

Historie transplantací jater ve světě a v České republice

Karel Filip

Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Filip K. Historie transplantací jater ve světě a v České republice. Folia Gastroenterol Hepatol 2005; 3 (Suppl 1): S3 – S7.

Souhrn. V práci je stručně popsána historie transplantací jater od vývoje cévního stehu, nutného k spojení cév transplantovaného orgánu s krevním oběhem příjemce, přes experimentální transplantace u zvířat, první neúspěšné a posléze úspěšné klinické transplantace, k nimž významně přispěl vývoj nových účinných imunosupresiv. V České republice byla první transplantace jater provedena v Centru kardiovaskulární a transplantační chirurgie v Brně v roce 1983. Zahájení programu transplantace jater v IKEM v roce 1995 významně přispělo k rozvoji metody v celé České republice.

Klíčová slova: transplantace jater, historie, Česká republika

Filip K. History of liver transplantation worldwide and in the Czech Republic. Folia Gastroenterol Hepatol 2005; 3 (Suppl 1): S3 – S7.

Abstract. The article briefly describes the history of liver transplants starting with the vascular suture, indispensable for the connection of graft vessels to the circulation of recipient, through experimental transplantations in animals, and the first failed and later first successful liver transplants in humans, that were enabled due to the development of new potent immunosuppressive drugs. The first liver transplant to be carried out in the Czech Republic was performed in 1983 in the Centre of Cardiovascular and Transplant Surgery in Brno. In 1995, the launch of the liver transplant program at IKEM substantially contributed to the development of liver transplantation in the whole of the Czech Republic.

Key words: liver transplantation, history, Czech Republic

K realizaci myšlenky nahradit funkci irreparabilně poškozeného orgánu transplantací bylo nutné vyřešit tři základní okruhy problémů:

1. Chirurgická technika
2. Odběr a konzervace orgánu
3. Imunosuprese

Průkopníkem cévní sutury byl **Alexis Carrel** (1873-1944). K cévní chirurgii ho přivedla náhoda: v r. 1894 byl svědkem atentátu na francouzského prezidenta, který zemřel po bodnutí nožem do břicha, protože žádný z chirurgů tehdy nebyl schopen sešít poraněnou vrátnicovou žílu. Mladého Alexise tato tragédie přivedla nejprve do salonu slečny Leroudier, která se zabývala výšivkami a předala mu své znalosti a tech-



Alexis Carrel

niky. Jemné jehly a šicí materiál si Carrel obstaral v galanterii. Jeho učitelem v Lyonu byl Jaboulay, o němž se traduje, že poprvé provedl suturu cévy. V roce 1904 Carrel opustil nejen klinickou medicínu, ale i Francii. Po krátkém pobytu v Montrealu jeho novým, ryze experimentálním pracovištěm se stala Hull Laboratory of Physiology na University of Chicago, kde spolupracoval s Dr. Charlesem C. Guthrie. V letech 1904-1906 vyvinuli triangulární techniku cévní sutury, autologních žilních štěpů, u psů transplantovali ledviny a srdce a napsali společně 21 vědeckých článků. V r. 1906 Carrel přijal místo asistenta v Rockefeller Institute v New Yorku. I zde se v experimentu věnoval cévním anastomózám a perfúzi orgánů. Spolu s přemožitelem Atlantiku Charlesem Lundbergem vyvinuli první oxygenátor. V r. 1910 Carrel provedl v experimentu aortokoronární by-pass na

bijícím srdci s použitím arteriálních a žilních anastomóz. Úspěšně se věnoval i problematice tkáňových kultur. V r. 1912 se stal prvním nositelem Nobelovy ceny za fyziologii a medicínu, pocházejícím z americké laboratoře. Cena mu byla udělena jako uznání za jeho experimentální práci na cévní sutuře a transplantaci cév a orgánů. V r. 1939 byl Carrel po 33 letech práce v Rockefeller Institute penzionován. S pocitem křivdy úplně opustil experimentální práci a vrátil se do rodné Francie, kde zastával místo ministra zdravotnictví, a to i v kolaborantské vládě ve Vichy. Ačkoliv odmítal jakékoliv výhody ze strany Němců, neunikl nařčení z kolaborace. V r. 1944 zemřel jako smutný, mrzutý a depresivní muž.

První heterotopickou transplantaci jater u psa popsal **C. S. Welch** z Albany ve státě New York v r. 1955. O rok později **J. A. Cannon** z University of California v Los Angeles provedl první ortotopickou jaterní transplantaci. Transplantacím se systematicky věnovala zejména dvě pracoviště v USA: **Peter Bent Brigham Hospital** v Bostonu, klinická základna Harvardské univerzity pod vedením Francise Moora a **Northwestern University** v Chicagu, kde v letech 1958-1961 pracoval Thomas Starzl.

Francis D. Moore (1913-2001) vyvinul techniku ortotopické transplantace jater u psa, kterou převzal Starzl a později aplikoval i v klinice. Bostonské pracoviště se však více orientovalo na nefrologii a transplantace ledvin. První klinická transplantace ledviny se zde uskutečnila v r. 1945 u mladé ženy s akutní tubulární nekrózou. Transplantovaná ledvina fungovala jen minimálně po omezenou dobu, pacientka se přesto zotavila a opustila nemocnici s normální funkcí vlastních ledvin. První úspěšnou renální transplantaci v Bostonu provedli v r. 1954 chirurgové **Joseph E. Murray** a John Hartwell Harrison ve spolupráci s nefrologem **Johnem P. Merrilem**. Dárce ledviny bylo jednovaječné dvojče pacienta. Stejný tým,



Joseph E. Murray



Sir. Roy Calne

s nímž v letech 1960-1961 spolupracoval i mladý britský chirurg **Roy Calne**, věnující se výzkumu imunosupresiv, se v r. 1962 proslavil i první úspěšnou transplantací ledviny od kadaverózního dárce s použitím nového imunosupresiva azathioprinu z laboratoří Bur-

roughs-Wellcome. Joseph E. Murray se v r. 1990 stal dalším transplantologem, který získal Nobelovu cenu. Ve stejném roce dostal Nobelovu cenu **E. Donnal Thomas** za svůj přínos k transplantaci kostní dřeně.

Thomas Starzl se zpočátku věnoval technice jaterní transplantace a perfúze jaterního štěpu v experimentu. V roce 1962 přesídlil na Coloradskou univerzitu v Denveru, kde transplantoval ledviny při použití imunosupresivní kombinace kortikoidy+azathioprin.



Thomas Starzl

V r. 1963 Starzl se svým týmem uskutečnil první klinickou transplantaci jater na světě. Příjemcem byl tříletý chlapec s biliární atrezií, operaci však nepřežil. Příčinou byla těžká porucha hemokoagulace s nezvládnutelným krvácením. Dva další nemocní zemřeli 7 a 22 dní po transplantaci na plicní embolii a sepsi. Podobně skončily i první pokusy v Bostonu a Paříži. První úspěšnou transplantaci jater provedl Starzl v r. 1967 u osmnáctiměsíčního děvčátka s maligním tumorem jater. Pacientka po 400 dnech podlehl diseminovanému tumoru.

V r. 1968 již zmíněný **Roy Calne** na Cambridge University zahájil druhý program transplantace jater na světě, který pokračoval v klinickém výzkumu jaterních transplantací navzdory neuspokojivým výsledkům, vyplývajícím především z nedokonalé imunosuprese a četných infekčních komplikací. Jednoleté přežívání pacientů po transplantaci jater se tehdy pohybovalo okolo 30 %.

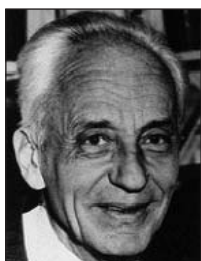
Není divu, že se výzkum soustředil zejména na vývoj nových imunosupresiv. Za zakladatele transplantací imunologie je považován britský biolog **Peter Brian Medawar** (1915-1987), který jako první rozpoznal imunologickou podstatu rejekce transplantovaných tkání. Medawar se během druhé světové války zabýval problémem odhojování kožních štěpů, používaných k léčbě rozsáhlých popálenin. V r. 1953 popsal fenomén imunologické tolerance u myších embryí, které po přenosu slezinných buněk z odlišného jedince jeho tkáně doživotně tolerovaly. Za své dílo byl Medawar spolu s Frankem Burnetem v r. 1960 oceněn Nobelovou cenou.



Peter Brian Medawar

Ve stejné době se otázkou imunologické tolerance zabýval i český vědec **Milan Hašek** (1925-1984),

jemuž se podařilo navodit imunologickou toleranci u kuřecích embryí propojením jejich krevního oběhu. Tento proces Hašek popsal jako „vegetativní hybridizaci“. Pozoruhodné je, že se Medawar s Haškem setkali na prvním sympoziu o imunologické toleranci v r. 1955 a stali se doživotními přáteli. V r. 1962 se Hašek stal ředitelem Ústavu experimentální biologie a genetiky Československé akademie věd, kde vychoval řadu vynikajících vědců, působících doma i ve světě. V r. 1970 komunistický režim Haška zbavil jeho ředitelské funkce. Milan Hašek však zůstal vědě věrný a významně přispěl k vývoji vypracování základní imunologické typizace dárců a příjemců transplantovaných orgánů, v té době prakticky jen ledvin. Transplantační imunologií se zabývala i jeho žena Věra, dlouholetá přední vědecká pracovnice IKEM.



Jean Dausset

K poznání imunitních pochodů přispěl kromě jiných francouzský hematolog **Jean Dausset** (1916), který v r. 1958 objevil první leukocytární antigen MAC a v r. 1965 systém HLA. V r. 1980 i on dostal Nobelovu cenu. Jeho spolupracovnicí byla mimo jiné i **Eva Ivašková**, později dlouholetá vedoucí imunogenetické laboratoře v IKEM.

První imunosupresiva 6-merkaptopurinol a jeho derivát azathioprin vyvinula Gertrude B. Elion (1918-1999), která obdržela Nobelovu cenu v r. 1988 za vývoj protinádorových léků a imunosupresiv.



Gertrude B. Elion

Zlom ve výsledcích klinických transplantací jater nastal po zavedení nového imunosupresiva ciclosporinu. V roce 1972 jej z houby *Tolyocladium inflatum* izoloval **Jean-François Borel** (*1933) ve výzkumných labora-



Jean-François Borel

tořích švýcarské firmy Sandoz v Basileji. Po sérii pokusů na zvířatech jej poprvé v klinice použil **Roy Calne** v Cambridgi v r. 1978. O rok později byly zahájeny klinické zkoušky v Peter Bent Brigham Hospital v Bostonu a na transplantačním oddělení University of Colorado. Zde tým Thomase Starzla dokázal při užití ciclosporinu s prednisonem zdvojnásobit dlouhodobé přežívání transplanta-

ných jater. Trojkombinace ciclosporin, prednison a azathioprin se ukázala být neúčinnějším imunosupresivním režimem. V roce 1983 americká Food and Drug Administration schválila ciclosporin pro rutinní klinické použití ve Spojených státech. To umožnilo nebývalý rozvoj transplantací všech orgánů a výrazné zlepšení přežívání štěpů i jejich příjemců. V roce 1983 NIH Consensus Conference schválila transplantaci jater jako účinnou metodu léčby selhání jater.

Za zmínku stojí, že ciclosporin dokázali koncem 80. let originální metodou izolovat v Entomologickém ústavu Československé akademie věd **Vladimír Matha** s **Alexandrem Jegorovem**, do výroby jej uvedla farmaceutická firma Galena (nyní IVAX-CR) pod názvem Consupren. Stala se tak druhým světovým výrobcem ciclosporinu.

V r. 1989 byly zahájeny klinické zkoušky dalšího imunosupresiva, označovaného jako FK 506 (tacrolimus, Prograf), v r. 1995 byl do klinického použití zaveden mykofenolát mofetil (Cellcept). Vývoj nových imunosupresiv však pokračuje i nadále.

Významným mezníkem pro transplantace byl rok 1988, kdy byl do té doby používaný Collinsův konzervační roztok nahrazen UW roztokem (University of Wisconsin), který umožnil podstatné prodloužení studené ischemie orgánových štěpů.

V Československu byla první úspěšná transplantace ledviny provedena v r. 1966 v Ústavu klinické a experimentální chirurgie, který se stal v r. 1971 součástí Institutu klinické a experimentální medicíny (IKEM). Transplantační program se stal jednou z hlavních součástí odborného zaměření IKEM a byly zde vytvořeny podmínky pro transplantace dalších orgánů.

Přípravou transplantace jater se zde zabýval tým, který vedl chirurg **Jiří Vosmík** a hepatolog **Jaroslav Horký**. V přípravě však byl úspěšnější brněnský tým **Vladimíra Kořístka** a **Jana Černého**, který první



Chirurgové Vladimír Kořístka a Jan Černý



Prof. Kořistka a jeho pacient

úspěšnou klinickou transplantaci jater provedl dne 2.2.1983. Příjemcem byl pacient s tumorem jater, který se i po 22 letech těší dobrému zdraví. Během následujících 10 let však bylo provedeno pouze 13 jaterních transplantací. Bylo zřejmé, že brněnské pracoviště nestačí pokrýt potřebu transplantací jater v České republice a že bude třeba program transplantace jater rozvinout na dalším pracovišti. Logickým kandidátem bylo největší transplantáční centrum v zemi - pražský IKEM, kde se kromě ledvin prováděly transplantace srdce a slinivky. Podmínky socialistického zdravotnictví to však neumožňovaly, zejména z ekonomických a organizačních důvodů. Koncem 80. let minulého století hepatologie v IKEM nepatřila k hlavním oborům a personální obsazení neumožnilo program transplantace jater připravovat.

Autor článku, jehož záměr zavést program transplantace jater v IKEM byl dlouho terčem žertů mnoha kolegů, neměl šanci svůj plán prosadit z pozice osamocené hepatologa, a proto v r. 1991 přijal místo ředitele IKEM. Na samém začátku bylo pro rozvoj transplantáčního programu nezbytné zavést lepší organizaci odběrů orgánů. Té se ujal nový přednosta Transplantačního centra IKEM **Štefan Vítka** v r. 1992. Pod jeho vedením byla v IKEM zřízena funkce transplantáčního koordinátora. První koordinátorkou se stala **Jana Gintelová**, k níž se později přidala **Eva Pokorná**. Tyto dvě lékařky dokázaly již během prvního roku svého působení počet transplantací ledvin zdvojnásobit, podobně se zvýšily i počty transplantací srdce a slinivky. Jana Gintelová jako první přišla s myšlenkou, aby orgány zemřelých dárců, pro které nebude v České republice vhodný příjemce, byly bezplatně nabídnuty zahraničním pracovištím, kde mohou zachránit životy mnoha pacientů. Zahájila tak



Peter Neuhaus

éru spolupráce s Eurotransplantem. Neaktivněji spolupracujícím transplantáčním centrem se stala Univerzitní klinika Rudolfa Virchova v Berlíně. S přednostou tamější chirurgické kliniky, kterým je až dosud profesor **Peter Neuhaus**, žák věhlasného profesora **Rudolfa Pichlmayera** z Hannoveru, byla podepsána smlouva o spolupráci, jejímž hlavním cílem bylo připravit program transplantace jater v IKEM. Nejprve však bylo nutné připravovaný transplantáční tým IKEM personálně posílit. Ke dvěma mladým hepatologům, **Pavlu Drastichovi** a **Halimě Hrnčárkové** (dnes Gottfriedové) nejprve přišel zkušený hepatolog **Pavel Trunečka**, který měl za sebou stáž v několika transplantáčních centrech v USA. Na místo přednosta tehdejší Kliniky diabetologie a experimentální terapie byl jmenován gastroenterolog a vynikající endoskopista **Julius Špičák**, který se později stal přednostou samostatné Kliniky hepatogastroenterologie. Následovali jej dva erudovaní abdominální chirurgové, **Miroslav Ryska** a **František Bělina**, kteří sice neměli zkušenosti s transplantacemi orgánů, ale prováděli složité zákroky na žlučových cestách a resekce jater. Po několikaměsíční stáži u prof. Neuause v Berlíně, kde se seznámili s technikou odběrů i vlastní transplantace, tito chirurgové získávali potřebnou zručnost a jistotu v transplantacích jater u zvířat na experimentálním oddělení IKEM.



Rudolf Pichlmayer

S prof. Neuausem bylo dojednáno, že první tři nemocní, indikovaní k transplantaci jater v IKEM, budou operováni v Berlíně za asistence českých lékařů. Další transplantace se měly odehrát v IKEM, nejprve s pomocí berlínského týmu, později zcela samostatně. Dohoda byla naplněna a doba zahájení transplantací jater v IKEM byla stanovena na začátek dubna roku 1995. Přípravovali se, a to velmi odpovědně, nejen hepatologové a chirurgové, transplantáční tým zahrnoval anesteziology, radiology, hematology, imunology, biochemiky, patology a další specialisty.

I to bylo jedním z důvodů, proč program transplantace jater v IKEM byl od samého počátku v dubnu 1995 velmi úspěšný a svými výsledky srovnatelný s berlínským centrem, které patří k nejlepším trans-

plantačním centřům v Evropě i ve světě. Úspěšné transplantace jater u dospělých umožnily v r. 1998 zahájit i transplantace jater u dětí, ve spolupráci s Fakultní nemocnicí Motol a Fakultní Thomayerovou nemocnicí.

V r. 1996 byla první transplantace jater ve spolupráci s prof. Neuhausem provedena v transplantačním centru v Ostravě. Zde však vzhledem k jednak nepříliš uspokojivým výsledkům, jednak nedobré ekonomické situaci ostravské fakultní nemocnice, byl program transplantace jater po 2 letech opuštěn.

Pro transplantační program v IKEM byl kritický začátek roku 2004, kdy se chirurgové Miroslav Ryska a František Bělina spolu s dalšími rozhodli přejít do Ústřední vojenské nemocnice. Novým přednostou kliniky transplantační chirurgie IKEM se stal **Miloš Ada-**

mec, transplantační chirurg s dlouholetou zkušeností s transplantacemi ledvin a slinivky, s transplantacemi jater však žádné zkušenosti neměl stejně jako jeho dlouholetý asistent **Libor Janoušek**. Přesto tito chirurgové dokázali program transplantace jater v IKEM nejen udržet, ale kvantitativně i kvalitativně dále rozvinout.

Po deseti úspěšných letech transplantací jater v IKEM lze s uspokojením konstatovat, že jsme našim pacientům dokázali vytvořit stejnou šanci na přežití i kvalitní život po transplantaci, jako mají nemocní na západ či jih od našich hranic.

Adresa pro korespondenci / correspondence to:

MUDr. Karel Filip, CSc.,
IKEM, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4 – Krč
E-mail: karel.filip@ikem.cz