

מאת פרופ' אריה דורסט

ראש מחלקה כירורגית ב', הדסה, ופרופ' לכירורגיה בבית הספר לרפואה.

## השתלת איברים - תמונת מצב עולמית

ראשי פרקים:

- א. התנאים להשתלת איברים
- ב. רקע היסטורי
- ג. הסיכונים בהשתלת איברים
- ד. השתלת כליות וסחר באיברים
- ה. השתלת כבד
- ו. ציקלוספורין A והשתלות לב
- ז. השתלת ריאה
- ח. השתלת לבלב
- ט. השתלת מעיים
- י. תוחלת החיים עם התקוות לעתיד

### ב. רקע היסטורי

תולדותיהם של השתלת האיברים ארוכים יחסית. כבר בימי הביניים חשבו על אפשרות של השתלת איברים וישנן עדויות לכך גם בספרות, בעיקר בספרות הנוצרית (שם מדובר בנסיונות של קדושים שונים להחליף איברים). בציור מפורסם מן המאה ה-15 מתוארת החלפת רגלו של אדם שפשה בה נמק. אבל למעשה החלה השתלת איברים רק ב-1902, כאשר קרל, כירורג צרפתי שעבד בארצות הברית, הוכיח שניתן לחבר כלי דם. זה היה הבסיס הרציני הראשון להשתלות איברים.

ב-1936 ניסה לראשונה כירורג רוסי, וורונוי, לשתול כליה באדם שעמד למות מאי ספיקה. השתלת הכליה החזיקה מעמד כשלושים ושש שעות עד שהחולה נפטר. אז טרם הוכר נושא הדחיה, כמו גם נושאים אחרים עליהם אנחנו יודעים היום. חשוב לציין את פריצת הדרך של סיר פיטר מידבר, שעמד לראשונה על תהליך דחיית האיברים (Rejection phenomenon, first and second set) מה שדחף את הלימוד וההבנה של נושא דחיית האיברים.

ראשית, אני מבקש להודות על ההזמנה להרצות כאן. השתדלתי להכין את החומר בצורה מובנת ופשוטה יחסית לכל הנוכחים, בהיותי ער לכך שהדברים מיועדים לאנשים ממקצועות שונים ומהתמחויות שונות של הרפואה.

### א. התנאים להשתלת איברים

מהם התנאים לביצוע השתלת איברים? ראשית, צריכה להיות אפשרות כירורגית לחבר אבר שלם ולהעביר אותו מגוף של אדם אחד לגוף אחר בשלמותו. שנית, הדבר החשוב ביותר בכל הנושא (והקשה ביותר עד היום) הוא למנוע את דחיית האבר המושתל בידי הגוף המקבל. שלישית, ולא פחות חשוב, הוא להשיג את האבר המתאים - מתורם חי או מתורם מת - במצב שניתן יהיה לשתול אותו. ואני מדגיש, "במצב שניתן יהיה לשתול אותו" מה שקשור קשר אמיץ עם הדיונים בנושאים האתיים. זאת, כיוון שמסיבות שונות מתקבלים לא פעם אברים שאינם ראויים להשתלה - דבר הגורם נזק לחולה בו נשתל האבר.

ראוי לשים לב לכך, שישנם שני סוגים של אברים שמקובל לשתול. האחד, אברים שאין להם מערכת תמיכה כגון: כבד או לב, אשר במקרה של כישלון נדרשת השתלה חוזרת מיידית. זאת בעיה קשה מאוד, כי אין "דיאליזה" לכבד ולב - ומי שעבר השתלת לב או כבד והמערכת (הלב או הכבד) אינה פועלת, זקוק מיד לשתל חדש הואיל ובהיעדר אפשרות תמיכה הוא ימות. מכאן: שבכל השתלה מהסוג הזה יש לתכנן מהיכן יילקח מיד לב או כבד נוסף להשתלה חוזרת. בסוג השני של אברים, כגון כליות, ההשתלה קלה יותר - כי מי שדוחה את הכליה המושתלת יכול תמיד לחזור לדיאליזה.

בעיה נוספת בהשתלת אברים היא עניין הזיהומים הקשים הפוקדים את החולים המקבלים טיפול אימונוסופרסיבי. הדבר החשוב ביותר היום, נושא שאנחנו מתלבטים בו כל הזמן, הוא שאלת הבחירה של אברים שיהיו מתאימים ושלא יינקו אגב הוצאתם מגופו של התורם. ישנם מקרים של זיהום קשה לאחר השתלה, דבר שמתגלה בעיקר אצל חולים המקבלים טיפול אימונוסופרסיבי. הזיהום עלול לקרות דווקא בחולים שמושתלים בהם אברים פגומים, והכירורגים והרופאים המטפלים מנסים - באמצעות טיפול אמונוסופרסיבי חזק - לדכא את הדחייה ולהשתלט על הבעיה של האבר החולה.

אלו איברים שותלים היום? באופן קליני שותלים כבר הרבה שנים: כליות, מאז 1962, כבד מאז 1963, לב וריאות מ-1968, ובשנים האחרונות גם לבלב ומעיים. לא הזכרתי כאן את השתלת העור או הקרנית הואיל ואלה השתלות שאינן דורשות חיבור של כלי דם.

#### ד. השתלת כליות וסחר באיברים

אתחיל בהשתלת כליה, המושתלת כיום באופן שגרתי בכמעט כל העולם - במערב ובמזרח - אף כי המידע השלם יותר הוא על העולם המערבי. המקור לכליה יכול להיות

ב- 1951 תאר לראשונה כירורג צרפתי, Küss, את המקום בו שותלים את הכליה במפשעה, וב- 1954 שתל לראשונה דיוויד יום (בבוסטון) כליה בתאומים זהים - בכך התגבר על בעיית של הדחייה - והכליות האלה אכן תפקדו. בשנת 1955 העביר אותו דיוויד יום כליות מאדם לחברו וביצע תשע השתלות כליה, שהחזיקו מעמד מספר חודשים. כבר אז השתמשו בסטרואידים, אבל נגרמו הרבה זיהומים: הכליות נידחו ורוב החולים מתו. באותה עת הצהיר יום, שהשתלת כליות נמצאת עדיין בשלב התחלתי ותמך בדעה שהסטרואידים אינם מסייעים להשתלת כליה.

ב- 1959 ביצע המבורג'ה, מבית החולים קייר בפריז, הקרנה (total body radiation) בחולים כדי למנוע את הדחייה. ואמנם, לאחר ששתל כליות, והחזיק את החולים בבידוד מלא, הן פעלו מצויין. כאשר הוציא את החולים מן הבידוד הם נדבקו בזיהום.

המעבר להשתלה קלינית בפועל התרחש ב- 1962 כאשר תום סטרול התחיל בהשתלת אברים בעזרת שימוש בחומרים אימונוסופרסיביים - בשיטה דומה למדי לזו שמתבצעת היום. ב- '66 הוכרה מערכת ה-HLA העוזרת בקביעת ההתאמה של האיברים, וב- 1980 נכבש קטע נוסף בדרך: בעיקבות מחקר של שוויצרי בשם בורל (מטעם חברת סנדוס), נתגלה חומר אימונוסופרסיבי נוסף המונע דחיה - הלא הוא הציקלוספורין A, הנמצא בשימוש נרחב עד היום.

#### ג. הסיכונים בהשתלת איברים

מה הם הסיכונים הקשורים בהשתלות איברים? ראשית, ייתכן כשל טכני בחיבור של האבר עצמו, בין אם בעיות של סתימת עורקים או ורידים ובין אם בעיות של חבור השפכן לכיס השתן, קיימות בעיות הקשורות בטכניקה של הכירורגיה מחד, ובעיות הקשורות בדחיית האבר המושתל - מאידך.

האספקה הולך וגדל - מה שגורם לדברים שונים שאינם אתיים לחלוטין.

לאחר ההשתלה ניתן לבצע אנגיוגרפיה ולראות בבירור את העורק של הרגל בצד אחד ואת העורק של הכליה בשני. העורק של הכליה מחובר לעורק של הרגל, וניתן לראות באנגיוגרפיה יפה מאוד את הכליה עם הענפים השונים של העורק שמספקים אותה.

כליה אשר הוצאה מן הגופה מאוחזר מדי לאחר המות יכולה לההרס ולא תתפקד לאחר השתלה.

#### ה. השתלת כבד

אעבור להשתלת כבד. הראשונה נעשתה ב-1963, בידי פרופ' תום סטרסזל, בדנוור קולורדו. מאז המשיך לשתול כבדים והיה מהבודדים בעולם שעשו זאת, במקביל לעוד שנים או שלושה מנתחים (אחד בדרום אפריקה וכן פרופ' קילנה בקמברידג'). היו בעיות רבות שנפתרו עם התקדמות הטכניקה הניתוחית. בניתוח כבד ישנם כלי דם רבים שיש לחברם בהם גם דרכי מרה. היו בעיות הקשורות בגודל האבר, בעיקר כששותלים אבר של מבוגר לילד - וצריך התאמה של גדלים כי, כאמור, הכבד הוא אבר גדול.

אם ישנה דחייה סופית של האבר, שלא ניתן להתגבר עליה בטיפול אימונוסופרסיבי (טיפול דוחה דחייה) חייבים לשתול מיד אבר חדש - וצריך לפנות לשם כך לכל מקום אפשרי, שכן בלי האבר ימות החולה.

בשל המחסור באברים מתורמים מתים, מנסים להשתמש היום בתורם חי - קרוב משפחה - ולקחת חלק מהכבד שלו, בעיקר מהורים לילדים. לגבי תורמים מתים משתמשים כבר בשיטה של חלוקת הכבד לשנים, כדי להשתמש בכבד אחד לשני חולים - אף שזה מסובך הרבה יותר ומסכן קצת את המקבלים.

השתלת כבד מתנהלת עדיין רק במרכזים רפואיים גדולים, שלא כהשתלת

מתורם חי שהינו קרוב משפחה, מתורם חי שאינו קרוב משפחה, או מתורם מת.

אני מבקש להתייחס למקרה השני, לתורם חי שאינו קרוב משפחה מדובר פה באדם, שמבחינת התוצאות של ההשתלה - הוא דומה לתורם מת, מפני שאין קירבת משפחה לנתרם. בגלל מחסור עצום באברים, מתנהל כיום בעולם סחר באברים - וידוע שהיום אפשר לקנות כליות מתורמים חיים שאינם קרובי משפחה. בהודו, למשל, קיים מסחר ער בנושא של השתלות איברים. מכל העולם נוסעים להודו לקנות כליות ואף עוברים שם השתלות. השתלות בסחר איברים נערכות גם במצרים.

מדרום אמריקה מגיעות שמועות מבוססות, סיפורים על חטיפת ילדים - בעיקר ילדי עניים שמסתובבים בשכונות העוני, המועברים כביכול לחוות לטיפול ולתמיכה. ילדים אלה נעלמים בדרך, וישנה טענה שמוציאים להם את האברים הנמכרים לאנשים שמשלמים כסף תמורתם. נוכח מסחר זה באברים ברחבי העולם אנחנו מקפידים כאן מאוד מאוד לא להגיע למצב הזה. אבל כן מגיעים אלינו חולים תושבי הארץ שעברו השתלת אברים, בהודו, בעיקר כליות, וחוזרים אלינו לקבל את טיפול ההמשך, לאחר ההשתלה.

בדיקת תוצאות השתלת הכליה מראות 90% הצלחה בשנה הראשונה אם המדובר בכליה מתורם חי קרוב משפחה ו-70% הצלחה בשנה ראשונה מתורם מת. היום מבוצעות בארץ כמאה השתלות לשנה, כאשר הביקוש הוא כמאתיים וחמישים. יש לציין, שבשנים אחרונות - כשבוחנים את עקומת הביקוש של אברים - רואים שהיא הולכת ועולה כל הזמן. זאת, בעוד שהעקומה של היצע האברים נשארת קבועה - שכן מקור האיברים אינו משתנה בהרבה. כאמור, עקומת הביקוש לאברים הולכת ועולה, אקספוננציאלית, וכך הפער בין הצרכים לבין

גורמים שונים בתוך רקמת הריאה ולכן גם שיעור הכישלון גבוה הרבה. רק מספר בודד של מרכזים רפואיים בעולם עוסק בנושא הזה. בתחילה היה מקובל לשתול את הלב ואת הריאה כחטיבה אחת, אבל היום ידוע על נסיון טוב בהשתלת ריאה בודדת.

#### ח. השתלת לבלב

גם השתלת לבלב הולכת ונעשית נפוצה יותר ויותר. ההוריה להשתלת לבלב היא סכרת קשה - בעיקר סכרת נעורים הפוגעת בכליות. לכן עובר חלק מהמושתלים השתלת כליה ולבלב. המקור הוא תורם מת או תורם חי קרוב משפחה. באוניברסיטת מינסוטה נעשו נסיונות, ויש להם סדרה יפה של השתלות לבלב מקרוב משפחה חי, התורם חלק מהלבלב שלו לנצרך.

ישנן עדיין בעיות טכניות די קשות בחיבורו החלק המפריש של לבלב לגוף המושתל. השתל של הלב מתחבר לכיס השתן אליו הוא מפריש את המיצים.

בשנות ה-80 חל מהפך בהשתלות הלב כביתר האברים, ומספר ההשתלות הלך ועלה אקספוננציאלית - ובמקביל עלתה גם ההישארות בחיים של המושתל. יש לזקוף זאת לא רק להכנסתו לשימוש של הציקלוספורין, אלא גם לעליות המיומנות של המנתחים. עם ריבוי ההשתלות עולה הנסיון בהשתלת הלב והלך ועימו הולכות התוצאות ומשתפרות.

#### ט. השתלת מעיים

השתלת מעיים חשובה גם היא. ישנם חולים רבים אצלם מפסיקים המעיים לתפקד מחמת חסימת עורקים או נוק אחר. חולים אלה חיים על הזנה מלאכותית תמידית, ואנחנו מחפשים דרך לשתול להם מעיים. השתלה זו עדיין מאוד מסובכת, אינה נותנת תוצאות טובות די הצורך, וישנם רק מרכזים רפואיים ספורים שעוסקים בנושא. ניתן לומר שנושא זה עדיין נמצא בשלב ניסויי.

כליה - שהיא הרבה יותר פשוטה ומתבצעת באופן יומי ברוב בתי חולים, גם קטנים.

#### ו. ציקלוספורין A והשתלות לב

עכשיו לנושא חדש, נושא הציקלוספורין A. עד ל-1980 היו השתלות, בעיקר השתלות כליה, עניין מקובל. אבל להשתלת לב, כבד, לבלב ואברים אחרים לא הייתה הצלחה רבה כל כך. נקודת המפנה חלה כאשר תואר הציקלוספורין A, חומר פוטנטי יותר מבחינה אימונוסופרסיבית, שנכנס לשימוש במהלך 81-1980. מאז חלה תמורה עצומה בהשתלת אברים וגם העקומה של השתלות הלב, הכבד, הפנקריאס ועוד, נעשתה עקומה אקספוננציאלית.

בהשתלות לב הוחל ב-1968. הראשונה היתה בדרום אפריקה, בידי כריסטיאן ברנרד - אם כי יש הטוענים שבעצם הוכנה לו הדרך לכך, בעבודת מעבדה של ד"ר קנטרוביץ בקליפורניה. בכל אופן, מאז ניסו זאת רבים, אך בשל השיעור הגבוה של כשלונות פעילות זו כמעט הופסקה. רק במספר מועט של מקומות המשיכו לנסות לשתול לב. זאת, כאמור, עד אשר בראשית שנות ה-80 נכנס הציקלוספורין לשימוש ומאז החלה השתלה "שגרתית" של לבבות, המבוצעת היום במרכזים רבים.

כאמור לעיל, הבעיה עם הלב היא שכאשר שותלים אחד ומתגלית דחייה - מנסים להשתלט על כך בחומרים אימונוסופרסיביים, וכאשר אין מצליחים, יש לבצע מיד השתלת לב חוזרת.

היוותרות בחיים שנה לאחר השתלת לב מגיעה היום ל- 50%-60%.

#### ז. השתלת ריאה

הצורך בהשתלת ריאה מתעורר בשל אי ספיקת ריאה כרונית. מספר החולים הנוקמים לכך הולך ורב. כאן ההשתלה מסובכת יותר, בשל היות הריאה רגישה מאוד מחמת

## י. תוחלת החיים עם התקוות לעתיד

בנושא תוחלת החיים, בתום שנה וחמש שנים ממועד ההשתלה, ניתן לראות את התוצאות הטובות ביותר בהשתלת כליות מתרומת קרוב משפחה בחיים; התוצאות מצויינות גם אחרי חמש שנים. גם בהשתלות כליה קדבריות (מתורם מת) - התוצאות מצויינות אחרי שנה, וגם אחרי חמש שנים השיעור גבוה מ- 75%. גם בהשתלות כבד יש היום תוצאות מצויינות. חמש שנים אחרי השתלת כבד, תוחלת החיים של החולה, זהה לתוחלת החיים של השתל, פרט למקרים בודדים שעוברים השתלות חוזרות. התוצאות טובות והן מעל ל- 50%.

בהשתלות לב התוצאות טובות אף יותר. גם בהשתלות של לב וריאה חל שיפור רב בשנים האחרונות, אף כי לגבי חמש שנים התוצאות אינן כה טובות כבשנה הראשונה. פה התוצאות מתייחסות לשתלים עצמם ולא לחולים, דהיינו - כמה מהשתלים מתפקדים אחרי שנה ואחרי חמש שנים. בסך הכל נראה שהתוצאות מצויינות, מה שמאותת תחזית חיובית לגבי ההשתלות בעתיד.

אחד הדברים הדרושים להמשך קידום ההשתלות הוא שיפור המאבק בדחיית השתל באמצעות חומר אימונוסופרסיבי. כל הזמן מחפשים חומרים חדשים, ושורה ארוכה של חומרים נמצאת במחקר המנסה לבדוק

אותם. ה- 506FK, RS61443, רפרמיצין אותם. ה- RS61443, FK506, רפרמיצין וציטוקסן, כל אלה נבדקים היום מבחינת הרעליות שלהם כדי להשתמש בהם בהשתלה ולשפר את התוצאות.

מה שחשוב, כמובן, הוא קידום גיוס האברים מתורמים מתים. נושא זה עדיין צולע והססני מאוד, בעיקר בארץ. אבל גם בעולם הרחב בארצות רבות עדיין קיימות בעיות בנושא.

כיוון נוסף לקידום ההשתלות הוא לגייס שתלים מחיות, "זינוגרפט". נעשו נסיונות כאלה בידי פרופ' סטרול והדבר נכון גם לגבי לב. אולם נסיונות אלה טרם הצליחו, אף כי ישנם התולים תקוות רבות בסוג זה של פתרון - לפחות לחלק מהבעיות.

היום מנסים להשתמש באופן מוגבר באברים מתורמים חיים, בכליות, כבד, לבלב ומעי דק: לקחת אותם מתורמים חיים, קרובי משפחה שמוכנים לתרום חלק מאברי גופם ולהעביר אותם ליקיריהם, בעיקר הורים לילדים או אח לאח.

ניסיתי לסכם את המצב הנוכחי של השתלות איברים. אנחנו מקווים שבעתיד, עם הפיתוח של חומרים אימונוסופרסיביים חדשים - ועם עידוד תרומת אברים - נוכל לקדם נושא זה.