

# Μεταμοσχεύσεις Παρελθόν, Παρόν, Μέλλον

ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Έχει ήδη παρέλθει μισός αιώνας από την πρώτη μεταμόσχευση σε άνθρωπο και δεν υπάρχει αμφιβολία ότι η θεραπευτική αυτή προσέγγιση αποτελεί τη μέθοδο επιλογής για την τελικού σταδίου ανεπάρκεια των οργάνων. Παρά την τεράστια πρόοδο, η οποία έχει σημειωθεί, παραμένουν ασφαλώς σημαντικές ακόμη προκλήσεις για να καλύψει η μεταμόσχευση τις συνεχώς αυξανόμενες ανάγκες με ελάχιστους κινδύνους και ακόμη καλύτερα άμεσα, αλλά κυρίως απώτερα αποτελέσματα. Οι εξελίξεις όμως είναι ραγδαίες και, καθώς οι ερευνητές συνεχώς εφευρίσκουν τρόπους ασφαλούς παράκαμψης του ανοσολογικού συστήματος στα πειραματόζωα, η πιθανότητα κλινικής αποδοχής των μοσχευμάτων από τον οργανισμό του λήπτη, χωρίς την ανάγκη χρόνιας ανοσοκαταστολής, δημιουργεί μεγάλες ελπίδες για την ασφαλή και αποτελεσματική θεραπεία πολλών ανιάτων μέχρι σήμερα χρόνιων νοσημάτων.

**Λέξεις Κλειδιά:** Μεταμοσχεύσεις οργάνων

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μεταμόσχευση οργάνων αποτελεί αναμφισβήτητα μία από τις δύο ή τρεις σημαντικότερες προόδους, που έγιναν στην Ιατρική, κατά τη διάρκεια του 20<sup>ου</sup> αιώνα. Στην αυγή των πρώτων πολιτισμών, 2500 περίπου χρόνια πριν, σοφοί της εποχής και καλλιτέχνες, περιέγραφαν την ύπαρξη περιέργων τεράτων, που η φύση είχε κατασκευάσει από πολύπλοκους συνδυασμούς γνωστών υπάρξεων. Έτσι γεννήθηκαν για τις ανάγκες της θρησκείας και της μυθολογίας, ο Θεός Θώπ στις χώρες του ποταμού Νείλου, με κεφαλή πουλιού, η χίμαιρα της ελληνικής μυθολογίας με χαρακτηριστικά λιονταριού, τράγου και φιδιού κ.ά. Η ύπαρξή τους αποδιδόταν στη δόξα ή στην οργή του Θεού. Στη δόξα του Θεού αποδίδεται, για παράδειγμα, η πρώτη μεταμόσχευση αλλομοσχεύματος από τους Αγίους Ιατρούς Κοσμά και Δαμιανό, οι οποίοι συγκόλλησαν το πόδι ενός Μαυριτανού, που μόλις είχε

πεθάνει, σ' έναν Λευκό μετά από ακρωτηριασμό για γάγγραινα.

Η αναζήτηση μεθόδων μεταφοράς οργάνων και ιστών από ένα άτομο σε άλλο ξεκίνησε από τον 18<sup>ο</sup> αιώνα και, μετά από πολλές αποτυχίες και απογοητεύσεις, η επιτυχής μεταμόσχευση οργάνων κατέστη τελικά δυνατή στα μέσα περίπου του 20<sup>ου</sup> αιώνα. Έτσι, σήμερα, έχουν καθιερωθεί πλέον οι μεταμοσχεύσεις νεφρού, ήπατος, καρδιάς, πνευμόνων, παγκρέατος και άλλων οργάνων και ιστών στη σύγχρονη θεραπευτική πράξη και, πολλοί από τους πρωτεργάτες στον τομέα αυτό της ιατρικής, έχουν αναγνωρισθεί και τιμηθεί για την προσφορά και συμβολή τους στη θεαματική αυτή εξέλιξη των μεταμοσχεύσεων.

Η ευρεία χρησιμοποίηση του αιθέρα στην αναισθησία και η εφαρμογή της ασηψίας στις χειρουργικές επεμβάσεις προσδιορίζουν και την έναρξη της μεταμόσχευσης οργάνων στα μέσα του 18ου

αίωνα. Ο Alexis Carrel και ο Charles Guthrie προσδιόρισαν τις αρχές της αγγειακής χειρουργικής και της μεταμόσχευσης οργάνων και η εφαρμογή της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης από τον John Gibbon κατέστησε τεχνικά εφικτή την ανοικτή επέμβαση στην καρδιά. Στο πρώτο μέρος του 20<sup>ου</sup> αιώνα ο Ullman από την Αυστρία, ο Unger από τη Γερμανία και οι Jaboulay και Carrel από τη Γαλλία καταδεικνύουν σε μεγάλα πειραματόζωα ότι η μεταφορά οργάνων από το ένα στο άλλο ή από πειραματόζωο στον άνθρωπο είναι τεχνικά δυνατή και διευκρινίζουν ότι δεν ευθύνεται η θρόμβωση για την απώλεια των μοσχευμάτων, αλλά άλλοι άγνωστοι ακόμη για την εποχή εκείνη παράγοντες. Ο Frank Mann μελέτησε τις πρώτες μεταμοσχεύσεις νεφρού και καρδιάς στη Mayo Clinic στη δεκαετία του 1930 και ο Ουκρανός χειρουργός Yu Yu Voronoy πραγματοποίησε (1933-1949) μεταμόσχευση νεφρού σε 6 ασθενείς με οξεία νεφρική ανεπάρκεια, αλλά κανένα από τα μοσχεύματα, τα οποία τοποθετήθηκαν στο μηρό των ληπτών, δεν λειτούργησε, γιατί ο Voronoy δεν έλαβε υπόψη του το καταστροφικό αποτέλεσμα της θερμής ισχαιμίας των 6 ωρών.

### **ΠΡΩΤΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΕΩΝ**

Οι αρχικές θεωρίες του υποσιτισμού του μοσχεύματος (Paul Ehrlich 1906) και της εγκατάστασης φυσιολογικών διαταραχών στα μεταμοσχευμένα όργανα από βιολογικούς παράγοντες (Carrel 1910) αντικαταστάθηκαν αργότερα από τη διατύπωση του Sir Peter Medawar, ο οποίος για πρώτη φορά καθόρισε την ανοσοποιητική φύση της απόρριψης μοσχευμάτων δέρματος στον άνθρωπο και τιμήθηκε, γι' αυτό, με το βραβείο Nobel. Από το 1914 ήταν ήδη γνωστό ότι τα μοσχεύματα διηθούνται από λεμφοκύτταρα, αλλά παρήλθαν πολλά έτη μέχρι να γίνει κατανοητή η μοριακή βάση της ενεργοποίησης των T-λεμφοκυττάρων στην απορριπτική διαδικασία. Με την πάροδο των ετών αναγνωρίστηκαν τα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας και η εντατική έρευνα οδήγησε στην ανακάλυψη ότι ο γενετικός έλεγχος των HLA (Human Leukocyte Antigen) αντιγόνων εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 6 σε μια περιοχή γνωστή ως MHC (Major Histocompatibility Complex). Στα τάξεις I αντιγόνα του MHC περιλαμβάνονται τα HLA-A, HLA-

B και HLA-C και στα τάξεις II τα HLA-DR, HLA-DP και HLA-DQ. Η συνεχιζόμενη έρευνα στην ανοσολογία από τον Jean Dausset οδήγησε στη γνώση ότι τα γονίδια του MHC είναι οι σημαντικότεροι δείκτες της βιολογικής ταυτότητας ενός ατόμου και είναι απαραίτητα για την παρουσίαση των ξένων αντιγόνων του μοσχεύματος στους υποδοχείς των T-λεμφοκυττάρων του λήπτη.

### **ΠΡΩΩΡΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΕΩΝ**

Οι πρώτες προσπάθειες μεταμόσχευσης νεφρού στον άνθρωπο απέτυχαν, λόγω άγνοιας του φαινομένου της απόρριψης και η πρώτη ουσιαστικά επιτυχής μεταμόσχευση πραγματοποιείται στη Βοστώνη το 1954 μεταξύ μονοωογενών διδύμων. Το νεφρικό μόσχευμα συνέχισε να λειτουργεί για οκτώ χρόνια, οπότε υποτροπίασε η αρχική νόσος και εγκαταστάθηκε και πάλι νεφρική ανεπάρκεια. Είναι φανερό ότι το μέγεθος της επιτυχίας αυτής ήταν περιορισμένο, καθόσον πολύ λίγοι νεφροπαθείς ασθενείς θα μπορούσαν να έχουν μονοωογενή δίδυμο αδελφό για να εξασφαλίσουν νεφρικό μόσχευμα. Ωστόσο, αποτέλεσε το έναυσμα για τις πρωτοποριακές τότε μεταμοσχευτικές ομάδες της Βοστώνης και του Παρισιού να προχωρήσουν σε μη συγγενικές μεταμοσχεύσεις νεφρού μετά από ολοσωματική ακτινοβολία του λήπτη. Δυστυχώς, η γενικευμένη αυτή μορφή ανοσοκαταστολής αποδείχθηκε όχι μόνο ανεπαρκής, αλλά και επικίνδυνη με υψηλά ποσοστά θνητότητας από βαριές λοιμώξεις.

### **ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ ΣΤΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΟΛΗ ΤΟΥ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ**

Οι Schwartz και Damashek το 1959 εξασφαλίζουν ανοσολογική ανοχή σε κουνέλια με τη χρησιμοποίηση της 6-μερκαπτοπουρίνης και το 1960 ο Roy Calne επισημαίνει τις ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες της 6-μερκαπτοπουρίνης σε μεταμοσχεύσεις νεφρού στα σκυλιά. Ακολουθεί η χρησιμοποίηση της αζαθειοπρίνης (παράγωγο της 6-μερκαπτοπουρίνης) με λιγότερο μυελοτοξική δράση, η οποία, αφού δοκιμάζεται πρώτα στα σκυλιά, εφαρμόζεται πλέον στην κλινική πράξη. Ο συνδυασμός στη συνέχεια της αζαθειοπρίνης με κορτικοστεροειδή εξασφαλίζει >50% ετήσια επιβίωση των

νεφρικών μοσχευμάτων και η μεταμόσχευση αποτελεί πλέον μέθοδο θεραπείας της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας. Η επόμενη μεγάλη πρόοδος στην εξέλιξη των μεταμοσχεύσεων γίνεται το 1976 με την ανακάλυψη της κυκλοσπορίνης A (CyA) από τον Ελβετό βιοχημικό J-F Borel. Ο Roy Calne μελέτησε τα αποτελέσματα της CyA σε νεφρικές μεταμοσχεύσεις στα σκυλιά και σε μεταμοσχεύσεις ήπατος σε χοίρους και χαρακτήρισε το νέο αυτό ανοσοκατασταλτικό φάρμακο πολύ καλύτερο από τα κορτικοστεροειδή, την αζαθειοπρίνη ή το συνδυασμό των δύο. Η χρησιμοποίηση της CyA δεν αύξησε μόνο σημαντικά την επιβίωση των νεφρικών μοσχευμάτων, αλλά επέτρεψε και την ευρύτερη εφαρμογή των μεταμοσχεύσεων και των άλλων συμπαγών οργάνων, καθόσον η ενός έτους επιβίωση των ηπατικών μοσχευμάτων αυξήθηκε στα τέλη της δεκαετίας του 1970 από 18% στο 68%. Δεν θα ήταν επομένως υπερβολή να μιλούμε για την προ και μετά την CyA εποχή των μεταμοσχεύσεων. Ακολούθησε η ανακάλυψη και άλλων ανοσοκατασταλτικών παραγόντων, μερικοί από τους οποίους μεταφέρθηκαν σε κλινικά πρωτόκολλα μετά από μακροχρόνιες μελέτες σε πειραματόζωα. Τα διάφορα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα και η χρονολογική σειρά με την οποία εφαρμόστηκαν στην κλινική πράξη φαίνονται στον πίνακα 1.

Ο κατάλογος βέβαια των ανοσοκατασταλτικών παραγόντων δεν τελειώνει εδώ. Οι συχνά σοβαρές ανεπιθύμητες δράσεις του καθενός από τα παραπάνω επέβαλαν το συνδυασμό φαρμάκων με συνεργική δράση, η οποία επιτρέπει χαμηλότερα δοσολογικά σχήματα και περισσότερο αποτελεσματική ανοσοκαταστολή. Ιδανική όμως ανοσοκαταστολή, με την έννοια το ανοσιακό σύστημα συγκεκριμένου λήπτη να αποδέχεται το μόσχευμα συγκεκριμένου δότη, προς το παρόν δεν υφίσταται.

Τα διαθέσιμα σήμερα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα μπορούν να ταξινομηθούν σε 5 κατηγορίες:

- A. Κορτικοστεροειδή
- B. Αναστολείς της καλσινευρίνης (Cyclosporine, Tacrolimus)
- Γ. Αναστολείς mTOR (Everolimus, Sirolimus)
- Δ. Φάρμακα που αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό (Azathioprine, Mycophenolate Mofetil [MMF])
- Ε. Αντισώματα (ALG, ATG, Basiliximab-Simulect και Daclizumab-Zenapax)

Στην αρχή της δεκαετίας του 1990 έγινε αντιληπτό ότι η σημαντική βελτίωση της πρώιμης επιβίωσης των νεφρικών μοσχευμάτων, που επιτεύχθηκε

**Πίνακας 1.** Εξέλιξη ανοσοκαταστολής

**1955 – 1965**

- ◆ Κορτικοστεροειδή
- ◆ Αζαθειοπρίνη

**1965 – 1975**

- ◆ ALG – ATG

**1975 – 1985**

- ◆ Κυκλοσπορίνη
- ◆ Mizoribine

**1985 - 2005**

- ◆ Anti CD3 (OKT3)
- ◆ Anti IL-2 mab
- ◆ Basiliximab (Simulect)
- ◆ Daclizumab (Zenapax)
- ◆ FK – 506
- ◆ Rapamycin
- ◆ MMF
- ◆ Brequinar
- ◆ Leflunomide
- ◆ Deoxyspergualin

με την εισαγωγή και καθιέρωση της κυκλοσπορίνης (CyA) από το 1984, δεν συνοδεύτηκε και από αύξηση της απώτερης επιβίωσης. Ο χρόνος ημιζωής (T1/2) των πτωματικών νεφρικών μοσχευμάτων παρέμεινε στα 7 1/2 - 8 έτη από το 1975 μέχρι το 1991. Τα αρχικά σκευάσματα της CyA ήταν σε υγρή μορφή και στη συνέχεια σε κάψουλες (Sandimmune) και παρουσίαζαν ποικίλλουσα απορρόφηση, με αποτέλεσμα τη δυσκολία ρύθμισης των επιπέδων της σε πολλούς ασθενείς. Επιπλέον, διαπιστώθηκε ότι το 60% των επεισοδίων νεφροτοξικότητας από τη CyA, καθώς και το 60% των απορρίψεων παρατηρήθηκαν εντός των θεραπευτικών ορίων της CyA, 150 με 400 ng/mL, με βάση τα επίπεδα κοιλάδας (trough levels, επίπεδα C<sub>0</sub>). Στη συνέχεια κυκλοφόρησε μία νέα μορφή, το Sandimmun Neoral, η οποία στηρίζεται στην τεχνολογία του μικρογαλακτώματος και εξασφαλίζει σημαντικά πιο σταθερές φαρμακοκινητικές ιδιότητες και καλύτερη βιοδιαθεσιμότητα. Τελικά, στο δεύτερο ήμισυ της δεκαετίας του 1990, με τις προσαρμοσμένες στα επίπεδα 2ώρου (επίπεδα C<sub>2</sub>) δόσεις του Neoral και την εισαγωγή ενός ισχυρότερου και εκλεκτικότερου αναστολέα της σύνθεσης των πουρινών, του mycophenolate mofetil (MMF, CellCept), σε αντικατάσταση της αζαθειοπρίνης (Aza, Imuran) και ακόμη πιο πρόσφατα ενός άλλου mTOR αναστολέα του everolimus (Certican), το οποίο, λόγω της συνεργικής του δράσης με την κυκλοσπορίνη, επιτρέπει τη χρησιμοποίηση μικρότερων δόσεων Neoral, επιτεύχθηκε πλέον σημαντική βελτίωση του χρόνου ημιζωής (T 1/2) των πτωματικών νεφρικών μοσχευμάτων από 7 1/2 - 8 έτη σε 11 1/2 με 12 έτη.

Μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες ευρίσκονται σε εξέλιξη προκειμένου να αποδείξουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των ανοσοκατασταλτικών σχημάτων με ταχεία ελάττωση της δόσης (sparing) ή αποφυγή (avoidance) χρησιμοποίησης των κορτικοστεροειδών. Η αποφυγή ή ταχεία ελάττωση της δόσης των κορτικοστεροειδών φαίνεται να είναι περισσότερο εφικτή από την προοδευτική απόσυρση της δόσης (withdrawal), μήνες μετά από τη μεταμόσχευση νεφρού. Σε μετα-ανάλυση των μελετών προοδευτικής απόσυρσης της δόσης της μεθυλπρεδνιζολόνης, διαπιστώθηκε ότι σε εννέα μελέτες (n = 4.061) το ποσοστό των

ασθενών με οξεία απόρριψη αυξήθηκε κατά 0.14 (p < 0.001), ενώ αυξήθηκε και ο σχετικός κίνδυνος για ανεπάρκεια του μοσχεύματος (RR = 1.40; p = 0.012). Αντίθετα, πρόσφατες επίσης μελέτες έδειξαν ότι η ταχεία ελάττωση της δόσεως (sparing) της μεθυλπρεδνιζολόνης μπορεί να είναι ασφαλής και να συνοδεύεται από μικρό κίνδυνο απόρριψης, σε αντίθεση με την προοδευτική απόσυρσή της.

Διάφοροι μηχανισμοί έχουν προταθεί για να εξηγήσουν το παράδοξο αυτό φαινόμενο, ότι, δηλαδή, η αποφυγή ή ταχεία ελάττωση των κορτικοστεροειδών είναι ασφαλέστερη από την προοδευτική απόσυρσή τους. Τα κορτικοστεροειδή έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλουν άμεσα τον πολλαπλασιασμό των T λεμφοκυττάρων μέσω της αναστολής της σύνθεσης των κυτταροκινών (IL-1, IL-6 και INF-α). Ταυτόχρονα, όμως, επάγουν την έκφραση των υποδοχέων των παραπάνω κυτταροκινών στα ενεργοποιημένα T λεμφοκύτταρα, προσδίδοντας τα μεγαλύτερη ικανότητα διέγερσης σε επανενεργοποίηση. Κατά συνέπεια, όταν αποσύρονται τα κορτικοστεροειδή ο πολλαπλασιασμός των T λεμφοκυττάρων αυξάνεται.

## ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΤΡΕΧΟΥΣΑΣ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΟΛΗΣ

Αν και, βραχυπρόθεσμα, τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, που είναι διαθέσιμα σήμερα, είναι πολύ αποτελεσματικά, υπάρχουν ουσιαστικά ακόμη προβλήματα, τα οποία επιβάλλουν την ανάπτυξη εναλλακτικών και περισσότερο περίπλοκων μεθόδων παρεμπόδισης της απόρριψης των μοσχευμάτων. Τα προβλήματα αυτά μπορούν να συνοψιστούν ως εξής:

- Χρόνια απόρριψη μοσχεύματος
- Αγγειοπάθεια του μοσχεύματος
- Λοιμώξεις
- Νεοπλάσματα

### Χρόνια απόρριψη

Η ετήσια επιβίωση των πρώτων νεφρικών μοσχευμάτων ήταν συχνά < 30%, αλλά οι βελτιώσεις, που μεσολάβησαν στην καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος, στην καλύτερη συμβατότητα μεταξύ Δότη-Λήπτη και στην καλύτερη αντιμετώπιση του μεταμοσχευμένου ασθενούς, οδήγησαν

σε απόλυτα ικανοποιητικά αποτελέσματα με ενός έτους επιβίωση μοσχευμάτων > 80-90%.

Ωστόσο η εντυπωσιακή αυτή βελτίωση δεν συνοδεύτηκε και από αντίστοιχη μακροχρόνια επιβίωση των μοσχευμάτων. Πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα δείχνουν ότι αν και η ενός έτους επιβίωση του μοσχεύματος σε πτωματικές νεφρικές μεταμοσχεύσεις που έγιναν μετά το 1989 ήταν 82%, τα μισά από αυτά τα μοσχεύματα σταμάτησαν να λειτουργούν μέσα σε 8 έτη. Τα στοιχεία αυτά δείχνουν ότι παρά τη βελτίωση της άμεσης επιβίωσης το ποσοστό της απώτερης απώλειας των μοσχευμάτων δεν έχει αλλάξει σημαντικά στη διάρκεια των τελευταίων 20 ετών.

Η χρόνια απόρριψη δεν έχει γίνει ακόμη επαρκώς κατανοητή. Οφείλεται βέβαια σε διάφορους προδιαθεσικούς παράγοντες και σε διάφορες μελέτες έχει καταδειχθεί ότι τα επεισόδια οξείας απόρριψης συνδέονται άμεσα με χαμηλότερα ποσοστά μακροχρόνιας επιβίωσης των μοσχευμάτων. Κατά συνέπεια, ακόμα κι αν τα οξεία επεισόδια απόρριψης μπορούν σήμερα να αντιμετωπιστούν επιτυχώς, στο μόσχευμα εγκαθίσταται κάθε φορά και, κάποιου βαθμού τουλάχιστον, μόνιμη μη αναστρέψιμη βλάβη.

### **Αγγειοπάθεια μοσχεύματος**

Η μεταμόσχευση καρδιάς θεωρείται σήμερα ότι αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για τους ασθενείς με βαριά στεφανιαία νόσο, καρδιομυοπάθεια και άλλες τελικού σταδίου καρδιακές παθήσεις. Η ενός έτους επιβίωση των καρδιακών μοσχευμάτων στα περισσότερα κέντρα πλησιάζει εκείνη των μεταμοσχεύσεων νεφρού, αλλά, όπως συμβαίνει και με το νεφρό, παρά την καλή άμεση λειτουργία του μοσχεύματος υπάρχει μια προοδευτική έκπτωση με αποτέλεσμα τα ποσοστά 10ετούς επιβίωσης των καρδιακών μοσχευμάτων να μην ξεπερνούν το 40-50%.

Σε βιοψίες ρουτίνας των καρδιακών μοσχευμάτων αναγνωρίστηκαν αλλοιώσεις μιας προοδευτικής αποφρακτικού τύπου αγγειοπάθειας των στεφανιαίων αγγείων, η οποία αν και μη αναμενόμενη είναι ωστόσο συχνή επιπλοκή στις μεταμοσχεύσεις καρδιάς. Ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα είναι η παρατήρηση ότι τέτοιες βλάβες αφορούν καρδιακά μοσχεύματα που προέρχονται από μικρής ηλι-

κίας δότες και μεταμοσχεύονται σε ασθενείς χωρίς προηγούμενο ιστορικό στεφανιαίας νόσου.

Η αγγειοπάθεια των στεφανιαίων αγγείων δεν είναι επαρκώς κατανοητή, αλλά φαίνεται πιθανό ότι είναι απλά μια εκδήλωση της ευρύτερης διαδικασίας της χρόνιας απόρριψης. Η ανοσολογική βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων στις στεφανιαίες αρτηρίες αμέσως μετά τη μεταμόσχευση φαίνεται να οδηγεί σε κυτταρικό πολλαπλασιασμό στο τοίχωμα των αγγείων (πάχυνση του ενδοθηλίου) με αποτέλεσμα τη στένωση του αυλού των αρτηριών και την εγκατάσταση ισχαιμικής βλάβης. Ωστόσο, πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι η επιταχυνόμενη εμφάνιση μιας μορφής αγγειοπάθειας των στεφανιαίων αγγείων σε ασθενείς που έχουν λάβει μόνο νεφρικό μόσχευμα υποστηρίζει την άποψη ότι συμμετέχουν και μη ανοσολογικοί παράγοντες. Η ανοσοκαταστολή η ίδια έχει ενοχοποιηθεί επίσης για την εκδήλωση της επιπλοκής αυτής, επειδή ορισμένα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα υπεισέρχονται στο μεταβολισμό των λιπιδίων. Συνολικά, τα διαθέσιμα στοιχεία συνηγορούν υπέρ της άποψης ότι η αγγειοπάθεια του μοσχεύματος προκύπτει από την ίδια την καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος και από την ανικανότητά του να αποτρέψει εντελώς την ανοσοεξααρτώμενη βλάβη.

### **Λοιμώξεις**

Η χρησιμοποιούμενη σήμερα ανοσοκαταστολή δεν είναι ειδική και δεν είναι σε θέση να διαχωρίσει την ευεργετική ανοσοαπάντηση έναντι των λοιμογόνων παραγόντων από την καταστροφική ανοσοαπάντηση έναντι του μοσχεύματος. Η χορήγηση επομένως ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων για την προστασία του μοσχεύματος από την απόρριψη μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του κινδύνου εκδήλωσης ευκαιριακών λοιμώξεων. Ο κίνδυνος των λοιμώξεων αυτών δεν είναι τόσο μεγάλος στις μεταμοσχεύσεις νεφρού, γιατί είναι εύκολη κλινικά η προσαρμογή του μεγέθους της ανοσοκαταστολής ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία και τη βαρύτητα της απόρριψης. Στις μεταμοσχεύσεις όμως καρδιάς δεν συμβαίνει το ίδιο, γιατί η εκτίμηση της λειτουργίας του καρδιακού μοσχεύματος δεν είναι εύκολη και το σύνολο της ανοσοκαταστολής τείνει να είναι μεγαλύτερο. Οι λοιμώξεις

από την έναρξη ήδη των μεταμοσχεύσεων καρδιάς αναδείχθηκαν σε μείζον πρόβλημα και μέχρι και την προηγούμενη δεκαετία αποτελούσαν την κύρια αιτία θανάτου των ληπτών καρδιακών μοσχευμάτων. Οι βελτιώσεις που έγιναν στη συνέχεια στην παρακολούθηση και αντιμετώπιση των ασθενών, καθώς και οι αλλαγές στα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα συνεχίζουν βέβαια να ελαττώνουν το μέγεθος του προβλήματος, αλλά σύμφωνα με πρόσφατες πολυκεντρικές μελέτες οι λοιμώξεις εξακολουθούν και σήμερα να αποτελούν τη συχνότερη αιτία αυξημένης νοσηρότητας των μεταμοσχευμένων με καρδιά ασθενών.

### Νεοπλάσματα

Η ανοσοεπιτήρηση τόσο έναντι ιών, οι οποίοι προκαλούν καρκινογένεση, όσο και έναντι της αυτόματης εμφάνισης κακοήθων κυττάρων, διαδραματίζει πιθανώς έναν σημαντικό ρόλο στον περιορισμό της ανάπτυξης των όγκων. Είναι επομένως αναμενόμενο ότι η μη ειδική καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος θα μπορούσε να οδηγήσει σε αύξηση στην εμφάνιση του καρκίνου στους μεταμοσχευμένους ασθενείς. Σε διάφορες μελέτες έχει καταδειχθεί ότι αυτό συμβαίνει πραγματικά και παρά το γεγονός ότι στην πλειοψηφία των περιπτώσεων πρόκειται για νεοπλάσματα του δέρματος μετά από 20 χρόνια συνεχούς ανοσοκατα-

<b>Πίνακας 2. Επιβίωση Ασθενών</b>			
<b>Μόσχευμα</b>	<b>3-έτη</b>	<b>5-έτη</b>	<b>10-έτη</b>
Πτωματικός Νεφρός	88.4%	79.9%	59.4%
Νεφρός από Ζώντα Δότη	94.7%	89.7%	79.4%
Πτωματικό Ήπαρ	79.5%	72.4%	59.4%
Ήπαρ από Ζώντα Δότη	80.2%	85.6%	85.2%
Πάγκρεας	86%	77.8%	68.2%
Πάγκρεας μετά από Νεφρό	89%	82%	50.8%
Νεφρό + Πάγκρεας	90.6%	85.3%	62.1%
Έντερο	69%	57%	16%
Καρδιά	79%	73%	50%
Πνεύμονες	61%	46%	24%
Καρδιά - Πνεύμονες	46%	39%	23%

στολής η συχνότητα εμφάνισης μη δερματικής κακοήθειας φτάνει το 20%.

### Η ΑΝΑΓΚΗ ΕΓΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΟΧΗΣ

Όλα τα προβλήματα που περιγράφονται ανωτέρω συσχετίζονται (άμεσα ή έμμεσα) με το γεγονός ότι οι σύγχρονοι ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες δεν έχουν εκλεκτική δράση. Η χρόνια απόρριψη θα μπορούσε πιθανώς να αποτραπεί με τη χορήγηση πολύ υψηλών δόσεων ανοσοκατασταλτικών, αλλά αυτό θα οδηγούσε αναπόφευκτα σε απaráδεκτες αυξήσεις στη συχνότητα εμφάνισης της αγγειοπάθειας του μοσχεύματος, των λοιμώξεων και των νεοπλασιών. Οι δυνατότητες της μεταμόσχευσης θα καταδειχθούν πλήρως μόνο όταν βρεθούν εναλλακτικές λύσεις της γενικευμένης καταστολής του ανοσοποιητικού συστήματος. Ο σημαντικότερος στόχος της ανοσολογίας των μεταμοσχεύσεων είναι να αναπτυχθούν πρωτόκολλα, τα

οποία θα αποτρέπουν τις άνοσες απαντήσεις προς το μόσχευμα, αλλά θα διατηρούν ανέπαφο το υπόλοιπο του ανοσοποιητικού συστήματος.

### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΕΩΝ ΑΝΑ ΟΡΓΑΝΟ

Η επιβίωση στις μεταμοσχεύσεις οργάνων είχε εντυπωσιακή εξέλιξη στη διάρκεια της τελευταίας 50ετίας ξεκινώντας από ώρες και ημέρες και φτάνοντας σε έτη και δεκαετίες στην περίοδο που διανύουμε (Πίνακες 2, 3).

Παρόλα αυτά, και σήμερα ακόμη, οι λοιμώξεις είναι υπεύθυνες για το 11,7%, τα νεοπλάσματα για το 10,1% και τα καρδιαγγειακά νοσήματα για το 30,1% των θανάτων μετά τον πρώτο χρόνο της νεφρικής μεταμόσχευσης. Η νεφρική ανεπάρκεια αποτελεί από μόνη της παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά προβλήματα πριν τη μεταμόσχευση, δεδομένου ότι συχνά συνοδεύεται από υπέρταση, αναιμία και διαταραχές του μεταβολισμού των

**Πίνακας 3. Επιβίωση Μοσχευμάτων**

Μόσχευμα	3-έτη	5-έτη	10-έτη
Πτωματικός Νεφρός	78.5%	63.3%	36.4%
Νεφρός από Ζώντα Δότη	88.3%	76.5%	55.5%
Πτωματικό Ήπαρ	71.4%	63.5%	45.1%
Ήπαρ από Ζώντα Δότη	72.4%	73.%	42.7%
Πάγκρεας	66%	47%	23%
Πάγκρεας μετά από Νεφρό	65%	52%	9%
Νεφρό + Πάγκρεας	77%	70%	50%
Έντερο	48%	30%	10%
Καρδιά	78%	72%	47%
Πνεύμονες	60%	45%	22%
Καρδιά - Πνεύμονες	45%	37.5%	20.5%

λιπιδίων. Εξάλλου η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας αποτελεί σοβαρό παράγοντα κινδύνου στις μη νεφρικές μεταμοσχεύσεις. Τέλος, ο σακχαρώδης διαβήτης, η συχνότητα του οποίου φτάνει το 20% στους μεταμοσχευμένους ασθενείς, αποτελεί επίσης σοβαρό επιβαρυντικό παράγοντα για την εκδήλωση υπέρτασης και καρδιαγγειακών νοσημάτων στους μεταμοσχευμένους ασθενείς.

Τα αποτελέσματα όμως στις νεφρικές μεταμοσχεύσεις είναι πλέον απόλυτα ικανοποιητικά και η μεταμόσχευση νεφρού αποτελεί σήμερα τη θεραπεία εκλογής στη Χ.Ν.Α. Οι σημαντικότερες προκλήσεις για την τρέχουσα και επόμενη δεκαετία είναι η αύξηση των διαθέσιμων (πτωματικών και από ζώντες δότες) νεφρικών μοσχευμάτων και η χρησιμοποίηση περισσότερο αποτελεσματικών και λιγότερο τοξικών ανοσοκατασταλτικών σχημάτων, έτσι ώστε τα πολύ καλά άμεσα και μεσοπρόθεσμα αποτελέσματα να γίνουν και μακροπρόθεσμα.

Οι τεχνικές συντήρησης των παγκρεατικών μοσχευμάτων έχουν βελτιωθεί και οι εγχειρητικές τεχνικές συνεχίζουν να τελειοποιούνται. Τα τρέχοντα ανοσοκατασταλτικά σχήματα απέδωσαν άριστα αποτελέσματα και η ποιότητα ζωής είναι

αναμφίβολα καλύτερη στους λήπτες παγκρεατικών μοσχευμάτων.

Στον τομέα των μεταμοσχεύσεων ήπατος έγιναν πολυάριθμες αλλαγές και σημαντικές προόδους στη διάρκεια της προηγούμενης δεκαετίας. Ιδιαίτερα θα πρέπει να αναφερθούν οι προόδους που έγιναν στις εγχειρητικές τεχνικές και τις τεχνικές μεταμόσχευσης ήπατος από ζώντα δότη, καθώς και στην πρόληψη της υποτροπής της ΗCV λοίμωξης με τη χρησιμοποίηση της ιντερφερόνης και τα πρωτόκολλα πρόληψης απόσυρσης των κορτικοστεροειδών.

Την τελευταία τέλος δεκαετία η μεταμόσχευση εντέρου έχει καθιερωθεί ως η πιο ρεαλιστική εναλλακτική μέθοδος θεραπείας για το σύνδρομο του βραχέως εντέρου σε σχέση με τη μακροχρόνια ολική παρεντερική σίτιση. Οι περισσότεροι ενήλικες είναι σε θέση να διατηρήσουν επαρκή θρέψη και τα παιδιά φυσιολογική ανάπτυξη. Τα κλινικά όμως προβλήματα και τα προβλήματα θρέψης είναι ακόμη περίπλοκα και απαιτείται μεγάλη εμπειρία. Η οξεία απόρριψη, η σήψη, η αφυδάτωση και η δυσαπορρόφηση αποτελούν συχνά προβλήματα και επηρεάζουν την ποιότητα ζωής των ληπτών εντερικών μοσχευμάτων.

## ABSTRACT

### Transplantation: Past, Present and Future Papanikolaou V.

A half century has already expired since the first organ transplantation in human and today there is not doubt that this therapeutic approach constitutes the method of choice for end stage organ failure. Despite the enormous progress, which has been made, still remain certainly important challenges in order to cover the continuously increasing demands with minimal complications and even better immediate and mainly late post transplant results. The developments however are rapid and, while the researchers continuously invent ways for safe bypass of the immunological system in the experimental animals, the probability of clinical graft acceptance, without the need of chronic immunosuppression creates big hopes for the safe and effective treatment of most of the incurable up to today chronic diseases.

**Key Words:** Organ transplantation, past, present, new developments

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, Guild WR. Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. JAMA 1956; 160:277-82.
- Morris PJ. Transplantation - a medical miracle of the 20th century. N Engl J Med 2004; 351:2678-80.
- Murray JE, Merrill JP, Harrison JH. Kidney transplantation between seven pairs of identical twins. Ann Surg 1958; 148:343-59.



4. Bahnson HT: Transplantation of the heart: reminiscences of the past and inklings of the future. *Ann Thorac Surg* 1997 Nov; 64(5): 1561-3
5. Pierson RN III, Barr ML, McCullough KP, et al. Thoracic organ transplantation. *Am J Transplant* 2004; 4 (Suppl 9):93-105.
6. Barnard CN: The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *S Afr Med J* 1967 Dec 30; 41(48): 1271-4
7. Benfield JR, Wain JC: The history of lung transplantation. *Chest Surg Clin N Am* 2000 Feb; 10(1): 189-99
8. Williams MC, Creger JH, Belton AM, et al. The Organ Center of the United Network for Organ Sharing and twenty years of organ sharing in the United States. *Transplantation* 2004; 77:641-646.
9. Bergan A: Ancient myth, modern reality: a brief history of transplantation. *J Biocommun* 1997; 24(4): 2-9
10. Calne R: The history and development of organ transplantation: biology and rejection. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1994 Sep; 8(3): 389-97
11. Groth CG, Brent LB, Calne RY, et al: Historic landmarks in clinical transplantation: conclusions from the consensus conference at the University of California, Los Angeles. *World J Surg* 2000 Jul; 24(7): 834-43
12. Konstantinov IE: A mystery of Vladimir P. Demikhov: the 50th anniversary of the first intrathoracic transplantation. *Ann Thorac Surg* 1998 Apr; 65(4): 1171-7
13. Lansman SL, Ergin MA, Griep RB: The history of heart and heart-lung transplantation. *Cardiovasc Clin* 1990; 20(2): 3-19
14. Muller-Ruchholtz W: Glances at the history of transplantation immunology. *Transplant Proc* 1999 May; 31(3): 1443-51
15. Matas AJ, Kandaswamy R, Humar A, et al. Long-term immunosuppression, without maintenance prednisone, after kidney transplantation. *Ann Surg* 2004; 240:510-517.
16. Starzl TE, Demetris AJ: Transplantation milestones. Viewed with one- and two-way paradigms of tolerance. *JAMA* 1995 Mar 15; 273(11): 876-9
17. Starzl TE: The development of clinical renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 1990 Dec; 16(6): 548-56
18. Starzl TE: Liver transplantation. *Gastroenterology* 1997 Jan; 112(1): 288-91