

Élődonoros vesecseréprogramok Európában. Hol tart Magyarország?

*Összefoglaló tanulmány az ENCKEP
(European Network for Collaboration on Kidney Exchange
Programmes) COST Action eddigi eredményei alapján*

Biró Péter¹ ■ Rempert Ádám dr.² ■ Mihály Sándor dr.³
Illésy Lóránt dr.⁴ ■ Nemes Balázs dr.⁴

¹Magyar Tudományos Akadémia, Közgazdaságtudományi Intézet, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Transzplantációs és Sebészeti Klinika, Budapest

³Országos Vércellátó Szolgálat, Transzplantációs Igazgatóság, Budapest

⁴Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Sebészeti Intézet, Szervtranszplantációs Tanszék, Debrecen

A központilag koordinált vesecseréprogramokban krónikus vesebetegek cserélhetik el immunológailag inkompatibilis élődonorjaikat egymással. Az ENCKEP (European Network for Collaboration on Kidney Exchange Programmes) COST Action 2016 szeptemberében kezdte meg működését, és azóta a nemzetközi kutatóhálózatnak sikerült feltárnia, hogy miként működnek a vesecseréprogramok Európában. Ezen tanulmány célja az ENCKEP COST Action eredményeinek összefoglalása és a tervezett hazai vesecseréprogramra nézve a tanulságok levonása. A COST Action számos workshopot tartott, illetve az első munkacsoportja két európai felmérést szervezett, amelyek eredményeit két kézikönyvben összegezte; ezeket az ismereteket dolgozza fel tanulmányunk. Európában jelenleg 10 országban működnek nemzeti vesecseréprogramok, a legrégebbi Hollandiában (2004 óta) és a legnagyobb az Egyesült Királyságban, ahol az elmúlt 10 évben több mint 700 vesét transzplantáltak a program keretében. Több ország jelenleg tervezi a nemzeti vesecseréprogram elindítását, illetve nemzetközi együttműködések is szerveződnek. A nemzeti vesecseréprogramok nagymértékben növelik a vesebetegek lehetőségeit az élődonoros átültetésre, de egy hatékony program létrehozásának érdekében számos orvosi, logisztikai, optimalizálási, etikai és jogi kérdést kell sikeresen megoldaniuk a szervezőknek.

Orv Hetil. 2018; 159(46): 1905–1912.

Kulcsszavak: veseátültetés, élődonor, keresztadonáció, optimalizáció, ENCKEP

Kidney exchange programmes in Europe. What is the status of Hungary?

A summary of the first results of the ENCKEP (European Network for Collaboration on Kidney Exchange Programmes) COST Action

Patients with end-stage renal disease may exchange their willing, but incompatible donors among each other in centrally coordinated kidney exchange programmes. The aim of this writing is to summarise the results of the ENCKEP COST Action, and describe the lessons learned with regard to the plans for the Hungarian kidney exchange programme. The ENCKEP COST Action had several workshops since 2016 September, and its first working group conducted two surveys that they summarised in two handbooks; our description is based on these resources. There are already 10 national kidney exchange programmes in Europe, the oldest is in the Netherlands (operating since 2004) and the largest in the United Kingdom, where already more than 700 patients received a kidney through this programme in the last ten years. There are a number of countries with plans to start a kidney exchange programme, and international collaborations are also getting established in several regions. Kidney exchange programmes can significantly increase the opportunities of the kidney patients for getting living donor transplants, but for the successful operation of a kidney exchange programme the organisers have to resolve several medical, logistic, optimisation, ethical and legal issues.

Keywords: kidney transplantation, living donation, cross-donation, optimization, ENCKEP

Bíró P, Rempert Á, Mihály S, Illésy L, Nemes B. [Kidney exchange programmes in Europe. What is the status of Hungary? A summary of the first results of the ENCKEP (European Network for Collaboration on Kidney Exchange Programmes) COST Action]. *Orv Hetil.* 2018; 159(46): 1905–1912.

(Beérkezett: 2018. szeptember 8.; elfogadva: 2018. szeptember 24.)

Rövidítések

AB0 = AB0 fő vércsoport; CDC = (complement-dependent cytotoxicity) komplementdependens citotoxicitás; CIT = (cold ischemic time) hidegischémia időtartam; COST = (European Cooperation in Science & Technology) európai együttműködés a tudományos és műszaki kutatások területén; cPRA = kalkulált PRA; DP = a jelenleg használt HLA-A, HLA-B és HLA-DR locusok mellett a legújabb a HLA-DP locus; DSA = donorspecifikus antitest; ENCKEP = (European Network for Collaboration on Kidney Exchange Programmes) Európai Élődonoros Vesezsere Programok Együttműködési Hálózata; ESZK TTT = Egészségügyi Szakmai Kollégium, Transzplantációs Tagozati Tanács; ET = Eurotransplant; ETKAS = Eurotransplant Kidney Allocation System; EU = Európai Unió; HKEP = magyar vesezsereprogram; HLA = humán leukocita-antigén; HLA-típezés = a HLA-típusok azonosítása a sejtfel-színen kimutatható antigének azonosításával (szerológiai módszer) vagy génszintű vizsgálattal (molekuláris módszer), az utóbbi technika segítségével allélszintű meghatározás válik lehetővé; a szövet- és szervátültetéshez vizsgált locusok: HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR és HLA-DQ; Luminex-SAB = Luminex single antigen bead; OVSZ = Országos Vérellátó Szolgálat; PRA = (panel reactive antibody) panelreaktív antitest: százalékos arányban mutatja, milyen arányban hordoz HLA-ellenes antitestet a vizsgált személy; a kimutató során ismert HLA antigéneket hordozó panelszemélyek lymphocytával reagáltatják a beteg savóját; UNOS = (United Network of Organ Sharing) az Amerikai Egyesült Államok donorszerv-allokációs hálózata

A veseátültetés Magyarországon 1973 óta zajlik programszerűen [1], és az eltelt évtizedek alatt szükségszerűen kialakultak a szakmai protokollok. 2013 júliusában hazánk teljes jogú tagként csatlakozott az Eurotransplanthoz (ET) [2, 3]. Az ET 8 európai ország szakmai szövetsége, amelynek összesített lakosságszáma eléri a 136 milliót, a keretén belül működő szervátültető centrumok száma pedig meghaladja a 70-et. Az elhunytból történő szervadományozás mellett a növekvő várakozási idő és a betegek számára kedvező eredmények miatt világszerte növekszik az élődonoros transzplantációk száma. De ennek akadálya lehet, ha a jelentkező donor nem kompatibilis a beteggel az AB0 vércsoport tekintetében vagy a betegben kialakult HLA-antitestek miatt. Az utóbbi eset kiszűrését biztosítja a keresztpórá, a donor lymphocytáinak reagáltatása a beteg szérumával, hagyományosan komplementfüggő lymphocytacitotoxicitási (CDC-) teszttel. Élődonor-párok esetén a veseátültetést még biztonságosabbá teszi az áramlási citometriás eljárással végzett keresztpórá-vizsgálat. A vesezsereprogramok erre a problémára adnak választ oly módon, hogy a

betegek elcserélhetik egymással az inkompatibilis donor-jaikat egy szervezett program keretében úgy, hogy minden résztvevőnek kompatibilis donor jut. Az eljárást Rapaport javasolta 1986-ban, 1991-ben Dél-Koreában már program keretében szerveztek csereket. Az Amerikai Egyesült Államokban 2000-ben történt az első csere, 2004-ben pedig létrejött az első csereprogram. Európában az első csere Svájcban volt 1999-ben, az első szervezett program pedig Hollandiában indult 2004-ben. A keresztdonációkat viszont egy időben szokás végrehajtani, a cserekörök meghíúsulásának kiküszöbölésére. Ez komoly logisztikai feladatot jelent, hiszen egy páros csereben párhuzamosan négy, vagy hármas csereben hat műtetre van szükség. Emiatt a legtöbb európai országban nem is végeznek három párnál nagyobb körben csereket. Az elmúlt években új lehetőségként megjelent Európában is az altruisztikus (vagyis egy ismeretlennek önkéntesen adományozó) donorok által indított élődonációs láncok lehetősége, ahol az egyidejűség már nem feltétlenül szükséges, emiatt hosszabb, elvileg végtelen láncok is tervezhetők. Ha a vesezsereprogramban már sok donor-recipient pár van, a megfelelő párosítások kiválasztásához a szűrővizsgálat logisztikai nehézsége és költségessége miatt a CDC-keresztpórá nem ideális. A recipientben a különböző HLA antigénnel szemben termelődött ellenanyagok nagyon kis mennyisége is kimutatható a Luminex-SAB-assay vizsgálattal. Az eredmény alapján becsülhető, hogy a recipientnek milyen valószínűséggel – ez az úgynevezett „kalkulált PRA = cPRA” – lesz pozitív keresztpórája az adott HLA antigén eloszlási gyakoriságával rendelkező populáción belül, amelynek az értéke ha például 75%-nak adódik, az azt jelenti, hogy a potenciális donoroknak csak a 25%-a lesz alkalmas donor [4]. Ha a cPRA értéke 95%, akkor 59 donor vizsgálatára van szükség ahhoz, hogy 95%-os valószínűséggel sikerüljön kompatibilis donort találni. A konkrétan típezett donorok és a recipient közötti kompatibilitás vizsgálatát is el lehet végezni számítógépes programmal, ez az úgynevezett virtuális keresztpórá [5]. Az optimális cserek megtalálását a HLA-laborok által végzett virtuális keresztpórák után párosító algoritmusok végzik a nagyobb programok esetében. Az ENCKEP COST Action [6] a Horizon 2020 keretei között egy EU által támogatott tudományos és technológiai együttműködés. A négyéves projekt 2016 szeptemberében jött létre azzal a céllal, hogy 1) felmérje a nemzeti vesezsereprogramok helyzetét Európában, ezek fő jellemzőit, sikerességük okát, és megoldandó nehézségeiket; 2) elkészítsen egy közösen használható keretrend-

szert a modellezésre és optimalizálásra; 3) részt vegyen a nemzetközi csereprogramok kifejlesztésében és tesztelésében; 4) elősegítse az európai szintű eszmecserét a témakörrel az országok és tudományterületek között.

A célok kezdeti megvalósítása jól halad, jelenleg már 28 COST-tagállam van képviselve a projektben, és sikerült minden fontos szereplőt bevonni a munkába, a nemzeti koordinátorokat, transzplantációs szakembereket és az optimalizációért, szoftveres támogatásért felelős kutatókat is.

Betegek és módszer

Az ENCKEP COST Action első munkacsoportja, a cikk első szerzőjének vezetésével, az elmúlt két évben feltérképezte az európai alkalmazásokat két felmérés segítségével. Az első felmérés 2017 tavaszán zajlott az európai vesecsereprogramokról 17 ország képviselőinek és az UNOS egy munkatársának segítségével; ennek eredményei egy kézikönyvben rögzítésre kerültek 2017 nyarán, publikációja folyamatban van. A második felmérés a modellezés és optimalizáció témakörében készült, ennek összegzése és publikációja folyamatban van. E tanulmányban ezeket az eredményeket ismertetjük, kiegészítve a workshopokon szerzett információkkal és a hazai alkalmazás elindítására létrehozott tervekkel.

Eredmények

Az első felmérés kérdőíveit 17 európai ország képviselői töltötték ki; ennek alapján négy csoportba soroltuk az országokat, amit az 1. ábra mutat be.

1. Nagy, fejlett programok: Egyesült Királyság, Hollandia és Spanyolország.

2. Kisebbségi programok: Ausztria, Belgium, Csehország, Franciaország, Lengyelország, Olaszország és Portugália.

3. Előkészítés alatt lévő programok: Görögország, Svájc, Svédország és Szlovákia.

4. Nincs vesecsereprogram: Finnország, Írország, Izland, Magyarország.

A programok főbb jellemzőit az 1. táblázatban ismertetjük. Az alábbiakban országonként emeljük ki a legfontosabb tulajdonságokat.

A holland program jött létre elsőként Európában, 2004-ben, amely az ország magas élődonoros aktivitása miatt érthető. Összességében a második legtöbb transzplantációt ebben az országban végezték el, vesecsereprogramon keresztül Európában. A program érdekes jellemzője, hogy kettes és hármas cserék mellett négyes cseréket is gyakran megvalósítanak. Az altruisztikus donorokat eddig csak rövid, vagyis egy beteg-donor párt tartalmazó láncokban használták fel (az utolsó donor veséje ilyenkor egy várólistás beteghez kerül), de jelenleg tesztelik a hosszabb láncok lehetőségét. Számos tudományos publikáció született erről az alkalmazásról [7–12]. Az Egyesült Királyság vesecsereprogramja 2007 óta



1. ábra

17 európai ország kategorizálása a vesecsereprogramjuk fejlettsége szerint: 1. (kék): nagy, fejlett programok; 2. (sárga): kisebb programok; 3. (zöld): előkészítés alatt lévő programok; 4. (piros): nincs vesecsereprogram

működik, és itt történt a legtöbb transzplantáció, összesen több mint 700 [13–15]. Kettes és hármas cseréket engednek meg, és ugyanilyen hosszú altruisztikus donorok által indított láncokat, amelyek a donációk több mint harmadát teszik ki. Hollandiában a donorok utaznak, az Egyesült Királyságban viszont a donorszerveket szállítják. Hollandiában egy központi laborban végzik a tesztelést, míg az Egyesült Királyságban több transzplantációs központ HLA-laborja vesz részt ebben. A spanyol program még viszonylag új, 2011-ben indult, de éves szinten már a második helyen van Európában a transzplantációk számát tekintve, pedig még csak 60% körül van a transzplantációs központok részvétele a programban. A jellemzői nagyon hasonlóak az Egyesült Királyságéihoz.

A kisebb programokat tekintve Belgium programját az Eurotransplant koordinálja, és a holland mintát és párosító algoritmust követik, de egyelőre sokkal alacsonyabb esetszámmal. Ausztria [16], Csehország és Lengyelország programjai annyiban hasonlítanak, hogy mindegyik országban egy fővárosi transzplantációs központ indította el a csereprogram koordinálását. Az osztrák és cseh programok már lényegében egyesítésre kerültek, ami egy páros cserével indult [17], és 2017-ben már hármas cserét is végrehajtottak Bécs és Prága között. Tárgyalások folynak a lengyel program bevonásáról is, és ezt a regionális kooperációt hazánkban is érdemes figyelemmel kísérnie. A cseh program különlegessége, hogy 7 hosszú cserét és 6 hosszú láncot is megvalósítottak már [18], amelyeket természetesen nem lehet teljesen egy időben kivitelezni, de néhány nap alatt, a betegek és donorok

1. táblázat | Az európai vesecseriprogramok főbb jellemzői

	Ausztria	Belgium	Csehország	Franciaország	Olaszország	Hollandia	Lengyelország	Portugália	Spanyolország	Egyesült Királyság
Első csere a programban: 20XX	13	14	11	14	07	04	15	13	09	07
Altruisztikus donáció lehetséges?	✓	✗	✓	✗	✓	✓	✗	✓	✓	✓
Kompatibilis párok részvétele?	✗	✗	✓	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Transzplantációk száma 2016-ig	11	7	53	10	16	383	7	9	147	658
Transzplantációk száma 2015-ben	0	5	9	0	6	33	5	4	37	134
Több donor regisztrálhat egy beteghez?	✓	✗	✓	✗	✓	✗	✓	✓	✓	✓
Inkompatibilis transzplantáció a programon belül?	✓	✗	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✓	✓
Egy labor végzi-e a laboratóriumi keresztpróbákat?	✓	✓	✓	✗	✗	✓	✗	✗	✗	✗
Egyidejű-e minden csere?	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✓
A szerv (Sz) utazik-e, vagy a donor (D)?	D	Sz	–	Sz	Sz	D	Sz	Sz	Sz	Sz
Párosítás minden x-hónapban (NR = nem reguláris)	NR	NR	3	3	NR	3	1	3	4	3
Leghosszabb elvégzett csere	3	3	7	2	2	4	3	3	3	3
Leghosszabb elvégzett lánc (na = nincs adat)	na	na	6	na	6	3	na	na	6	3

szigorú felügyelete mellett mindegyik sikeresen végbe ment.

Az olasz és a francia program az országok méretéhez képest egyelőre nem nagy, aminek az elsődleges oka a deszenzitizációs eljárások előnyben részesítése a csereprogramokhoz képest (erről részletesebben is értekezünk a későbbiekben). Franciaországban törvényileg csak kettős cserét engedélyeznek kizárólag inkompatibilis párok között, és az altruisztikus donációt sem engedélyezik, amely megkorlátozások jelentősen szűkítik a program lehetőségeit. Olaszországban hosszabb láncokat is végrehajtottak már, sőt 2018 áprilisában az első olyan láncot is, amelyet egy elhunyt donorral indítottak. A portugál program is kicsinek mondható, a spanyolhoz hasonlatos. 2018-tól Portugália, Spanyolország és Olaszország együttműködést alakított ki, amelyben a szinkronizált nemzeti párosítások cseréiből kimaradt beteg-donor párok vesznek részt. Ennek keretei között idén megtörtént az első dél-európai nemzetközi vese-keresztadonáció. A svájci betegek jelenleg a francia programban vannak regisztrálva, hasonlóképpen az ír betegekhez, akiket az Egyesült Királyság rendszere fogad be. Svájc 2018-ban tervezi nemzeti programjának beindítását [19]. Svédországban is elindult a betegek és donorok regisztrációja, bár cserét még nem hajtottak végre. Ennek különlegessége, hogy a deszenzitizálás lehetőségét is szisztematikusan figyelembe veszik bármelyik donor és beteg között a vesecseriprogram párosításának megoldásában [20]. Itt a Scandiatransplant szervezésében várható a nemzetközi csereprogram beindulása Svédország, Norvégia és Dánia részvételével. További összefoglaló elemzések is olvashatók egyes európai és más, Európán kívüli alkalmazásokról [21, 22].

A már működő és kialakítás előtt álló európai rendszerek átláthatóságára, nyomon követhetőségére, tényleges

nyomon követésére és a recipiensek mellett a donorok védelme érdekében szükséges intézkedések fontosságára is felhívja a figyelmet az Egyesült Államokban már alkalmazott Globális Vesecsere koncepció [23]. Az Európa Tanács [24] és az Európai Bizottság illetékes hatóságai [25] állásfoglalást adtak ki a Globális Vesecsere koncepcióról, amelyeket figyelembe kell venni egy új program feltételrendszerének kialakítása során.

Megbeszélés

Az európai programok eltérnek méretükben, feltételeikben és párosítási prioritásukban. Ezeket a jellegzetességeket elemezzük az alábbiakban.

- **Altruisztikus láncok:** Az altruisztikus donáció minden formáját törvényileg tiltják Franciaországban, Lengyelországban és Svájcban, nincs még szabályozva, ezért nem használják Szlovákiában és Portugáliában. Lehetséges az önkéntes donáció Belgiumban, de a vese a szabályozás szerint a várólistás betegekhez kerül allokálásra. Ausztriában van lehetőség altruisztikus láncokra, de még nem hajtottak ilyet végre. Rövid (2–3 hosszú) láncokban használták már Hollandiában, az Egyesült Királyságban és Spanyolországban, de ezeknek is jelentős a hatásuk, a transzplantációk több mint harmada ilyen módon valósult meg ebben a három vezető európai programban. Csehországban és Olaszországban már hosszabb (6 hosszú) láncokban is használták nem szimultán módon. Ennél is hosszabb vagy végtelen láncokat terveznek Csehországban, Spanyolországban és Olaszországban. Végül megjegyezzük, hogy Olaszországban már kadáver donorral is indítottak csereláncot.
- **Deszenzitizálás:** AB0-inkompatibilis beteg-donor párok esetén veseátültetés csak deszenzitizációs eljárás-

sal végezhető, amely a legtöbb nyugati országban rutinjelzésnek számít, illetve ezt az eljárást néhány központban HLA-inkompatibilis párok esetén is alkalmazzák, bár a statisztikák szerint rosszabb eredményekkel [26]. Ez a lehetőség AB0-inkompatibilis párok esetén alternatív eljárást jelent a vese-csereprogramokkal szemben, és éppen emiatt kevés a regisztrált beteg-donor pár a francia és az olasz programban. Több vezető programban, így a holland, az egyesült királyságbeli, a spanyol és a cseh programban a beteg-donor párokat arra kérik, hogy 2 párosító kör erejéig vegyenek részt a vese-csereprogramban, és csak akkor kezdjék el az AB0-deszenzitizációt, ha nem sikerült cserepartnert kapniuk a program keretében. Az AB0-inkompatibilitás beemelése a keresztdonációs rendszerbe javítja a megvalósítható átültetések esélyét, növeli a lehetséges donorok számát az immunizált recipiensek számára [27]. Végül fontos megjegyezni, hogy bizonyos erősen HLA-inkompatibilis párok esetében annak a lehetősége is felmerül, hogy a vese-csereprogramon belül olyan AB0-inkompatibilis donort kapjanak, akitől a deszenzitizációs eljárás után kaphatnak vesét. Ez szisztematikus opcióként szerepel a svéd és a svájci programban, a többi fejlett programban pedig *ad hoc* módon veszik figyelembe mint lehetőséget. Az AB0-inkompatibilis veseátültetés eredményeiről, az esetleges hátrányos kockázatokról az *Orvosi Hetilap* jelen lapszámában bővebben is írunk.

- **Kompatibilis párok:** Az AB0-inkompatibilis párokhoz hasonló helyzet, amikor kompatibilis párok is részt vesznek a vese-csereprogramban. Ez számukra egy jobb párosítás lehetőségét adja (HLA-egyezés vagy korkülönbség szempontjából), a program lehetőségeit pedig nagyban javítja, főként ha 0-s vagy a belépő kompatibilis pár donorja. Ausztria, Csehország, az Egyesült Királyság, Lengyelország, Olaszország, Svájc, Svédország mind lehetőséget ad a kompatibilis párok belépésére a csereprogramba.
- **A cserekörök hossza:** A megoldási feltételek részét képezi, hogy milyen hosszú csereköröket engedélyeznek a programban. Csehország az egyetlen, ahol szisztematikusán hajtanak végre nem szimultán cseréket, és ezért azok hosszát sem korlátozzák, és valóban, már 7-es kört is végrehajtottak (de természetesen a megoldásban igyekeznek rövidebb köröket választani). Egyelőre csak kettes cserét engedélyeznek Franciaországban és Svédországban, hármas cserét Ausztriában, Lengyelországban, az Egyesült Királyságban és Spanyolországban, négyes cserét Hollandiában. Elviekben nincs korlát Belgiumban, Olaszországban és Portugáliában, de egyelőre nem hajtottak végre háromnál hosszabb cserét.
- **Optimalizációs feltételek:** Az általában háromhavonta történő párosítások lehetséges megoldásai közül minden országban egy párosító algoritmus választja ki a döntéshozók szempontjai szerinti legjobb megoldást. Erről egy magyar nyelvű összefoglaló is olvasható

[28]. A legfontosabb szempont a megoldás mérete, vagyis hogy minél több beteg kapjon vesét. A további szempontok vagy prioritások alapon, vagy pontszámként szerepelnek az optimalizáció célfüggvényében. Logisztikai okokból a rövidebb cseréket részesítik előnyben a megoldásban, amelyek nagyobb eséllyel is kerülnek megvalósításra. A transzplantáció minőségének szempontjából a minél jobb HLA-egyezés és a minél kisebb korkülönbség jelenik meg általában. A jelentősen immunizált betegek prioritálása (előnyben részesítése), a vércsoportazonos donációk és a csereprogramban eltöltött várakozási idő figyelembevétele mind azt a célt szolgálják, hogy ne halmozódjanak fel a vese-csereprogramban a nehezen párosítható (tipikusan az immunizált vagy „0” vércsoportú) betegek. Ezek a betegek elhunytból származó donorveséhez is nehezebben jutnak, ezért sok országban különösen fontosnak tartják az előnyben részesítésüket. Végül, azokban a programokban (például Svédország), ahol az AB0-inkompatibilitás miatti deszenzitizáció is lehetőségként merül fel a cserék során, a transzplantációk számát igyekeznek minimalizálni. A pontos kritériumrendszerekről az ENCKEP COST Action első munkacsoportjának második, jelenleg szerkesztés alatt álló kézikönyve fog majd leírást adni.

- **Virtuális keresztpróba, újraoptimalizálás:** A betegek és donorok nagy száma miatt a futtatáskor először csak becsülni tudják az egyéni immunológiai adatok alapján, hogy egyes beteg-donor párok kompatibilisek-e egymással. Ezt a donor HLA-tipizálása és a beteg HLA-antitestjeinek meghatározása alapján végzik a laboratóriumban, mint fentebb ismertettük. Az eredményt úgynevezett virtuális keresztpróbagráfban tárolják, amelyben a csúcok a beteg-donor párokat jelölik, és egy él fut két csúc között, ha a megfelelő donor kompatibilisnek van becsülve a megfelelő beteggel. Az optimális párosítást ezen a gráfon végzik el először az algoritmusok. A kiválasztott legjobb megoldás csereköreiben lévő lehetséges transzplantációkra ezután laboratóriumi keresztpróba-vizsgálatot végeznek. Ha egy keresztpróba pozitív lesz, a cserekört nem lehet végrehajtani, de esetleg újra lehet alternatív megoldást keresni. Ennek a tesztelési és újraoptimalizálási eljárásnak többfajta megvalósítása lehet, és elsősorban attól függ, hogy milyen gyorsan tudják elvégezni a tesztek, amit pedig az befolyásol, hogy csak egy központi HLA-laboratóriumot használnak-e az országban. Hollandiában és Csehországban csak egy központi laboratórium van, ezért sok tesztelési kört végre tudnak hajtani és kijavítani a meghíúsuló köröket. Az Egyesült Királyságban csak egy tesztelésre van idejük, mert sok HLA-laborban végzik a laboratóriumi tesztelést, és ehhez a vérmintákat el kell juttatni, illetve a transzplantációk nagy száma miatt a határidők is szűkebbek. Emiatt magában az optimalizálási eljárásban olyan hármas köröket ($A \rightarrow B \rightarrow C \rightarrow A$) igyekeznek kiválasztani, amelyekben van beágyazott kettes

cserelhetőség ($A \leftrightarrow B$) is, és ha a harmadik pár (C) miatt hiúsulna meg a cserekor, akkor letesztelik a beágyazott kettes cserét, és ha lehetséges, azt hajtják végre. Spanyolországban szintén előnyben részesítik az ilyen típusú hármas köröket a megoldásban. A fentiekből látszik, hogy a vesecseriprogramok 'hozzáfejlésztése' az élődonoros veseátültetési programokhoz igényes orvosi és immunológiai többletmunkát, valamint professzionális kiválasztási algoritmust és logisztikát tesz szükségessé.

- A vesecseriprogramok nem minden jelentkező pár recipiense számára jelentenek garantált vesetranszplantációt, azonban a fejlett és jól működő rendszerekben a jelentkező párok akár 40–45%-ánál létrejöhet sikeres veseátültetés, az immunológiai és egyéb korlátozó tényezőket – mint a recipiens „0”-s vércsoportja, esetenként a vesék jelentősen különböző kora és nefrontómege –, továbbá esetleges pszichoszociális nehézségeket leszámítva is [14].

A magyar vesecseriprogram (HKEP) terve

Az eljárás hazai bevezetésének költsége relatíve alacsony lenne, potenciális gazdasági és társadalmi haszna viszont jelentős. Ennek eléréséhez széles körű összefogás és egyeztetés szükséges, amely révén megteremthető a tudományosan kidolgozott orvosi, technológiai és jogi háttér. Cél, hogy 2019 végéig felálljon egy országosan egységes program. Ennek elérésére a következő lépések szükségesek.

- *Eljárás kidolgozása:* Az általunk javasolt programban mind a négy hazai transzplantációs centrum részt vesz, az inkompatibilis beteg-donor párok regisztrációjának azonnali elindításával. Ahhoz, hogy ezt megtehessék, a régiójukban lévő nefrológiai-vesegondozó központokkal egyeztetnünk kell, hogy az ott jelentkező – de vércsoporti nem egyezés miatt – eddig nem is referált élődonor-párokat tájékoztassák, és vonják be a programba. Ennek a párbeszédnek alapvető szerepe van. Az eljárás részeként a kompatibilitási teszteket kezdetben minden potenciális beteg-donor párra javasoljuk elvégeztetni. Ezt később egy virtuális kompatibilitási teszt fogja felváltani, és csak a valós cserekre kiválasztott donor-beteg párokra végeztetjük el, az alábbi algoritmus segítségével, a meghatározott optimalitási kritériumok alapján. Betegenként több donor regisztrációja is legyen megengedett (melyek közül természetesen legfeljebb egy lesz felhasználva).
- *Optimalitási kritériumok:* A tudományos szakirodalom és az európai országok gyakorlata alapján a korszerű párosító algoritmus használatát javasoljuk. Ennek illusztrálására alkalmas az Egyesült Királyságban korábban bevezetett rendszer. Az alábbi séma ennek a hazai viszonyokra alkalmazható modelljét mutatja be. A prioritások, az egyes szempontok súlyozása változhat, a szakmai tapasztalatok függvényében. A szerzők az alábbi kezdeti rendszer használatát javasolják. Eb-

ben minden donor-beteg pár esetén maximum 100 pontú hasznossági mérőszám kerül bevezetésre, amely egyrészt a minőségi transzplantációt, másrészt a program hosszú távú sikerességét szolgálja.

- HLA-egyezés: 0–30 pont: [1DR-egyezés 10 pont, 2DR-egyezés 20 pont + 1A-egyezés 2 pont, 2A-egyezés 5 pont + 1B-egyezés 2 pont, 2B-egyezés 5 pont].
- Koregyezés: 0–20 pont: [20 – (beteg-donor különbsége években)].
- Betegérzékenységi: 0–20 pont [%-os érzékenységi*0,2].
- Vércsoport-azonosság: 0 v. 10 pont [10 pont, ha vércsoportazonos a beteg és a donor].
- Várakozási idő (az első év után bevezetve): 0–10 pont [a programban töltött hónapok száma, legfeljebb 10].

A leírtakat mindenképpen ki kell egészíteni azzal, hogy a fenti algoritmus az ENCKEP legutóbbi munkatétele (Matera, 2018) alapján már frissítésre szorul, elsősorban a Luminex-SAB-assay, valamint az új immunológiai ismeretek miatt.

A HLA-tipizálásban mind a 6 allélpár szükséges (ebben a legújabb a DP). Öt allélpár már az Eurotransplant rendszerében a kadáver donoros veseátültetések esetén is szükséges, a donor-recipient tipizálás során. A 6 allélmeghatározás implementációjára is hamarosan sor kerül ez ET rendszerében, amint az ETKAS ebben a kérdésben dönt. Külön kérdés az ismétlődő, de DSA-mentes idegen HLA antigének törlése a kalkulált PRA-ból, ami javítja a párosítási esélyeket. Ezeket egy modern rendszerből már nem lehet kihagyni. Mindezzel együtt a szerzők azt javasolják, hogy az előzőekben részletezett rendszert kezdje el alkalmazni a magyar transzplantációs közösség. A remélhetően emelkedő élődonoros vesecsereszáma később alkalmat ad az optimalizáció pontosítására és finomítására.

- *Informatikai rendszer:* Az integrált informatikai rendszer regisztrált donorok és betegek immunológiai adatai alapján megadja a lehetséges donációkat, ezek minőségét, illetve a párosítások alkalmával optimális megoldást számít a megadott kritériumok szerint.
- *A jogszabályi háttér megteremtése:* A jelenlegi hazai jogszabályi környezet az egyidejű, egyszerű, egykörös vesecserére ad lehetőséget. Amennyiben ezt az új HKEP-rendszer „kinövi”, a jogszabály módosítását lehet kezdeményezni, a megismert igények alapján. A jogszabály-módosítás mellett szól az is, hogy a jelenlegi nem teszi lehetővé a párok közötti anonimitást, amely nemzetközi etikai elvárás [29]. Kérdésként merül még fel, hogy mennyire fordulhat elő Magyarországon altruista donorok jelentkezése – amennyiben egy esetleges felmérés alapján igen, akkor ennek hazai etikai és jogi háttere szintén vizsgálendő.
- *Logisztika:* Javasolt egy, az OVSZ által működtetett és minden adatvédelmi előírásnak megfelelő, védett információs felület létrehozása, melyben az élődonor-

párok adatai az optimalizációs algoritmushoz feltöltésre kerülnek. Kézenfekvő, hogy az operatív orvos szakmai felügyeletét és ehhez kapcsolódóan a megvalósuló optimalizációk és cserék eredményeinek elemzését az Egészségügyi Szakmai Kollégium Transzplantációs Tagozati Tanácsa (ESZK TTT) végezze, az OVSZ adatai alapján. Az ESZK TTT számára egyébként is jogszabályban rögzített feladat a szakmai protokollok időszaki felülvizsgálata, az adatgyűjtés ellenőrzése, illetve véleményének rendszeres megküldése a szakirányú tagozat felé [30]. Így biztosított a szakmai értékelés, a megfelelő transzparencia, ugyanakkor a professzionális adatvédelem, valamint a tapasztalatok bővülése során szükséges változtatások is rugalmasabban kivitelezhetők. A tagozaton keresztül az Egészségügyért Felelős Államtitkárság is közvetlen tájékoztatást kaphat, ha erre szükség van.

Országosan egységes betegtájékoztató elkészítése és terjesztése indokolt, amelyet érdemes már a kezdetektől a szakma szélesebb körében egyeztetni, bevonva ebbe a négy veseátültető központ vezetőit, valamint a szervátültető centrumok felé referáló nefrológiai központokat is. Ennek elkészítését megkezdtük, szakmai vitáját a Magyar Transzplantációs Társaság XX. jubileumi konferenciáján (Debrecen, 2018. november 21–24.) szervezett, interaktív Nefrológiai Kerekasztal során tervezzük.

A párok számával arányosan háromhavonta javasolt az optimalizáció lefuttatása, majd a megadott eredmények alapján a párok értesítése. A cserék egyidejűek, és kezdetben csak kettős cserék. Amennyiben a kiválasztott kettős cserében szereplő beteg-donor párok különböző veseátültető centrumokban vannak regisztrálva, akkor a vesék utaztatása célszerű, figyelembe véve a hazai sajátosságokat (a beteg kötődése az orvoshoz). A legtöbb európai programban ez a bevett eljárás. Tekintettel a tervezhető időpontra és a jogszabályi háttérre (beültetésre váró szerv kiemelten szállítható), a várható CIT így is csak 4–6 óra lesz.

- **Finanszírozás:** Minden rendelkezésre álló nemzetközi adat alapján a KEP megteremtése a várható haszonhoz viszonyítva olcsó, fenntartása pedig a már meglévő keretekre támaszkodik (OVSZ, Transzplantációs Igazgatóság, Nemzeti Szervdonációs és Transzplantációs Regiszter, Immungenetikai Laboratórium, illetve szükség esetén donorszervszállítás). Az egészségnyereség mellett a veseátültetett betegek nem megvalósuló művesekezéseihez társuló állami kiadásai megteremtik a fedezetet [31]. Amennyiben ezzel kapcsolatban kétség merül fel, természetesen egészségügyi gazdasági hatékonyságvizsgálat is végezhető, a felsorolt résztvevők bármelyikének kezdeményezésére. Ebben az ESZK TTT tud segíteni, eddigi feladatköréből (immunadszorpciók kezelés hatáselemzése akut antitestmediált rejekció esetén) adódóan is.
- **Kommunikáció:** A párok közötti anonimitás elősegítéséhez, amely a nemzetközi gyakorlatban általános

kritérium, a kommunikáció kizárólag a veseátültetést végző egyetemi központok és az OVSZ által közösen kialakított dokumentációs anyaggal és felületeken történik. A potenciálisan érdekelt betegek és donorok elérése civil szervezetek bevonásával is lehetséges, a sikeres cserék bemutatása a médiában tájékoztató és ösztönző hatású lehet. A betegirányítás azonban, nemzetközi etikai normáknak megfelelően, kizárólagosan orvosszakmai kompetencia, civil szervezetek részéről nem megengedett, és a betegtájékoztatás is alapvetően orvosi feladat.

- **Nemzetközi kooperáció:** Egyeztetés illetékes hatóságokkal, nemzetközi társszervezetekkel, programokkal, elsősorban az ENCKEP COST Action keretében.
- **Tudományos elemzések:** Az optimális párosítás kiszámításának algoritmikus vizsgálata és megoldása; alternatív megoldások és optimalitási kritériumok szimulációs összevetése.
- **Távlati fejlesztési tervek:** Az európai programokban megfigyelhető továbblépési lehetőségek a következők: 1. hosszabb cserék engedélyezése; 2. altruisztikus donorok által indított donációs láncok végrehajtása; 3. kompatibilis párok bevonása a minőségi csere lehetősége miatt és az inkompatibilis párok segítésére; 4. AB0-inkompatibilis párok bevonásával, deszenzitizációs eljárás révén bővíteni a donációs lehetőségeket a csereprogramon belül.

Következtetések

A világ számos országában történnek *ad hoc* vesececserék, amelyeket idővel a legtöbb helyen szervezett központi programokra cserélték, hiszen a számos szervezési és logisztikai probléma ellenére így biztosítható a legjobb lehetőség a betegek számára a cserékre. Természetesen országunk mérete és az élődonoros transzplantáció alacsony intenzitása miatt a várható esetszám alacsonyabb lesz, mint a vezető példaként említhető holland, spanyol és egyesült királyságbeli programban, de számos hozzánk hasonló európai ország példája mutatja, hogy megéri az erőfeszítés. Az AB0-inkompatibilis transzplantációk lehetősége hazánkban is sok betegnek jelenthet majd alternatív gyógymódot a közeli jövőben. Azonban, az európai országok példáján okulva, ennek bevezetését a vesececserék előnyben részesítése és a deszenzitizálás lehetőségének a vesezsereprogramba történő integrálása mellett célszerű végrehajtani.

Anyagi támogatás: A közlemény az MTA Lendület Programja (LP2016-3/2017) és Kiválósági Együttműködési Programja (KEP-6/2017), illetve az NKFIH (OTKA, K129086) (Biró Péter) támogatásával készült.

Szerzői munkamegosztás: B. P.: Az ENCKEP ismertetése, nemzetközi adatok összegyűjtése, matematikai algoritmus, közleményírás. R. Á.: Nefrológiai szaktanácsadás,

irodalomgyűjtés, korrektúra. M. S.: Eurotransplant-adatok, irodalmi adatgyűjtés, közleményírás, korrektúra. I. L.: Irodalmi gyűjtés, szerkesztés. N. B.: Szakmapolitikai irányelvek, közleményírás, irodalmi gyűjtés, szerkesztés, HKEP-javaslat, revízió, korrektúra. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek egyéb érdekeltiségeik.

Irodalom

- [1] Perner F, Megyaszai S, Járny J, et al. Successful kidney transplantation in Hungary. [Sikerese veseátültetés Magyarországon.] *Orv Hetil.* 1974; 115: 2067–2068. [Hungarian]
- [2] Langer R. Milestone in Hungarian organ transplantation: joining Eurotransplant. [Mérőföldkő a magyar szervátültetési programban: csatlakozás az Eurotransplanthoz.] *Orv Hetil.* 2013; 154: 844–845. [Hungarian]
- [3] Nemes B, Fedor R, Kanyári Zs, et al. First outcomes, since being full member of Eurotransplant. A single center experience of cadaveric kidney transplantation. [Eredményeink a teljes jogú Eurotransplant-tagság óta. A Debreceni Vese-transzplantációs Központ tapasztalatai.] *Orv Hetil.* 2016; 157: 925–937. [Hungarian]
- [4] Cecka JM, Kucheryavaya AY, Reinsmoen NL, et al. Calculated PRA: initial results show benefits for sensitized patients and a reduction in positive crossmatches. *Am J Transplant.* 2011; 11: 719–724.
- [5] Keith DS, Vranic GM. Approach to the highly sensitized kidney transplant candidate. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016; 11: 684–693.
- [6] European Network for Collaboration on Kidney Exchange Programmes (ENCKEP). Available from: <http://www.enckep-cost.eu/> [accessed: September 26, 2018].
- [7] de Klerk M, Kal-van Gestel JA, Haase-Kromwijk BJ, et al. Living Donor Kidney Exchange Program. Eight years of outcomes of the Dutch Living Donor Kidney Exchange Program. *Clin Transpl.* 2011; 287–290.
- [8] de Klerk M, Van Der Deijl WM, Witvliet MD, et al., The optimal chain length for kidney paired exchanges: an analysis of the Dutch program. *Transpl Int.* 2010; 23: 1120–1125.
- [9] de Klerk M, Weimar W. Ingredients for a successful living donor kidney exchange program. *Transplantation* 2008; 86: 511–512.
- [10] de Klerk M, Witvliet MD, Haase-Kromwijk BJ, et al. A flexible national living donor kidney exchange program taking advantage of a central histocompatibility laboratory: the Dutch model. *Clin Transpl.* 2008; 69–73.
- [11] de Klerk M, Witvliet MD, Haase-Kromwijk BJ, et al. A highly efficient living donor kidney exchange program for both blood type and crossmatch incompatible donor-recipient combinations. *Transplantation* 2006; 82: 1616–1620.
- [12] de Klerk M, Keizer KM, Claas FH, et al. The Dutch national living donor kidney exchange program. *Am J Transpl.* 2005; 5: 2302–2305.
- [13] Johnson RJ, Allen JE, Fuggle SV, et al. Early experience of paired living kidney donation in the United Kingdom. *Transplantation* 2008; 86: 1672–1677.
- [14] Ferrari P, Weimar W, Johnson RJ, et al. Kidney paired donation: principles, protocols and programs. *Nephrol Dial Transpl.* 2015; 30: 1276–1285.
- [15] Manlove DF, O'Malley G. Paired and altruistic kidney donation in the UK: algorithms and experimentation. *ACM J Experimental Algorithmics* 2014; 19(2): art. 2.6.
- [16] Böhmig GA, Fidler S, Christiansen FT, et al. Transnational validation of the Australian algorithm for virtual crossmatch allocation in kidney paired donation. *Hum Immunol.* 2013; 74: 500–505.
- [17] Böhmig GA, Fronek J, Slavcev A, et al. Czech–Austrian kidney paired donation: first European cross-border living donor kidney exchange. *Transpl Int.* 2017; 30: 638–639.
- [18] Fronek J, Janousek L, Marada T, et al. 'Paired Kidney Exchange' program – is there potential for European cooperation? Single Czech institution experience with 26 paired transplants since 2011: Abstract#C1922. *Transplantation* 2014; 98: 614.
- [19] Hadaya K, Fehr T, Rüsi B, et al. Kidney paired donation: a plea for a Swiss National Programme. *Swiss Med Wkly.* 2015; 145: w14083.
- [20] Andersson T, Kratz J. Kidney exchange over the blood group barrier. Department of Economics, Lund University, 2016 (Working Papers, No. 2016: 11). Available from: www.swopec.hhs.se/lunewp/abs/lunewp2016_011.htm [accessed: September 26, 2018].
- [21] Glorie K, Haase-Kromwijk B, van de Klundert J, et al. Allocation and matching in kidney exchange programs. *Transpl Int.* 2014; 27: 333–343.
- [22] Ferrari P, Weimar W, Johnson RJ, et al. Kidney paired donation: principles, protocols and programs. *Nephrol Dial Transpl.* 2015; 30: 1276–1285.
- [23] Rees MA, Dunn TB, Kuhr CS, et al. Kidney exchange to overcome financial barriers to kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2017; 17: 782–790.
- [24] Organ transplantation: Committee warns against Global Kidney Exchange programme. Available from: <https://www.edqm.eu/en/news/organ-transplantation-committee-warns-against-global-kidney-exchange-programme> [accessed: September 26, 2018].
- [25] Statement on a proposed concept of global kidney exchange. Available from: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/blood_tissues_organ/docs/nca_statement_gke_adopted_en.pdf [accessed: September 26, 2018].
- [26] Orandi BJ, Luo X, Massie AB, et al. Survival benefit with kidney transplants from HLA-incompatible live donors. *N Engl J Med.* 2016; 374: 940–950.
- [27] Ferrari P, Hughes PD, Cohn SJ, et al. ABO-incompatible matching significantly enhances transplant rates in kidney paired donation. *Transplantation* 2013; 96: 821–826.
- [28] Biró P. The mathematics of kidney exchange programmes [Vese-szereprogramok matematikája.] *Alk Mat Lapok* 2017; 33: 1–10. [Hungarian]
- [29] Slaats D, Lennerling A, Pronk MC, et al. Donor and recipient perspectives on anonymity in kidney donation from live donors: a multicenter survey study. *Am J Kidney Dis.* 2018; 71: 52–64.
- [30] 12/2011. (III. 30.) NEFMI (Ministry of National Resources of Hungary) regulation on the operation of professional medical college. [12/2011. (III. 30.) NEFMI rendelet az egészségügyi szakmai kollégium működéséről. Available from: https://net.jogtar.hu/jr/gen/hjegy_doc.cgi?docid=a1100012.nem [accessed: September 26, 2018]. [Hungarian]
- [31] Kaló Z. Economic evaluation of renal replacement therapies and immunosuppressants of renal transplantation. Doctoral thesis. [A vese-pótló kezelések és a vesetranszplantáció immunszuppresszív terápiáinak gazdasági elemzése. Doktori értekezés.] Semmelweis Egyetem, Budapest, Gyógyszertudományok Doktori Iskola, 2006. Available from: http://phd.semmelweis.hu/mwp/phd_live/vedes/export/kalozoltan.d.pdf [accessed: September 26, 2018]. [Hungarian]

(Biró Péter,
Budapest, Tóth K. u. 4., 1097
e-mail: biro.peter@krtk.mta.hu)

A cikk a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk nem kereskedelmi célból bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek.