

Maksasiirdamise areng maailmas ja juurutamine Eestis

Toomas Väli – TÜ Kliinikumi kirurgiakliinik

Võtmesõnad: elunditransplantatsioon, maksasiirdamine, haige järelkontroll

Maksasiirdamine on 50 aastaga muutunud eksperimendist mitmete maksahaiguste ravi valikmeetodiks kogu maailmas. Maksasiirdamise kiire areng, eriti Soomes alates 1982. aastast, Helsingi ja Tartu Ülikooli kirurgiakliinikute tihe koostöö ning meie vajadused innustasid probleemi lahendamisele. Nagu näitas rahvusvaheline kogemus, tuli alustada eksperimendist. Meie poolt 48 eksperimentaalse maksasiirdamise operatsiooniga omandatud anestezioloogiline ja kirurgiline tehnika sai rahvusvahelise tunnustuse Põhjamaade transplantoloogide 17. kongressil Kopenhaagenis 1993. aastal. Esimene edukas kliiniline maksasiirdamine tehti Tartus 1999. aastal. Aastatel 1999–2009 on Tartus tehtud 12 maksasiirdamist kolestaatilisi haigusi, maksa pahaloomulisi kasvaja, Buddi-Chiari sündroomi, tsüstilist fibroosi, C-hepatiiti ja kombineeritud alkoholset tsirroosi põdevaile haigeile. Meie senise kliinilise maksasiirdamise tulemused koos kirurgiliste tüsistuste analüüsi ja 75% aastase elulemusega on saanud rahvusvahelise tunnustuse Põhjamaade transplantoloogide 25. kongressil 2010. aastal Helsingis.

TAGAPÕHI

Maksasiirdamise kliiniline praktika baseerub Euroopa ja Põhja-Ameerika

laboratooriumides aastatel 1955–1967 sooritatud loomkatsetel välja töötatud kirurgilisel ja anestezioloogilisel tehnikal. 10aastane eksperimentaalne töö võimaldas 1963. aastal Thomas Starzli teha Colorado Ülikoolis esimese eduka maksasiirdamise maailmas ja 1968. aastal Sir Roy Calne'il Cambridge'i Ülikoolis esimese eduka maksasiirdamise Euroopas. Järgneva 15 aasta jooksul tehti maksasiirdamisi vaid üksikutes Euroopa ja Ameerika keskustes, tulemused olid tagasihoidlikud – viieaastane elulemus küündis vaid 20%-ni. Meetod sai üldise kriitika osaliseks ja seiskus 1970. aastatel peaaegu täielikult. Eelmise sajandi 80. aastate algul olukord muutus: uute elundeid säilitavate lahuste väljatöötamise, immunosuppressantide avastamise ja kasutuselevõttuga ning kirurgilise tehnika täiendamise ja intensiivravi arenguga saavutati maksasiirdamisel 5 aasta elulemus 70%. Maksasiirdamine saavutas 1990. aastateks üldise tunnustuse kogu maailmas omandatud maksahaigusi lõppstaadiumis põdevate täiskasvanute ja kaasasündinud maksahaigustega laste maksapuudulikkuse ravis. Siirdamise muutumine mitmete maksahaiguste ravi valikmeetodiks tõstatas doonor-elundite nappuse probleemi. Elundidoonorluse seadusandlus ja koostöö rahvusvahelisel tasemel, doonorelundite poolitamise juurutamine, suboptimaalsete elundidoonorite kasutamine ja isegi elusdoonorluse propageerimine on tänased meetodid üha suureneva maksasiirikute vajaduse rahuldamiseks (1). Euroopa Maksatransplantatsiooni Registri andmetel on Euroopas 1968.

aastast kuni 2008. aastani 25 riigi 143 siirdamiskeskuses tehtud 85 446 maksasiirdamist, neist Helsingi Ülikooli maksasiirdamiskeskuses 752 (2). Kui sagedasemad maksasiirdamise näidustused Euroopas olid alkohoolne tsirroos, maksa pahaloomulised kasvaja, C-hepatiit ja kroonilised kolestaatilised haigused, siis meie põhjanaabritel olid sagedasemateks näidustusteks kroonilised kolestaatilised haigused, äge maksapuudulikkus, kaasasündinud maksahaigused ja alkohoolne tsirroos. (3)

ETTEVALMISTUSED KLIINILISEKS MAKSASIIRDAMISEKS EESTIS

Maksatransplantatsiooni kiire areng Põhjamaades, eriti Soomes alates 1982. aastast, Helsingi ja Tartu Ülikooli kirurgiakliiniku tihe koostöö ning meie vajadused (eeldatavalt 6–12 maksasiirdamist aastas) innustasid probleemi lahendama. Selleks kinnitas TÜ arstiteaduskonna nõukogu 1990. aastal Tartu Ülikooli maksatransplantatsiooni programmi, mida tuli alustada, nagu näitas rahvusvaheline kogemus, eksperimentid. Seetõttu viidi programm ellu etappidena, mida rahastas Eesti Teadusfond.

Programmi 1990.–1994. a eksperimentaalse maksatransplantatsiooni etapil kasutasime ortotoopse maksasiirdamise mudelit, mille Roy Calne oli sigadel välja töötanud (4). Meie poolt 48 eksperimentaalse maksasiirdamise operatsiooniga omandatud anestesioloogiline ja kirurgiline tehnika sai rahvusvahelise tunnustuse Põhjamaade transplantoloogide 17. kongressil Kopenhaagenis 1993. a (5). Et doonorelundite võtmist ja konserveerimist peetakse kõigis transplantatsioonikeskustes eduka elunditransplantatsiooni lahutamatuks koostisosaks, jätkasime 1995. a tööd doonorelundite võtmise ja *in situ* konserveerimise projekti abil. Esialgseks takistuseks sellele ja kogu kliinilise elunditransplantatsiooni arengule Eestis osutus elundidoonorluse ja transplantatsiooni õigusaktide puudumine. 1995. a võtsid Tartu Ülikooli maksatransplantatsiooni

grupi liikmed aktiivselt osa “Elundite ja kudede loovutamise ja raviotstarbelise kasutamise juhendi” eelnõu väljatöötamisest. Selle töö resultaadi kinnitas sotsiaalminister 13.04.1995. a oma käskkirjaga nr 119. Doonormaksa eemaldamisel lähtusime Starzli grupi kirjeldatud hulgielundidoonori doonororganite eemaldamise tehnikast (6). Doonorelundite võtmise projekti edukas lõpuleviimine 1995. a võimaldas meil planeerida aastateks 1996–1999 kliinilise maksatransplantatsiooni etapi. Programm sisaldas meie maksapuudulikkust lõppstaadiumis põdevate haigete väljaselgitamist ja nende võtmist maksasiirdamise ootelehele, maksatransplantatsiooni grupi liikmete täiendusi mitmetes Euroopa transplantatsioonikeskustes ja aktiivset osavõttu maksasiirdamisoperatsioonidest Helsingi Ülikooli IV kirurgiakliinikus. Selgitasime välja maksapuudulikkuse lõppstaadiumis olevaid haigeid, kelle puhul võis arvesse tulla maksasiirdamine. Selliseid maksahaigeid, kellel tavaraviga oli elada jäänud vaid 6–12 kuud ja keda rahvusvahelise kogemuse alusel võeti maksaootelehele, oli kokku 7. Täiendustel omandatud oskusi ja maksasiirdamiseks muretsetud aparatuuri kasutasime edukalt mitmete raskete kombineeritud traumahaigete ravis. TÜ maksatransplantatsiooni grupi valmisolek maksatransplantatsiooniks Tartus sai lõpliku rahvusvahelise aktsepti 1998. a septembris Tartus toimunud Tartu ja Helsingi Ülikooli maksatransplantatsiooni rühmade ühis koosolekul. Lähtudes meie haigete vajadusest, maksasiirdamise teenuse puudumisest Eesti haigekassa hinnakirjas, Helsingi siirdamiskeskuse soovitusel ja TÜ Kliinikumi kui meetodit kliinilisse praktikasse juurutava raviasutuse võimalusest, võtsime samal koosolekul esimese haige maksasiirdamise ootelehele.

ESIMENE MAKSASIIRDAMINE EESTIS

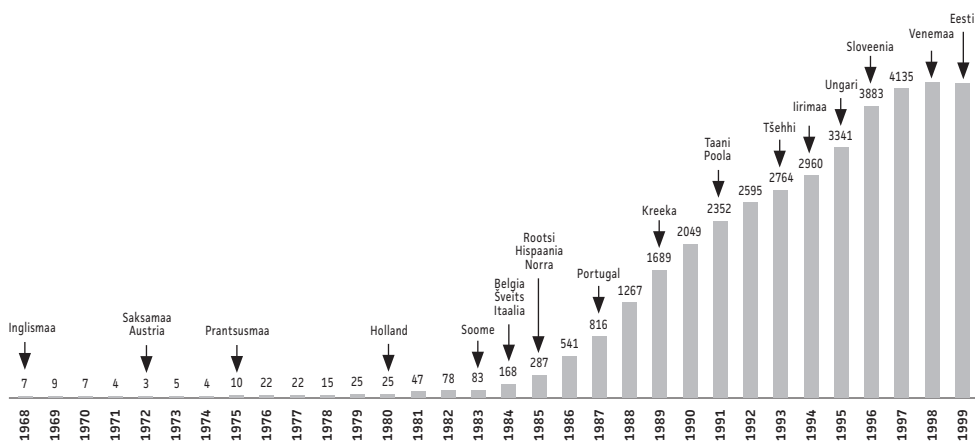
3.–4. jaanuaril 1999. a toimus Tartus Eesti esimene ABO gruppidentne ortotoopne maksasiirdamine 27aastasele primaarset

skleroseerivat kolangiiti lõppstaadiumis põdevale meespatsiendile. Operatsiooni sooritasid Tartu Ülikooli maksatransplantatsioonigrupi liikmed Helsingi Ülikooli maksatransplantatsioonigrupi liikmete toetusel. Hulgielundidoonori operatsioon toimus Tallinnas Põhja-Eesti Regionaalhaiglas, kus 5 tunniga eemaldati doonormaks ja doonorneerud.

Retsipienti opereeriti 6 tundi hiljem Tartu Ülikooli Kliinikumis. 12 tundi kestnud maksasiirdamisel kasutati klassikalist, Höckerstedti ja Calne'i kirjeldatud portokavaalse möödajuhtimiseta ortotoopse maksasiirdamise tehnikat, mille puhul retsiipienti maks eemaldatakse ja asendatakse doonormaksaga (7). Postoperatiivses ravis järgiti Helsingi Ülikooli maksasiirdamisgrupi soovitusi (8): haige viibis esimese nädala intensiivravi osakonnas, kus ta oli esimesed päevad juhitalval hingamisel; oksügenisatsiooni, hemodünaamika ja hüübimissüsteemide jälgimisel; profülaktilisel antimikrobiaalsel, antifungaalsel ja antiviraalsel ravil. Immunosupressiivne ravi, mis algas juba operatsiooni ajal steroididega, jätkus postoperatiivselt kolmikravina kombineeritult tsüklosporiini ning azatiopriiniga. Haige üldseisund stabiliseerus, maksaparaameetrid normaliseerusid esimese nädalaga. Järgmised 3 nädalat jätkus immuno-

supressiivne koeäratõukereaktsioonivastane ravi, tütomegaloviirus- (CMV) infektsiooni, osteoporoosi ja tromboosi ravimiprofülaktika abdominaalkirurgia osakonna individuaalravi palatis. 30. postoperatiivsel päeval lubati patsient ambulatoorsele ravile gastroenteroloogi järelevalve all. Jätkus immunosupressioonravi ning osteoporoosi ja tromboosi medikamentsoosne profülaktika. Seisundi halvenemine, mis väljendus subfebriliteedis, seljavalus ja maksafunktsiooni näitajate halvenemises, tekkis kolmandal siirdamisjärgsel kuul. Immuunanaluüside alusel diagnoositud CMV-infektsiooni raviks ordineeritud 4nädalase gantsükloviirravi järgne maksabiopsia CMV-infektsiooni ei kinnitanud. Haige suri 131. siirdamisjärgsel päeval antibakteriaalsele ja gantsükloviirravile allumatu pneumoonia tõttu, mille tekitajaks osutus lahanguleiu alusel CMV.

Kui varem oli Euroopa maksatransplantatsiooni kaardil 110 keskust, siis 1999. a lisandus sinna 111.: Tartu, esimesena Baltikumis (vt joonis). Tulemust oleks võinud kergelt ülehinnata, kuna ühe, esialgu eduka transplantatsiooniga hiilanud keskusi on olnud palju, tegutsema neist on jäänud aga vähesed ning seda just oma oskuste, vajaduste ja võimaluste väära tõlgendamise tõttu.



Joonis. Maksasiirdamise areng Euroopas. Tulpades on esitatud siirdamiste koguarv Euroopas vastava aastal. Noolega on märgistatud, mis aastal eri Euroopa maades siirdamist alustati.

MAKSASIIRDAMISE JUURUTAMINE EESTIS

Esimene edukas maksasiirdamine kinnitas meie tehnilist võimekust ning andis kõigile meie maksapuudulikkust lõppstaadiumis põdevatele täiskasvanutele ja kaasasündinud maksapuudulikkusega lastele lootuse ellu jääda, juhul kui siirdamistegevus jätkub. Tööd jätkati Eesti Teadusfondi 2001.–2002. a ja 2005.–2006. a grantide toetusel lõppstaadiumis maksapuudulikkusega haigete väljaselgitamise, nende täiendava uurimise ning maksaotelehele võtmisega ja võimaluse korral siirdamisega. Aastatel 1999 kuni 2009 võeti maksaotelehele 27 haiget: 20 meest ja 7 naist vanuses 38 ± 15 aastat. Neist 7 primaarse skleroseeriva kolangiidi, 4 pahaloomuliste maksakasvajate, 4 kaasasündinud maksahaiguste, 4 primaarse biliaarse tsirroosi, 3 C-hepatiidi, 2 B-hepatiidi, 2 alkohoolse tsirroosi ja üks Buddi-Chiari sündroomi tõttu. Maksa ooteaeg on neil kestnud 2 kuni 24 kuud. Ootelehel olnuist on tänaseks 12 haiget maksapuudulikkuse tõttu surnud, 12-le on maks siiratud ja 3 haiget on jätkuvalt maksa ootel.

Aastatel 1999 kuni 2009 on TÜ kirurgiakliinikus tehtud 12 ortotoopset maksasiirdamisoperatsiooni, neist 9 ABO grupiidentset ja 3 ABO grupisobivat siirdamist 8 mees- ja 4 naishaigel vanuses 12 kuni 67 aastat. Maksasiirdamise näidustused olid primaarne skleroseeriv kolangiit neljal, hepatotsellulaarne vähk kahel, primaarne biliaarne tsirroos ühel, maligne hemangioendotelioom ühel, Buddi-Chiari sündroom ühel, tsüstiline fibroos ühel, C-hepatiidist tingitud tsirroos ühel ja kombineeritud alkohoolne tsirroos ühel juhul. Doonormaksa säilitamiseks kasutati 4 esimesel siirdamisel Wisconsin Ülikooli ja 8 viimasel siirdamisel logistilisel põhjusel Custodioli konservantlahust. Külmisheemia aeg oli 12 ± 4 tundi. Retsipientoperatsioonid kestsid 11 ± 3 tundi. Anhepaatiline aeg ehk aeg retsiptendi värativeeni klemmimisest ja maksa eemaldamisest kuni doonormaksa portaalringe taastamiseni oli 105 ± 30 minutit. Sapiteede taastamiseks kasutati

üldjuhul ots otsaga anastomoosi ja vaid primaarse skleroseeriva kolangiidi haigetel hepatikojejunostoomiat. Immunosupressiivne ravi algas preoperatiivselt tsüklosporiini ja mükofenolaatmofetiiniga (MMF), jätkus operatsiooni ajal steroididega ja operatsioonijärgsel perioodil kõigi kolme nimetatud ravimiga. Vahetus postoperatiivses perioodis viibisid kõik siiratud haiged ühe nädala intensiivravi osakonnas, kus nad olid esimesed päevad juhitava hingamisega; oksügenatsiooni, hemodünaamika ja hüübimissüsteemide jälgimisega; profülaktilisel antimikrobiaalsel, antifungaalsel ja antiviraalsel ravil.

Kirurgilisi komplikatsioone esines 7 siiratud, neist biliaarseid 3-l, vaskulaarseid 2-l ja ekstrahepaatilisi 2-l. Biliaarsetest tüsistustest lahendati kaks sapiteede ajutise stentimise ja üks biloomi dreenaaziga. Vaskulaarsetest tüsistustest tekkis ühel hepatotsellulaarse vähiga haigel maksa vabastamisel subdiafragmaalse õõnesveeni mitmikvigastus ja kontrollimatu verejooks, mis põhjustasid haige surma. Teisel, värativeeni tromboosiga siiratud, võimaldas antikoagulantravi värativeeni parema haru operatsioonijärgset retromboosi rekanaliseerida. Ekstrahepaatiliste tüsistustena tekkis 14 tundi kestnud siirdamise järel kahel haigel ulatuslik lumbosakraalpiirkonna lamatis, mis lahendati nekrektoomia ja nahaplastikaga.

Kolmel, hulgielundipuudulikkusega tüsistunud siiratud, kestis intensiivravi 5 kuni 8 nädalat. Üks neist suri 5. nädalal CMV-pneumooniasse. Pärast seda, juba teist CMV-pneumoonia tõttu kaotud haiget ja arvestades kirjanduses soovitatut, jätkasime CMV-infektsiooni 2nädalast intravenooset profülaktikat veel kolme kuu jooksul suukaudse gantsükloviiriga (9, 10).

Üldseisundi stabiliseerudes ja maksa-parametrite normaliseerudes jätkus täiskasvanud siiratuil varane immunosupressiivne koeäratõukereaktsioonivastane ravi, CMV-infektsiooni profülaktika, osteoporoosi ja tromboosi medikamentoosne profü-

laktika. Patsienti jälgiti abdominaalkirurgia osakonna individuaalravi palatis ja lapsi lastekliiniku üldpediaatria osakonna individuaalravi palatis. Immunosupressiivse kolmikravi foonil esines ägedat ning efektiivselt steroidboolusravile allunud koeäratõukereaktsiooni vaid 2 siiratul.

39 ± 21 päevase haiglaravi järel lubati 10 patsienti paranenult ambulatoorsele järelevalvele. Neil jätkati immunosupressioonravi esimese aasta jooksul 3 preparaadiga, edasi tsüklosporiini ja mükofenolaatmofetiiniga. CMV-profülaktika jätkub 100 päeva vältel siirdamisest. Tromboosi profülaktikaks kasutatakse aspiriini; haigetel, kel on olnud enne operatsiooni veenitromboos, kasutatakse varfariini. Osteoporoosi profülaktikaks ordineeritakse D-vitamiini, kaltsiumipreparaate ja zoledroonhapet.

Haige jälgimisprotokolli järgi toimub esimese siirdamisjärgse 6 kuu jooksul järelkontroll iga kahe nädala tagant, järgneva 6 kuu jooksul 4 nädala tagant. Edasi, 2.–5. siirdamisjärgsel aastal toimub järelkontroll kord kvartalis, hiljem 2 korda aastas. Vajaduse korral haiged hospitaliseeritakse uuringuteks ja raviks.

Tänaseks on meie ambulatoorse järelevalve all 9 patsienti, kel on siirdamisest möödunud 1 kuni 8 aastat. Nad on praktiliselt terved, kuid neil jätkub immunosupressiivne ravi ning osteoporoosi ja tromboosi medikamentoosne profülaktika.

Suuremateks ja statsionaarset ravi vajanud probleemideks on neist kolmel olnud korduvat antibakteriaalset ravi vajanud biliodigestiivse anastomoosi järgsed kolangiitid, kolmel korduvat punktsiooni vajanud parema pleura efusioon, kahel kirurgilist ravi vajanud ulatuslik armisong, ühel äge neerupuudulikkus ja ühel halvasti ravile allunud hemorraagiline CMV-koliit.

Meie senise 12 maksasiirdamise tulemused koos kirurgiliste tüsistuste analüüsi ja 75% aastase elulemusega leidsid rahvusvahelise tunnustuse Põhjamaade transplantoloogide 25. kongressil Helsingis 2010. aastal (11–13).

Maksasiirdamise senised tulemused ning positiivne rahvusvaheline hinnang julgustavad jätkama maksasiirdamise arendamist Eestis.

toomas.vali@kliinikum.ee

KIRJANDUS

1. Busuttil RW. International Liver Transplantation Society 2009 Presidential address: the internationalization of liver transplantation. *Liver Transpl* 2010;16:558–66.
2. European Liver Transplantation Registry: Data analysis booklet 05/1968–06/2008. Saadaval: <http://www.eltr.org>. Assistance Hospitalux Publique De Paris 2009.
3. Bjørø K, Friman S, Höckerstedt K, et al. Liver transplantations in the Nordic countries, 1982–1998: changes of indications and improving results. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:714–22.
4. Calne RY. Technique in the pig: In Calne RY, ed. *Liver Transpl*, 2nd Edn. London: Grune and Stratton; 1987. p. 9–16.
5. Väli T, Kõrgvee A, Peetsalu A. Experimental liver transplantation in Tartu. In: Proceedings of Scandinavian Transplantation Society XVII Congress; 1993 Aug. 26–28, Copenhagen, Denmark. Copenhagen: 1993. p. 24.
6. Starzl TE, Hakala T, Shaw B, et al: A flexible procedure for multiple cadaveric organ procurement. *Surg Gynecol Obstet* 1984;158:223–30.
7. Höckerstedt K, Calne RY. Liver transplantation. In Harjula A, Höckerstedt K, ed. *Atlas of Clin Transpl*. Helsinki: Recallmed Ltd, 1995 p. 80–94.
8. Höckerstedt K, Hälme L, Isoniemi H, et al. Liver transplantation. *Ann Chir Gyn* 1997;86:102–11.
9. Rubin RH, Kemmerly SA, Conti D, et al. Prevention of primary cytomegalovirus disease in organ transplant recipients with oral gancyclovir prophylaxis. *Transpl Infect Dis* 2000;2:112–7.
10. Väli T, Kulla A, Tiganik V. Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis in Estonia. In Proceedings of Baltic States Congress on Hepatology; 2002 Oct 3–5; Riga, Latvia. Riga: 2002. p. 39.
11. Väli T, Tein A, Tikk T, et al. Surgical complications accompanying liver transplantation in Estonia. In Proceedings of Scandinavian Transplantation Society XXV Congress; 2010 May 19–21; Helsinki, Finland. Helsinki: 2010. p. 71.
12. Duailibi DF, Ribeiro MA: Biliary complications following deceased and living donor liver transplantation: a review. *Transplant Proc* 2010;42:517–20.
13. Duffy J, Hong JC, Ghobrial RM, et al: Vascular complications of orthotopic liver transplantation: experience in more than 4,200 patients. *Am Coll Surg* 2009;208:896–903.

SUMMARY

Progress of liver transplantation in the world and its implementation in Estonia

Key words: liver transplantation, internationalization, indications, surgical complications

The basics of clinical liver transplantation today were generated first in several experimental laboratories in Europe and North America in 1955–1967. The 10 years experimental work ensured in the first successful liver transplantation in United States and one year later in Great Britain. Rapid progress in liver transplantation worldwide, particularly in Finland, since 1982, and active cooperation between the clinics of surgery of Helsinki and Tartu Universities as well as the Estonia's need have contributed to the solution of the issue in Estonia. Considering international experience, we began preparation for clinical liver transplantation in Tartu in 1990 by improving the technique of orthotopic liver transplantation on a pig model developed by Calne. We performed the first successful liver transplantation in Tartu in 1999 using the classical technique

of orthotopic liver transplantation without a hepatic veno-venous bypass, as described by Höckerstedt and Calne. Between 1999 and 2009, the first 12 liver transplantations were performed in the Tartu University Clinic of Surgery. Eight of the patients were male and 4 were female aged 12 to 67 years. The diagnosis of the patients was primary sclerosing cholangitis, 4 cases; hepatocellular carcinoma, 2 cases; primary biliary cirrhosis, 1 case; HCV cirrhosis, 1 case; malignant hemangioendothelioma, 1 case; Budd-Chiari syndrome, 1 case; cystic fibrosis, 1 case and alcoholic cirrhosis, 1 case. The rate of surgical complications (7/12) and the 75% (9/12) one-year posttransplant patient survival rate, with excellent life quality in the period of the implementation of liver transplantation, allows to continue its further development in Estonia.