata,
– részletes szakmai önéletrajz,
– 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány,
– érvényes működési nyilvántartás másolata,
– a Magyar Orvosi Kamarai tagság igazolása,
– munkaköri orvosi alkalmassági vélemény,
– a vállalkozás meglétét igazoló dokumentumok másolata (egyéni vállalkozói igazolvány, illetve társas vállalkozás esetén az alapító okirat/alapszabály/ és a cégbírósági bejegyzést igazoló okirat másolata, vagy az annak megkéréséről szóló igazolás másolata),
– Országos Kórházi Főigazgatóság véleménye arra vonatkozóan, hogy a pályázó a praxisengedély megszerzéséhez szükséges feltételekkel rendelkezik,
– a pályázó arról szóló nyilatkozata, hogy a pályázat elbírálását zárt ülésen kéri, vagy hozzájárul annak nyilvános tárgyalásához,
– a pályázó hozzájáruló nyilatkozata arra vonatkozóan, hogy a pályázati eljárásban résztvevő személyek a pályázati anyagot megismerjék, abba betekinthessenek.

A pályázat benyújtásának határideje: az Egészségügyi Közlönyben történő megjelenést követő 30. nap.

A pályázat elbírálási határideje: a pályázat benyújtásának határidejét követő 60. nap. Budapest Főváros XIV. Kerület Zugló Önkormányzata képviselő-testülete fenntartja a jogot a pályázat eredménytelenné nyilvánítására.

A pályázat benyújtásának módja: a pályázatot 1 példányban, zárt borítékban, postai úton vagy személyesen Budapest Főváros XIV. Kerület Zugló Önkormányzatához (1145 Budapest, Pétervárad utca 2.) kell benyújtani. A borítékon kérjük feltüntetni: „20. számú házi gyermekorvosi körzet pályázata”

A jogviszony időtartama: a feladatellátási szerződés határozott időre, 5 év időtartamra szól.

A jogviszony kezdete: a feladatellátási szerződés megkötését követően, az egészségügyi tevékenység folytatására vonatkozó praxisengedély és működési engedély alapján, a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelővel megkötött finanszírozási szerződés hatálybalépését követően azonnal.

A jogviszony betöltéséhez kapcsolódó lényeges információ: Budapest Főváros XIV. Kerület Zugló Önkormányzata igény esetén praxiskezdési hozzájárulást minimum 250 000 Ft összegben, valamint szolgálati lakást biztosít.

Pályázathoz kapcsolódó egyéb információk: a pályázati kiírással kapcsolatosan további információt dr. Szűcs Krisztina nyújt, a (70) 797-1203-as telefonszámon.

***

Budapest Főváros XIV. Kerület Zugló Önkormányzatának képviselő-testülete (1145 **Budapest**, Pétervárad u. 2.) pályázatot hirdet területi ellátási kötelezettséggel, vállalkozói jogviszony keretében betöltendő *felnőtt háziorvosi* tevékenységre.

Az ellátandó feladatkör: Budapest Főváros XIV. Kerület Zugló 25. számú felnőtt háziorvosi körzetéhez tartozó felnőttek ellátása.

A feladat ellátásának helye: 1142 Budapest, Erzsébet királyné útja 47.

A praxisjog megszerzése: a praxisjog térítésmentesen, az önkormányzattal való feladatellátási szerződés megkötése útján szerezhető meg.

Pályázati feltételek:
– büntetlen előélet,
– cselekvőképesség,
– a háziorvosi, házi gyermekorvosi és fogorvosi tevékenységről szóló 4/2000. (II. 25.) EüM rendelet szerinti képesítés,
– az önálló orvosi tevékenységről szóló 2000. évi II. törvény végrehajtásáról szóló 313/2011. (XII. 23.) Korm. rendeletben előírt feltételek megléte.

A pályázat részeként benyújtandó iratok, igazolások:
– az iskolai végzettséget és a szakirányú képzettséget tanúsító okirat másolata,

– részletes szakmai önéletrajz,
– 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány,
– érvényes működési nyilvántartás másolata,
– a Magyar Orvosi Kamarai tagság igazolása,
– munkaköri orvosi alkalmassági vélemény,
– a vállalkozás meglétét igazoló dokumentumok másolata (egyéni vállalkozói igazolvány, illetve társas vállalkozás esetén az alapító okirat/alapszabály és a cégbírósági bejegyzést igazoló okirat másolata, vagy az annak megkéréséről szóló igazolás másolata),
– Országos Kórházi Főigazgatóság véleménye arra vonatkozóan, hogy a pályázó a praxisengedély megszerzéséhez szükséges feltételekkel rendelkezik,
– a pályázó arról szóló nyilatkozata, hogy a pályázat elbírálását zárt ülésen kéri, vagy hozzájárul annak nyilvános tárgyalásához,
– a pályázó hozzájáruló nyilatkozata arra vonatkozóan, hogy a pályázati eljárásban résztvevő személyek a pályázati anyagot megismerjék, abba betekinthessenek,
– kérelem a praxiskezdési hozzájárulás, valamint a szolgálati lakás igénybevételéhez.

A pályázat benyújtásának határideje: az Egészségügyi Közlönyben történő megjelenést követő 30. nap.

A pályázat elbírálási határideje: a pályázat benyújtásának határidejét követő 60. nap. Budapest Főváros XIV. kerület Zugló Önkormányzata képviselő-testülete fenntartja a jogot a pályázat eredménytelenné nyilvánítására.

A pályázat benyújtásának módja: a pályázatot 1 példányban, zárt borítékban, postai úton vagy személyesen Budapest Főváros XIV. Kerület Zugló Önkormányzatához (1145 Budapest, Pétervárad utca 2.) kell benyújtani. A borítékon kérjük feltüntetni: „25. számú felnőtt háziorvosi körzet pályázata”

A jogviszony időtartama: a feladatellátási szerződés határozott időre, 5 év időtartamra szól.

A jogviszony kezdete: a feladatellátási szerződés megkötését követően, az egészségügyi tevékenység folytatására vonatkozó praxisengedély és működési engedély alapján, a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelővel megkötött finanszírozási szerződés hatálybalépését követően azonnal.

A jogviszony betöltéséhez kapcsolódó lényeges információ: Budapest Főváros XIV. Kerület Zugló Önkormányzata igény esetén praxiskezdési hozzájárulást minimum 250 000 Ft összegben, valamint szolgálati lakást biztosít.

Pályázathoz kapcsolódó egyéb információk: a pályázati kiírással kapcsolatosan további információt dr. Szűcs Krisztina nyújt, a (70) 797-1203-as telefonszámon.

***

Budapest Főváros XIV. Kerület Zugló Önkormányzatának képviselő-testülete (1145 **Budapest**, Pétervárad u. 2.) pályázatot hirdet területi ellátási kötelezettséggel, vállalkozói jogviszony keretében betöltendő *felnőtt háziorvosi* tevékenységre.

Az ellátandó feladatkör: Budapest Főváros XIV. Kerület Zugló 62. számú felnőtt háziorvosi körzetéhez tartozó felnőttek ellátása.

A feladat ellátásának helye: 1145 Budapest, Torontál utca 55.

A praxisjog megszerzése: a praxisjog térítésmentesen, az önkormányzattal való feladatellátási szerződés megkötése útján szerezhető meg.

Pályázati feltételek:
– büntetlen előélet,
– cselekvőképesség,
– a háziorvosi, házi gyermekorvosi és fogorvosi tevékenységről szóló 4/2000. (II. 25.) EüM rendelet szerinti képesítés,
– az önálló orvosi tevékenységről szóló 2000. évi II. törvény végrehajtásáról szóló 313/2011. (XII. 23.) Korm. rendeletben előírt feltételek megléte.

A pályázat részeként benyújtandó iratok, igazolások:
– az iskolai végzettséget és a szakirányú képzettséget tanúsító okirat másolata,
– részletes szakmai önéletrajz,
– 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány,
– érvényes működési nyilvántartás másolata,
– a Magyar Orvosi Kamarai tagság igazolása,
– munkaköri orvosi alkalmassági vélemény,

– a vállalkozás meglétét igazoló dokumentumok másolata (egyéni vállalkozói igazolvány, illetve társas vállalkozás esetén az alapító okirat/alapszabály és a cégbírósági bejegyzést igazoló okirat másolata, vagy az annak megkéréséről szóló igazolás másolata),
– Országos Kórházi Főigazgatóság véleménye arra vonatkozóan, hogy a pályázó a praxisengedély megszerzéséhez szükséges feltételekkel rendelkezik,
– a pályázó arról szóló nyilatkozata, hogy a pályázat elbírálását zárt ülésen kéri, vagy hozzájárul annak nyilvános tárgyalásához,
– a pályázó hozzájáruló nyilatkozata arra vonatkozóan, hogy a pályázati eljárásban résztvevő személyek a pályázati anyagot megismerjék, abba betekinthessenek,
– kérelem a praxiskezdési hozzájárulás, valamint a szolgálati lakás igénybevételéhez.

A pályázat benyújtásának határideje: az Egészségügyi Közlönyben történő megjelenést követő 30. nap.

A pályázat elbírálási határideje: a pályázat benyújtásának határidejét követő 60. nap. Budapest Főváros XIV. kerület Zugló Önkormányzata képviselő-testülete fenntartja a jogot a pályázat eredménytelenné nyilvánítására.

A pályázat benyújtásának módja: a pályázatot 1 példányban, zárt borítékban, postai úton vagy személyesen Budapest Főváros XIV. Kerület Zugló Önkormányzatához (1145 Budapest, Pétervárad utca 2.) kell benyújtani. A borítékon kérjük feltüntetni: „62. számú felnőtt háziorvosi körzet pályázata”

A jogviszony időtartama: a feladatellátási szerződés határozott időre, 5 év időtartamra szól.

A jogviszony kezdete: a feladatellátási szerződés megkötését követően, az egészségügyi tevékenység folytatására vonatkozó praxisengedély és működési engedély alapján, a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelővel megkötött finanszírozási szerződés hatálybalépését követően azonnal.

A jogviszony betöltéséhez kapcsolódó lényeges információ: Budapest Főváros XIV. Kerület Zugló Önkormányzata igény esetén praxiskezdési hozzájárulást minimum 250 000 Ft összegben, valamint szolgálati lakást biztosít.

Pályázathoz kapcsolódó egyéb információk: a pályázati kiírással kapcsolatosan további információt dr. Szűcs Krisztina nyújt, a (70) 797-1203-as telefonszámon.

Baranya megye

Bács-Kiskun megye

Békés megye

Borsod-Abaúj-Zemplén megye

Csongrád-Csanád megye

Fejér megye

Győr-Moson-Sopron megye

Hajdú-Bihar megye

Sárrétudvari Nagyközség Önkormányzatának képviselő-testülete (4171 **Sárrétudvari,** Kossuth utca 72.**)** pályázatot hirdet a **Sárrétudvari 1. számú vegyes háziorvosi körzetében,** területi ellátási kötelezettséggel, *háziorvosi alapellátási, iskolaegészségügyi ellátási, csecsemő és kisgyermek tanácsadási feladatok helyettesítésének* ellátására 2022. szeptember 1. napjától 2022. december 31. napjáig terjedő időszakra.

Pályázati feltételek:
– büntetlen előélet,
– cselekvőképesség,
– magyar állampolgárság, vagy külön jogszabály szerint a szabad mozgás és tartózkodás jogával rendelkező, illetve letelepedett státusz,
– Magyar Orvosi Kamarai tagság,
– az önálló orvosi tevékenységről szóló 2000. évi II. törvényben, valamint az önálló orvosi tevékenységről szóló 2000. évi II. törvény végrehajtásáról szóló 313/2011. (XII. 23.) Korm. rendeletben, továbbá a háziorvosi, házi

gyermekorvosi és fogorvosi tevékenységről szóló 4/2000. (II. 25.) EüM rendeletben előírt képesítési előírásoknak való megfelelés,
– vállalkozói formában történő helyettesítés, vagy határozott idejű, az egészségügyi tevékenység végzésének egyes kérdéseiről szóló 2003. évi LXXXIV. törvényben foglalt jogviszony keretében meghatározottak szerint végzendő háziorvosi tevékenység.

A pályázat részeként benyújtandó iratok, igazolások:
– részletes szakmai önéletrajz,
– motivációs levél,
– iskolai végzettséget, szakirányú képzettséget tanúsító okirat másolata,
– egészségügyi alkalmasságot igazoló okirat másolata,
– három hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány,
– Magyar Orvosi Kamarai tagság igazolása,
– a vállalkozás meglétét igazoló dokumentum másolata (társas vállalkozás esetén, 30 napnál nem régebbi, alapító okirat/alapszabály és a cégbírósági bejegyzést igazoló okirat másolata vagy egyéni vállalkozás esetén a nyilvántartásba vételről szóló dokumentum),
– a pályázó nyilatkozata arról, hogy a pályázati anyagban foglalt személyes adatainak a pályázati eljárással összefüggő kezeléséhez hozzájárul,
– a pályázó nyilatkozata arról, hogy a pályázati eljárásban résztvevő személyek a pályázati anyagot megismerhetik, és abba betekinthetnek,
– a pályázó nyilatkozata arról, hogy a pályázat elbírálását zárt ülésen kéri, vagy hozzájárul annak nyilvános tárgyalásához. A pályázat benyújtását követően hiánypótlásra egy alkalommal van lehetőség.

A pályázat benyújtásának határideje: 2022. augusztus 15. (hétfő) 24. 00 óra.

A pályázat benyújtásának módja: személyesen, postai úton, egy példányban Sárrétudvari Nagyközség Önkormányzata részére címezve (4171 Sárrétudvari, Kossuth utca 72.) vagy elektronikus úton az onko4171@t-online.hu e-mail-címre. A borítékon kérjük feltüntetni: „Háziorvosi praxis pályázat".

A pályázat elbírálásának módja: Képviselő-testület dönt a pályázók meghallgatását követően.

Az elbírálás határideje: 2022. augusztus 25. A képviselő-testület fenntartja magának a jogot, hogy a pályázatot eredménytelennek nyilvánítsa.

A feladatellátás kezdő időpontja: A megbízási/helyettesítési szerződés megkötését, a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelővel megkötött finanszírozási szerződés hatályba lépését követően azonnal, legkésőbb 2022. szeptember 1. napja. A nyertes pályázóval az önkormányzat 2022. december 31. napjáig határozott idejű megbízási/helyettesítési szerződést köt.

Egyéb tudnivalók: A praxisjog 2022. december 31. napjáig az IUR-MED 2012 Egészségügyi Szolgáltató Kft. tulajdonában van. Az 1. számú háziorvosi vegyes körzetben a rendelés ideje a fenti időszakban heti 7,5 óra, az iskolaegészségügyi feladatok heti 2 óra. A körzetben a háziorvosi alapellátási feladatokon kívül gondoskodni köteles a körzetéhez tartozó csecsemő és kisgyermek tanácsadási feladatok ellátásáról is. Ügyeleti ellátási kötelezettség nincs. A feladat ellátását szolgáló rendelő az önkormányzat tulajdonában van. Az egészségügyi szolgáltatások nyújtásához szükséges szakmai minimumfeltételekről szóló 60/2003. (X. 20.) ESzCsM rendelet 1. számú mellékletében felsorolt tárgyi feltételek (minimum eszközök) rendelkezésre állnak. Igény esetén szolgálati lakás rendelkezésre áll.

Háziorvosi rendelő címe: 4171 Sárrétudvari, Kossuth utca 85.

Ellátandó lakosságszám: 1522 fő.

A pályázattal kapcsolatban érdeklődni: Kiss Tibor polgármesternél a 06 (54) 474-001-es telefonszámon, vagy személyesen 4171 Sárrétudvari, Kossuth utca 72.

Heves megye

Jász-Nagykun-Szolnok megye

Komárom-Esztergom megye

Nógrád megye

Pest megye

Somogy megye

Szabolcs-Szatmár-Bereg megye

Tolna megye

Vas megye

Veszprém megye

Zala megye

***

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK EGÉSZSÉGÜGYI SZAKKÉPESÍTÉSHEZ KÖTÖTT VEZETŐI ÉS EGYÉB ÁLLÁSOKRA

A **Markusovszky Egyetemi Oktatókórház** (9700 **Szombathely**, Markusovszky Lajos u. 5.**) Urológiai Sebészeti Osztály** pályázatot hirdet *osztályvezető ápoló* munkakör betöltésére.
A jogviszony időtartama: határozatlan idejű egészségügyi szolgálati jogviszony.
Foglalkoztatás jellege: teljes munkaidő.
A munkavégzés helye: Vas megye, 9700 Szombathely, Markusovszky Lajos utca 5.
A munkakörbe tartozó lényeges feladatok: osztályvezető ápolói feladatok ellátása.
Illetmény és juttatások: az illetmény megállapítására és a juttatásokra az egészségügyi szolgálati jogviszonyról szóló 2020. évi C. törvény, annak végrehajtási rendeletei és az OKFŐ utasításai az irányadóak.
Pályázati feltételek: főiskola, diplomás ápolói képesítés.
A pályázat részeként benyújtandó iratok, igazolások:
– szakmai önéletrajz,
– szakmai végzettséget igazoló okiratok másolatai,
– működési nyilvántartás igazolása,
– 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány,
– nyilatkozat arra vonatkozóan, hogy pályázatát az illetékes bírálók véleményezzék és megismerjék.
A munkakör betölthetőségének időpontja: a munkakör a pályázatok elbírálását követően azonnal betölthető.
A pályázat benyújtásának határideje: 2022. augusztus 15.
A pályázatok benyújtásának módja: postai úton, a pályázatnak a Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Ápolási Igazgatás címre történő megküldésével (9700 Szombathely, Markusovszky utca 5.). Kérjük a borítékon feltüntetni a munkakör megnevezését: „Osztályvezető ápoló".
A pályázat elbírálásának határideje: 2022. augusztus 31.

Szerkeszti a Belügyminisztérium Humán Kodifikációs Főosztály Egészségpolitikai Jogi Osztálya.
Szerkesztőség: 1051 Bp., Széchenyi István tér 7–8. Telefon: 1/795-1347.
Kiadja a Magyar Közlöny Lap- és Könyvkiadó Kft., 1085 Bp., Somogyi Béla u. 6., www.mhk.hu
Felelős kiadó: Németh Balázs ügyvezető.

A pályázati hirdetésektől eltérő hirdetések felvétele a Magyar Közlöny Lap- és Könyvkiadó Kft.-nél (1085 Bp., Somogyi Béla u. 6.) történik.
Amennyiben a megrendelő a hirdetésében emblémát kíván megjelentetni, azt tartozik a megrendeléséhez fotózásra alkalmas módon mellékelni.
HU ISSN 2063-1146