

EGYETEMI DOKTORI (PHD) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**A VESETRANSZPLANTÁCIÓ PROGNÓZISÁNAK KLINIKAI  
EPIDEMIOLÓGIAI VIZSGÁLATA**

Dr. P. Szabó Réka

Témavezetők: Prof. dr. Vokó Zoltán,

Prof. dr. Balla József



DEBRECENI EGYETEM

EGÉSZSÉGTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

DEBRECEN, 2018

## **A vesetranszplantáció prognózisának klinikai epidemiológiai vizsgálata**

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében  
az Egészségtudományok tudományágban\*

**Írta: dr. P. Szabó Réka** általános orvos

Készült a Debreceni Egyetem Egészségtudományok Doktori Iskolája  
(Megelőző Orvostan és Népegészségtan programja) keretében

**Témavezető: Prof. Dr. Vokó Zoltán**, az MTA doktora  
**Prof. Dr. Balla József**, az MTA doktora

### **A doktori szigorlati bizottság:**

elnök: Prof. Dr. Ádány Róza, az MTA doktora

tagok: Dr. Fialat Szilvia, PhD

Prof. Dr. Wittmann István, az MTA doktora

**A doktori szigorlat időpontja és helyszíne:** 2018.12.21., 11 óra, Debreceni Egyetem, NK,  
Megelőző Orvostani Intézet, II. emeleti tárgyalója.

**Az értekezés bírálói:** Dr. Papp Mária, PhD

Dr. Rempert Ádám, PhD

### **A bírálóbizottság:**

elnök: Prof. Dr. Ádány Róza, az MTA doktora

tagok: Dr. Fialat Szilvia, PhD

Dr. Papp Mária, PhD

Dr. Rempert Ádám, PhD

Prof. dr. Wittmann István, az MTA doktora

**Az értekezés védésének időpontja és helyszíne:** 2018.12.21., 13 óra, Debreceni Egyetem,  
ÁOK, Belgyógyászati Intézet A épületének tantermében.

## **1. Bevezetés**

### ***1.1. A veseátültetés hosszútávú eredményei, kockázatbecslő modellek helye a gyakorlatban***

Az elmúlt évek nagy epidemiológiai vizsgálatai egyértelműen igazolták, hogy az idült vesebetegség világszerte igen jelentős népegészségügyi problémává vált, amely a fejlett országokban a népesség 10-14%-át érinti és jelentős költségkihatással jár. A betegek több mint felében a glomerulus filtrációs ráta (GFR) 60 ml/perc alatti, de alig 1-2%-uk tartozik a legsúlyosabb, végstádiumú veseelégtelen csoportba. Ennek oka a jelentősen felgyorsult ateroszklerózis, mely miatt a betegek többsége meghal, mielőtt még a vesepótló kezelés indulhatna. A krónikus vesebetegség 5. stádiumában a dialízisre kerülő betegek halálozása a legmagasabb, amin belül elsősorban a súlyos kardiovaszkuláris morbiditás következtében bekövetkezett halálozás a domináns. A veseátültetés rövidtávú eredményei javultak az elmúlt két évtizedben, az egyéves túlélés meghaladja a 80 %-ot, az 5-éves 77%-os, a 10 éves graft túlélés 56 % Európában. A veseátültetés eredményességét a betegek transzplantáció utáni túlélése, az elért életminőség jellemzi, transzplantáció specifikus paraméter a vese-graft túlélés. Rao és munkacsoportja megállapította, hogy a hetven év felettek relatív halálozási kockázata a transzplantáció 125-ik napján egyforma a várólistán lévő dializált betegekével, ugyanakkor a kumulatív túlélés a transzplantációt követő 4. évben 66 %, míg a dialízisben maradtak esetén 51%. Heldal és társai a hetven évnél idősebb betegek esetében, 2000 utáni átültetetteknél, az 5 éves túlélés 66 % volt, míg a várólistásoknál ez csak 33%. Minden korcsoportban az élődonorból végzett

transzplantációtól várható a legtöbb életévnyereség. Az 55 év alatti betegek életév nyeresége SCD (standard criteria donor) esetén jóval több, még hosszú dialízis idő után is. Molnár és munkatársai létrehoztak egy prognosztikus indexet, melynek értelmében a klinikai kiválasztási algoritmusban az expanded criteria donor veséhez (ECD) a magas kockázatú recipiens kiválasztását célszerű elkerülni, ennek a becsléséhez a [www.Txscores.org](http://www.Txscores.org) segítséget nyújthat. A COMMIT (Consensus on Managing Modifiable Risk in Transplantation) irányelv értelmében a vesetranszplantáció rövidtávú kimenetele sokat javult az elmúlt két évtizedben, ellenben a hosszútávú túlélés nem követi ezt a trendet. Kaboré és munkatársai nemrégiben publikáltak egy szisztematikus szemlét, amelyben 2005-2015 közötti időszak közleményeit tekintették át, amelyek a transzplantált vese graft kimenetelét becsülő modelleket foglalják össze. A különböző modellekben a graft elégtelenség definíciója változatos volt, sok prediktort vizsgáltak: szérum kreatinint, eGFR-t, proteinuriát, akut rejekciót, akut tubularis nekrozist, karotisz pulzus hullám terjedési sebességet, az alkalmazott immunosuppressziót. A legtöbb modell a diszkriminatív képességet receiver operating characteristics (ROC) elemzés használatával jellemezték.

### ***1.2. A graftelégtelenség miatt dialízisbe visszakerült transzplantált betegek***

A graft vese krónikus károsodása miatt dialízisre visszatérő betegek száma emelkedik. A vesepótló kezelés indításának az ötödik leggyakoribb oka a graft elvesztése (DAGF: dialysis after graft loss), éppen ezért fontos a klinikai gyakorlatban e betegcsoport kezelése. Hiányoznak az egységes irányelvek a

vesepótló kezelés indításának optimális idejéről, a modalitás típusáról, az immunosuppresszív terápia leépítési sémájáról, a transzplantált vese eltávolításáról, a további transzplantációról. A vesepótló kezelés indításának optimális ideje sem megoldott. Molnár és munkacsoportja tanulmánya alapján a dialízis korai elkezdése nem járt előnnyel a rosszabb állapotú betegeknél és a fiatal korosztályban, ugyanakkor nőknél a halálozás kockázatának növekedésével járt. A dialízis modalitásban a peritoneális versus hemodialízis túlélésben nem volt különbség korai (< 2év) és késői (>2év) halálozás szerinti alcsoport analízisben sem. A graft vesztes miatt dialízisbe visszakerülő betegcsoportot az alábbiak jellemzik: 1. a túlélési adatok és az életminőségük rosszabb, mint a nem transzplantált incidens CKD várólistás betegeké 2. nincs egyértelmű támpont a dialízis optimális kezdésére 3. a túlélés egyforma a hemodialízisben és a peritoneális dialízisben. A graftektómia klasszikus indikációi a következők akut szövődmény esetén a. artéria/véna trombózis b. terápia rezisztens akut rejeckció c. graft ruptúra d. biopszia vérzéses szövődményei e. akut szeptikus szövődmény f. primeren nem működő graft g. graft malignoma. Krónikus graft elégtelenség esetén a. immunosuppresszió csökkentésre graft duzzadása fájdalommal b. hematuria c. szubfebrilitás, láz d. eritropoietin rezisztens anémia, malnutríciós-inflamációs szindróma. e. késői szeptikus szövődmény f. recidív vesebetegség g.3. vese Tx előkészítése. Korai (1év) vese-graft elégtelenség esetén a graftektómia a halálozás kockázatát növelte, míg a késői (> 1év) vese-graft elégtelenség esetén a graftektómiában részesített betegek halálozási és szepszis kockázata alacsonyabb volt. A graftektómiában részesített betegeknél az immunizáltság foka megnőtt (anti-HLA PRA), ami csökkentheti a retranszplantáció esélyét. Ayus és munkatársai

megállapították, hogy a graftektomia mind a korai (1 nap > <1 év) mind a késői DAGL esetén a halálozás alacsonyabb kockázatával járt. A késői graft túlélést részben a beteg halála részben a krónikus allograft diszfunkcióhoz vezető állapotok határozzák meg.

### ***1.3. A vesetranszplantációs várólista kardiovaszkuláris kivizsgálása***

Számos tanulmány ismert a nagy rizikójú betegek kardiovaszkuláris szűréséről, de ezekben alulreprezentáltak a dializált és transzplantált betegek. Az irányelvek nem egységesek a kardiovaszkuláris rizikó felmérésére sem. A betegek rizikó besorolása magas, közepes, alacsony csoportokba segítheti a mindennapi munkát, az optimális gyógyszeres kezelést. A Courage tanulmányban az intervenciót követő és az optimális gyógyszeres kezelés mellett jelentkező anginák számát hasonlították össze. A 40-nél magasabb GFR értéknél ez igen jó eredményt adott. A tünetmentes, krónikus vesekárosodott betegek körében gyakoribb a koronária betegség előfordulása, 37-53 %-ukban legalább egy koszorús érben 50%-osnál nagyobb szűkület fordul elő. A randomizált, kontrollált tanulmányokban a végstadiumú vesebetegek alulreprezentáltak, az ajánlásoknak megfelelő kardioprotektív gyógyszereket a kedvezőtlen mellékhatás profil (vérzéses szövödmények, kalcifilaxis) miatt szuboptimális dózisban kapják. A Magyar Kardiológus Társaság és a Magyar Transzplantációs Társaság irányelve különbözik a koszorúbetegség kivizsgálását illetően. Munkánk során a 2014-es Amerikai

Kardiológus Társaság irányelvét és az Európai Kardiológiai Társaság nem szívűműtétekre vonatkozó irányelvét alkalmaztuk a várólistára kerüléskor.

## **2. Célkitűzések**

1. Kutatási törekvésem a DE OEC-en transzplantált betegek túlélésének és az azt befolyásoló tényezőknek a megismerése volt.

2. Elsőként a DE OEC Transzplantációs Központjában 1991-2004.09.15. között átültetett betegek csoportján hitelesítettem egy meglévő spanyol prognosztikus függvényt, melynek segítségével meg tudjuk becsülni a veseátültetés kockázatát az egyes prediktorok összesített hatása alapján. Vizsgáltuk a függvény kalibrációs és diszkriminatív képességét.

3. Elemeztük a transzplantált vese krónikus károsodása miatt graftelégtelen, dialízisbe visszakerült betegek túlélését, összevetve a transzplantációra nem került hemodializáltakéval.

4. A graftektómia további transzplantációra kifejtett hatását is elemeztük, mert az eddigi irodalmi adatok alapján nem adható egyértelmű válasz arra, hogy a tervezett graftektómia előnyös-e vagy sem, ugyanis a retranszplantációra váróknál inkább immunizáló hatású, fokozott immunológiai rizikót jelentve, míg a retranszplantációra alkalmatlanoknál pedig túlélési előnyt jelenthet.

5. A várólistás és a transzplantált betegek kardiovaszkuláris kivizsgálási menedzsmentjének ismertetése.

## **3. Betegek, módszerek**

### ***3.1. A spanyol prognosztikus függvény hitelesítése***

A betegek adatait kórlapokból gyűjtöttem ki (n=501). A hitelesíteni kívánt prognosztikus függvény prediktorai a következők voltak: életkor, szérum kreatinin szint (kórházból történő elbocsátáskori érték), dialízisen eltöltött idő, vaszkuláris kalcifikáció, cukorbetegség transzplantáció előtt, kardiovaszkuláris betegség a transzplantáció előtt, bal kamra hipertrófia, akut tubuláris nekrozis (szöveti diagnózis, dialízis igény a transzplantációt követő 2-3 hétben és szöveti lelet pozitivitása esetén, az irodalom a nevezéktanban delayed graft function-ra tért át). A prediktorok definíciói az alábbiak voltak: bal kamra hipertófia: ehokardiográfiás lelet vagy EKG kritériumok alapján; hipertónia: 140/90 Hgmm-t meghaladó vérnyomás; vaszkuláris kalcifikáció: aorto iliakalis régióban rtg-n leírt meszesedés; kardiovaszkuláris megbetegedés: dokumentált iszkémiás szívbetegség (AMI: enzimemelkedés, koronarográfia, koronária bypass műtét), TIA (transziens iszkémiás attack), stroke; perifériás artériás betegség: dokumentált revaszkularizáció, amputáció. A betegek követéséhez szükséges adatokat a Borsod-Abaúj-Zemplén, Szabolcs-Szatmár-Bereg és a Hajdú-Bihar- megyei dializáló állomásokról, valamint a háziorvosokról kaptuk meg. 501 beteg kórlapjait átnézve a végleges adatbázisban 340 beteg esetében állt rendelkezésre az összes adat, beleértve a prediktorokat és a követési időt. 161 betegnél nem állt rendelkezésre komplett adatsor.

### ***3.2. A graft elégtelenség következtében dialízisbe visszakerült transzplantált betegek vizsgálatába***



180 beteget vontunk be, akik a DE OEC Extrakorporális Szervpótló Centrumában 2000-2005 között kerültek krónikus hemodialízis programba (123 beteg natív hemodializált, illetve 57 HD-be visszakérülő kadaver transzplantált (re-HD csoport)). A transzplantációkat a DE OEC Transzplantációs Centrumában 1991-2002 között végezték. A re-HD csoport betegeit az észak-kelet-magyarországi régió műveseállomásai gondozták (Borsod-Abaúj-Zemplén, Szabolcs-Szatmár-Bereg és Hajdú-Bihar megye). A betegeket 2010.december 15-ig követtük. Az eltávolított graftok szövettani leleteit retorpsektíven elemeztük. Az aktuális, jelenleg érvényes Banff-klasszifikációt adatok hiányában nem tudtuk alkalmazni.

### ***3.3. A várólistás és a transzplantált betegeink kardiovaszkuláris kivizsgálási menedzsmentje***

A transzplantációs listára kerülő betegek kardiovaszkuláris szűrését rizikó csoportoknak megfelelően végeztük el az Európai és Amerikai Kardiológus Társaság ajánlása szerint. Célunk az volt, hogy kiemeljük a nagyobb kockázatú betegeket a transzplantáció előtt, akik intervenciót igényelnek.

### ***3.4. A vizsgálatokban alkalmazott statisztikai módszerek***

A statisztikai elemzéseket STATA programcsomag segítségével végeztük. A folytonos változók összehasonlítása kétmintás t-ptóbával történt, a kategorikus változók esetén  $\chi^2$ -próbát alkalmaztunk. Az eredményeket  $p < 0,05$  értéktől tekintettük statisztikailag szignifikánsnak. Az egyes változók és kimeneti

végpontok kapcsolatának vizsgálatára egy- illetve többváltozós Cox regressziós elemzést alkalmaztunk, használtunk valamint Kaplan-Meier szerinti túlélés elemzést log-rang próbával. A hitelesített spanyol prognosztikus függvény Cox-modell volt. A függvény hitelesítéséhez kiszámítottuk minden beteg várható ötéves túlélési valószínűségét. Lévén Cox-regressziós modell szemiparametrikus modell, azaz a referencia veszély függvény  $(h_0)_t$  nem parametrizált, a számításhoz szükség volt a referencia személyek (akik nem rendelkeztek a modellben szereplő kockázati tényezőkkel) várható 5-éves túlélési valószínűségére. Ezt a spanyol szerzők rendelkezésünkre bocsátották. A függvény kalibrációs képességét Hosmer-Lemeshow próbával, és lokálisan súlyozott simítással vizsgáltuk. Összevetettük a becsült halálozási kockázat deciliseiben a várt és a bekövetkezett halálozásokat. A vizsgálati csoportok túlélését a nyers elemzésben Kaplan-Meier elemzéssel hasonlítottuk össze. A potenciális zavaró tényező hatását Cox-regressziós elemzésben korrigáltuk.

## **4. Eredmények**

### ***4.1. A prognosztikus függvény elemzése***

A becsült 5 éves halálozási kockázat tartománya széles volt: 7-100%. A becsült halálozások száma lényegesen meghaladta a ténylegest 95 versus 55 (Hosmer-Lemeshow próba  $p$ -érték  $<10^{-3}$ ). Az alacsony rizikójú csoportban jól kalibrált a függvény, de a magas rizikójú csoportokban erősen túlbecsülte a halálozást. Az ROC-görbe alatti terület nagysága 0,65 (95%-os konfidencia intervallum (KI): 0,59-0,70.) volt. Amennyiben a magas 5-éves becsült halálozási kockázat küszöbértékének például a 0,25-öt választottuk, akkor a

függvény szenzitivitása 56% a specificitása pedig 34%-nak adódott. A predikciós függvény teljesítménye összességében gyengének mondható, rosszul kalibrált és gyenge diszkriminatív képességű. Az ROC görbe alatti terület nagysága igen alacsony és nincs olyan küszöbérték, amelyet választva klinikai alkalmazást lehetővé tevő szenzitivitási és specificitási értékkel bírna. A gyenge teljesítménye miatt klinikai alkalmazhatósága limitált. Mindkét adatállományban egyaránt erős prediktornak bizonyult a transzplantációt megelőző kardiovaszkuláris betegség (saját modellünkben a veszélyhányados (VH): 2,5), a vaszkuláris kalcifikáció (saját modellünkben a VH: 2,2), a kései graft funkció (saját modellünkben a VH: 2,7). Saját adatállományunkban a veseátültetést megelőzően a dialízisen eltöltött idő kevésbé bizonyult erős prediktornak. A vaszkuláris kalcifikáció és a CVD erős mortalitásra kifejtett hatása a mi esetünkben is igazolódott, amelyek progresszióját a hosszú dialízis idő fokozza. Irodalmi adat, hogy a poszt-transzplantációs anémia a vesetranszplantált betegek halálzásának és a halálzásra korrigált vese-graft vesztésnek szignifikáns, független tényezője. A modellben szereplő prediktorokon kívül a saját vizsgálatunkban a vizsgált prediktorok közül (nem, CIT, HLA egyezés, testtömeg-index, hemoglobin szint) egyedül a hemoglobin szint állt statisztikailag szignifikáns kapcsolatban a túléléssel ( $p = 0.04$ ). A többváltozós elemzésben a magasabb hemoglobin szint a többi vizsgált tényezőtől függetlenül is jelentősen javította a túlélést, 10 g/L-rel magasabb hemoglobin szint esetén a halálzás 8%-kal volt alacsonyabb (VH: 0,92, 95%-os KI: 0,86-0,97).

#### ***4.2. A graftelégtelenség miatt dialízisbe visszakerült betegek vizsgálata***

A HD csoportban a betegek átlagos életkora 62 év, a re-HD csoportban 44 év volt. A HD csoportban a betegek 43 %-a nem gondozottként „esett be” a dialízis programba. A hemodialízis indításakor az átlagos GFR: 8,8 mL/min/1,72 m<sup>2</sup> a HD csoportban és 10,3 mL/min/1,72 m<sup>2</sup> a re-HD-ban, a különbség szignifikáns (módszer: kétmintás t-próba p=0,048). Az indulási átlagos Hgb 99,5 g/L volt a HD-s csoportban, 92,1 g/L a re-HD-csoportban (p=0,02). Összehasonlítva a két betegcsoportot látható volt, hogy a DAGF betegek anémiásabbak, magasabb GFR-rel kerülnek vissza hemodialízisbe. Bár a koleszterinszintek között nem volt szignifikáns különbség, mégis említést érdemel, hogy a transzplantáltaknak csak 12,5 %-a szedett sztatint, a hemodializáltaknál ez az arány 27,7 % volt, úgy hogy a dialízisbe a betegek 43%-a nem gondozottként került be. A célértéket mindkét betegcsoportban kevesen érték el, mindkét csoportban a betegek 72 %-a a célértéknél magasabb koleszterinszinttel rendelkezett. A transzplantált populációban a betegek 68 %-nál az ISU terápia mellékhatásaként alakult ki hiperkoleszterinémia. A transzplantációról hemodialízisbe visszatért betegek átlagéletkora 42 év volt, mind a graftektomizált, mind a nem graftektomizált csoportban. Irodalmi adatokból ismert, hogy a halálozási kockázat a dialízisen a graft elvesztését követő év során dializált várólistás betegekhez viszonyítva az első évben 17%, három év múlva 33 %. Vizsgálatunkban a graftektomizáltak egy éven belüli halálozása 6,97 %, a nem graftektomizáltaknál 21,42 %, az egy éven túli halálozás 23,5 és 50 %-nak adódott. Itt is szerepel egy megjegyzésem, amit nem vettél figyelembe Gyakori volt ebben a betegcsoportban, hogy kihagytak kontroll vizsgálatokat, az ISU gyógyszereiket pontatlanul szedték, ill. önkényesen elhagyták.

Öngyilkosság két alkalommal fordult elő a graftektomiára nem került betegek körében. A nyers elemzésben a re-HD csoportban szignifikánsan jobb volt a túlélés (VH: 0,51; 95%-os KI: 0,33-0,59). A betegek eltérő kor- és nem szerinti eloszlására korrigálva azonban nem volt statisztikailag kimutatható túlélési előny (VH: 1,09; 95%-os KI: 0,64-1,87). A 43 eltávolított graftból a szövettani minta 37 esetben volt elérhető. A rutin szövettani feldolgozás után a következő csoportokat kaptuk: a. T sejt közvetítette idült aktív (n=14), b. antitest közvetítette idült aktív (n=3), c. borderline (n=2), d. akut humorális (n=1), e. krónikus transzplant nefropátia (n=13) f. egyéb (infarktus, tromboembolia, pauci immun vaszkulitis n=4)

#### ***4.3. Centrumunk várólistás kardiovaszkuláris menedzsmentje***

28 beteget helyeztünk várólistára 2013-2014 júliusa között. Az FMC-Debrecen központban 46 beteg szerepelt várólistán ebben az időszakban, közülük 15% hemodializált, 50%-uk peritoneális dialízisből került ki, 2,3% preemptív (még nem szükséges dialízis kezelés, predialitikus beteg) volt. A betegek életkora 14-73 közötti volt (átlag életkor: 43,6 év). Nyolcan voltak 60 évnél idősebbek, ezek 67 %-a férfi. A betegeink 40 %-nál a diabétesz mellitus volt a vesekárosodáshoz vezető ok. Centrumunk gyakorlata alapján három csoportba soroltuk őket kardiovaszkuláris kockázat szempontjából: 15 beteg alacsony, 5 közepes, 8 magas rizikójú csoportba tartozott. A betegeink 14 %-a dohányzott, mindhárom rizikó csoportban törekedtünk a dohányzásról való leszokás elősegítésére (2 betegnek sikerült abbahagynia a dohányzást). Az alacsony rizikójú csoportban rendszeres testmozgás bevezetését javasoltuk (úszás, kerékpározás), hogy javítsuk a betegeink funkcionális kapacitását.

Magas lipid szintek esetén sztatint indítottunk, a vérnyomásukat, szárazsúlyukat, a cél hemoglobinjukat törekedtünk elérni. A magas rizikó csoportban 5 beteg koronária intervención esett át, ebből 2 esetben, többér betegség miatt bypass műtétre került sor. A magas rizikójú csoport gyógyszeres kezelése béta blokkolóból, ACEI-ből, ASA-ból, sztatinoiból állt.

## **5. Megbeszélés**

Míg a veseátültetés rövidtávú eredményessége javulást mutat az elmúlt két évtizedben, a hosszútávú graft és beteg túlélés javulásának üteme elmarad ettől. A rövidtávú eredmény javulása a modern immunszuppressziós terápiának is köszönhető, egyre gyakoribb az indukciós terápia, melyet hazánkban is alkalmazunk, a takrolimusz alapú fenntartó kezeléssel az első évben kialakuló akut rejekciós arány minimális. A diagnosztikus paletta is bővült, hiszen rutinszerűen használjuk a donor-sepcifkus antitest szűrést, mellyel a fokozott immunológiai rizikójú csoportok kiemelhetőek. A transzplantációra kerülő betegek életkora nő, több társbetegséggel rendelkeznek, leggyakoribb halálok napjainkban is kardiovaszkuláris, infektív és malignus betegségből származik. Intenzív kutatási terület a transzplantált beteget túlélésének kutatása, a rizikóbecslő modellek 2005-2015 között igen nagy számban kerültek publikálásra. Számos prediktor szerepét vizsgálták, melyek eredetét tekintve lehetnek donor-eredetűek, recipiens-eredetűek és a transzplantáció specifikusak. A prognosztikus függvények belső és külső hitelesítése alapvető a klinikumban történő

alkalmazhatósága előtt. Jelen vizsgálat célja a DE OEC-en transzplantált betegek túlélésének és az azt befolyásoló tényezőknek a megismerése volt. Ennek érdekében elsőként a DE OEC Transzplantációs Központjában 1991-2004.09.15. között átültetett betegek csoportján hitelesítettem egy meglévő spanyol prognosztikus függvényt, a betegeket 5 évig követtük. A spanyol vizsgálatban az 1981-2001 között transzplantáltak adatait dolgozták föl, az immunszuppresszív kezelés szteroidból és azatioprinből állt, 1986-ot követően szteroid + antilimfocita antitestet kalcineurin inhibitor + azatioprin követte vagy (kalcineurin inhibitor + mikofenolat mofetil). Centrumunkban az első veseátültetést 1991-ben végezték, ezért korábbról nem tudunk beteget bevonni a vizsgálatunkba, csak 1991-2004 között, hogy az 5-éves követési idő megvalósuljon, betegeinket 2009-ig követtük. A mi betegeinknél is hasonló volt a fenttartó immunszuppressziós terápia. A két betegpopuláció demográfiai jellemzői nagyon hasonlóak voltak, a kórelőzményükben voltak eltérések, a spanyol betegcsoportban magasabb volt a hipertónia és a diabétesz gyakorisága, ugyanakkor a magyar betegcsoportban magasabb volt a kardiovaszkuláris betegség. Megvizsgáltuk, a függvény kalibrációs képességét a becsült halálozási valószínűség kategóriáiban. A becsült 5 éves halálozási kockázat tartománya széles volt: 7-100 %. A becsült halálozások száma lényegesen meghaladta a ténylegest 95 versus 55 (Hosmer-Lemeshow próba  $p$ -érték  $<10^{-3}$ ). Az alacsony rizikójú csoportban jól kalibrált a függvény, de a magas rizikójú csoportokban erősen túlbecsülte a halálozást. A predikciós függvény teljesítménye összességében gyengének mondható. Ugyan az alacsony rizikójú betegek esetében a függvény jól kalibrált, a magas kockázatúaknál

erősen túlbecsli a halálozást. A diszkriminatív képessége is rossz. Az ROC görbe alatti terület nagysága igen alacsony és nincs olyan küszöbérték, amelyet választva klinikai alkalmazást lehetővé tevő szenzitivitási és specificitási értékkel bírna. A gyenge teljesítménye miatt klinikai alkalmazhatósága limitált. Hernandez modelljében a teszt populációhoz tartozó ROC görbe alatti terület 0,63, az általunk validált populációban az ROC-görbe alatti terület nagysága 0,65 (95%-os konfidencia intervallum (KI): 0,59-0,70) volt, tehát bár nem elégséges a klinikai alkalmazhatósághoz még jobb, mint az eredeti közleményben. Mindkét adatállományban egyaránt erős prediktornak bizonyult a transzplantációt megelőző kardiovaszkuláris betegség (saját modellünkben a veszélyhányados (VH): 2,5), a vaszkuláris kalcifikáció (saját modellünkben a VH: 2,2), a kései graft funkció (saját modellünkben a VH: 2,7). Saját adatállományunkban a veseátültetést megelőzően a dialízisen eltöltött idő kevésbé bizonyult erős prediktornak. Egy francia vizsgálatban Kessler és munkacsoportja szintén hasonló eredményt kapott a dialízisben eltöltött idő vonatkozásában. Sem a preemtív élődonáció, sem a dialízisben eltöltött idő nem befolyásolta a beteg- ill. a grafttúlélést, ellenben a dialízis idő a kései graft funkcióval mutatott szoros korrelációt, mely a mi beteganyagunkban is látható. A vaszkuláris kalcifikáció és a CVD erős mortalitásra kifejtett hatása a mi esetünkben is igazolódott, amelyek progresszióját a hosszú dialízis idő fokozza. Irodalmi adat, hogy a poszttranszplantációs anémia a vesetranszplantált betegek halálozásának és a halálozásra korrigált vese-graft veszteségnek szignifikáns, független tényezője. Vizsgálatunkban a spanyol munkacsoport, Hernandez által publikált függvény prediktorait



használtuk. A saját adat-állományunkban a dialízisben eltöltött időtartam nem bizonyult erős prediktornak. A dialízis idő számításakor a mesterségesen meghúzott 48 hónapnál több/kevesebb dialízis időt vettük figyelembe a számításakor, mert ez szerepelt az eredeti függvényben. Az átlagos dialízis idő esetünkben 29,2 hónapnak adódott, mely a spanyolokéval összevethető volt. A betegek 16%-a esetében volt a dialízis idő hosszabb, mint 48 hónap. Az eredeti spanyol vizsgálatban azonban fordított volt a helyzet, mert ott a betegek 86%-ánál volt hosszabb a dialízis idő, mint 48 hónap. Lévén a mi vizsgálatunkban a hosszú dialízis idő kategóriájában kevés beteg szerepel, ez magyarázhatja azt, hogy nem találtunk eltérést a túlélésben. Akkor sem találtam bizonyítékot a kapcsolatra a dialízis idő és a túlélés között, ha a dialízis időt évenként kategorizáltam. Természetesen részletesebb elemzésben elképzelhető, hogy a Kessler és munkacsoportja által végzett vizsgálathoz hasonló eredmény lenne látható a mi vizsgálatunkban is. Esetünkben azonban annyi limitáló tényező elmondható, hogy vizsgálatunkban csak kadaver transzplantáltak vettek részt preemtiv élődonor nem, a beválasztott betegek 1991-2004 közötti érából származnak, ami mind a diagnosztika (pl. kardiológiai vonatkozások) és a terápia vonatkozásában (kardiológiai terápia fejlődése, valamint a dialízis kezelés fejlődése onláj-n-hemodiafiltráció, high-flux membránok) is jelentős különiséget okozhatnak.

A graftelégtelen betegek egyre nagyobb arányban kerülnek vissza dialízisbe, és hiányoznak az irányelvek-hazai egyáltalán nem áll rendelkezésre- a dialízis pontos idejének indításáról, az immunszuppresszió leépítésének üteméről, a transzplantektomiáról. A dialízisbe visszatért

beteg körében a Debreceni Transzplantációs Centrum viszonylag nagyobb arányban végzett graftektómiákat a többi magyar transzplantációs centrumhoz képest, ezért vizsgálatuk meg ezt a beteganyagot. Nem találtunk szignifikáns túlélési különbséget a korra-nemre történő korrigálást követően. A vizsgált betegek körében a graftektómia ugyan nem jelentett statisztikailag szignifikáns túlélési előnyt, de a hatásmérő mutató pontbecslése és az alacsony statisztikai erő (0,57) alapján valószínűsíthetően ez a mi esetünkben az alacsony mintaelemszám következménye. Nagyobb vizsgálatoknak kell tisztázniuk a graftektómia és a túlélés kapcsolatát. A graftektomizáltak körében nagyobb arányban végeztek második transzplantációt. Épp ezért azoknál, akiknél nem történt graftektómia, nem minden esetben találtuk meg a graftektómia elmaradásának okát. Vizsgálatunkban a dialízisbe visszatért betegek GFR-re átlagosan alacsonyabb volt, mint a Tx naiv betegcsoporté, de ez a nemzetközi ajánlásoknak megfelel, mert az idő előtti dialízis indítás körükben nem javasolt. A betegek anemiásabbak voltak, az eritropoietin kezelés ellenére, ez lehet az immunosuppresszív kezelés következménye is. A graftektómiára került és nem graftektomizált betegek között a gyógyszereszedéssel kapcsolatos együttműködésében adódott különbség. A graftvesztés gyakori oka a krónikus antitest mediálta rejeckció, mely kialakulásáért a nem együttműködő betegek nem megfelelő gyógyszereszedési szokásai is felelőssé tehető-következmenyesen *de novo* antitest termelődést vonva maga után, és gyakran terápia refrakter antitest mediálta rejeckiót mediálva a graft vesztés oka. Vizsgálatunkban a graft eltávolítás okai a következők voltak: 17 esetben akut rejeckció vagy súlyos gyulladás (szepsis), 12 esetben súlyos

anemia, 14 esetben elektív nefrektómia történt. Az irodalmi adatokkal korrelálnak eredményeink, mert az abszolút indikációk közt szerepel az uroszepszis, a graft intolerancia szindróma. Az eritropoietin rezisztens anemia, az emelkedett gyulladásos markerek (CRP, ferritin), alacsony albumin szintek a relatív indikációkba sorolhatók, ily módon az elektív csoportba tehetők. A retrnaszplantációra kerülő nagyobb arány is alátámasztja a graftektomizált csoportban azt, hogy a betegek együttműködése jobb, hiszen enélkül a második vesevárólistára helyezés sem kivitelezhető. Centrumunkban a saját vizsgálatunkhoz képest későbbi időszakban vizsgáltuk a késői és a korai graftektómiákat 2004. január 1. és 2015. december 31. között veseátültetett betegek adatainak felhasználásával: 55 betegnél történt graftektómia. A gyakoribb indikációk a következők voltak: krónikus allograft-nefropátia (47%), artériás keringési zavar (13%), ureterszövődmények (9%). A grafteltávolítás 22 betegnél (40%) akut, 33-nál (60%) tervezett volt. A graftektómiák 24%-a a transzplantáció után 30 napon belüli, 76%-a késői volt. Korai graftektómiát túlnyomórészt artériás keringészavar (31%), a későiek többségét (62%) krónikus allograft-nefropátia miatt végezték. A vizsgált időszakban a graftektómiák leggyakoribb oka krónikus allograft-nefropátia volt. Az esetek döntő többségében elektív műtét történt. A késői grafteleégtleenség (egy éven túli graftvesztés) esetében az immunszuppresszió dialízis indításakor fenntartását javasoljuk, lépcsőzetes, lassú leépítését javasolunk figyelve a fertőzések megelőzésére és a daganatok szűrésére, a metabolikus eltérések megfelelő korrekciójára. Pham és munkacsoportja által ismertetett 2015-ös közleményben az immunszuppresszió fenntartását javasolja, ha van második

transzplantációra lehetőség, különös tekintettel az élődonációra. Ha megtartott a beteg diurézise, és nincs magas kardiovaszkuláris rizikója, akkor az immunszuppresszió folytatását ajánlja-attól függően, hogy milyen alapú (takrolimusz, everolimusz) volt a beteg fenntartó kezelése. Ha magas rizikójú beteg, akkor az immunszuppresszió leépítését javasolja. A klinikai gyakorlatban mi is ezt követjük. Javaslani kívánjuk a Magyar Nephrologiai Társaság számára ebben a témában-a graftelégtelen transzplantált beteg menedzsmentje a dialízis programba visszakerülést követően- a nemzetközi ajánlások átvételét, megfogalmazását, egységes irányelv kialakítását, hogy a nagyszámú betegcsoport egységes színvonalú ellátást kaphasson az ország bármely dializáló állomásán.

Értekezésem harmadik részében ismertettük a 2013-2014 között várólistára helyezett betegeink kardiovaszkuláris menedzsmentjét. 15 beteg alacsony, 5 közepes, 8 magas rizikójú csoportba tartozott. A betegeink 14 %-a dohányzó volt, mindhárom rizikó csoportban törekedtünk a dohányzásról való leszokás elősegítésére. Az alacsony rizikójú csoportban rendszeres testmozgás bevezetését javasoltuk (úszás, kerékpározás), hogy javítsuk a betegeink funkcionális kapacitását. A peritoneális dializált betegek körében közel 50%-os volt a várólistán lévők aránya, ez magyarázható azzal, hogy ők havonta egyszer járnak kontrollra, nem találkoznak sikertelen transzplantált beteggel, könnyebben meggyőzhetőek. A Magyar Nephrologiai Társaság és a Magyar Kardiológus Társaság eltérő irányelve értelmében a transzplantációs listára helyezés a mindennapi gyakorlatban ritkán zökkenőmentes. A betegeink nagy arányban tünetmentesek, mégis a vesebetegségük következtében igen magas kardiovaszkuláris csoportba

sorolandók, a nem invazív terheléses vizsgálatok közül a terheléses EKG-t ritkán tudják célfrekvenciáig elvégezni az uremiás kardiomiopátia miatt. Ezért a magasabb szenzitivitású dobutamin stresszultrahangot és a szívizomszcintigráfiát javasoljuk. Pozitivitás esetén a tünetmentes betegcsoportban, valamint a magas rizikójú csoportban az invazív kivizsgálás szükséges. A transzplantációt követően továbbra is vezető halálokokok közt szerepel a kardiovaszkuláris halálozás, amit maga az immunszuppresszió is ronthat a kedvezőtlen metabolikus mellékhatások által. A tradicionális rizikó tényezőkön kívül a HLA-ellenes donor specifikus antitestek szerepe is előtérbe került az utóbbi években. Loupy és munkacsoportja a major kardiológiai események és a keringő DSA közt írt le pozitív korrelációt, és agresszívebb rizikófaktor csökkentést javasol ezen betegek körében, ezzel alapjaiban változtatva meg a klinikai gondolkodást a transzplantációs utógondozás során.

## **6. Új eredmények**

Ismertettük a DE OEC Transzplantációs Központjában 1991-2004.09.15. között átültetett betegek csoportjának túlélését. Elsőként hitelesítettem egy meglévő spanyol prognosztikus függvényt magyar betegeken. Mind a derivációs, mind a hitelesítési adatállományban egyaránt erős prediktornak bizonyult a transzplantációt megelőző kardiovaszkuláris betegség (saját modellünkben a veszélyhányados (VH): 2,5), a vaszkuláris kalcifikáció (saját modellünkben a VH: 2,2), a kései graft funkció (saját modellünkben a VH: 2,7). Saját adatállományunkban a veseátültetést megelőzően a dialízisen eltöltött idő kevésbé bizonyult erős prediktornak.

A dialízisbe visszatért betegek körében nem találtunk szignifikáns túlélési különbséget a korra-nemre történő korrigálást követően. A vizsgált betegek körében a graftektómia nem jelentett túlélési előnyt. Ez a megállapítás a klinikai gyakorlatba is adaptálható. Amennyiben van lehetőségünk a graft benntartása javasolható, az immunszuppresszió lépcsőzetes leépítésével elkerülhető a graft kilökődése, a donor specifikus antitest titer emelkedése elkerülhető- mivel a benntmaradt graft „szivacsként” köti az antitesteket-, az EPO rezisztencia is kialakulhat malnutríciós inflammációs szindrómával következményes anemiával, mely a további transzplantációk sikerességét befolyásolhatja.

A vesevárólistára helyezéskor a betegek kardiovaszkuláris szűrése elengedhetetlen. A rizikócsoporthoz megfelelő agresszív rizikócsökkentés, intervenció javasolt a transzplantáció előtt, hogy a korai posztoperatív mortalitás csökkenthető legyen.

## 7. Összefoglalás

Munkám során egy közölt, spanyol prognosztikus függvény hitelesítését végeztem el elsőként a magyar vesetranszplantáltakon. A munkám igazolta, hogy a klinikai használat előtt ezeket a függvényeket hitelesíteni szükséges, mert nincs garancia arra, hogy a derivációs populációtól eltérő más betegpopulációkban is jó teljesítményt nyújtanak. A vizsgált függvény klinikai alkalmazhatósága erősen limitált. A közölt prediktorok mellett, újabb prediktorok szerepét is vizsgáltuk. A modellben szereplő prediktorokon kívül a saját vizsgálatunkban a vizsgált prediktorok közül (nem, CIT, HLA egyezés, testtömeg-index, hemoglobin szint) egyedül a hemoglobin szint állt statisztikailag szignifikáns kapcsolatban a túléléssel.

A veseátültetés utáni egyre több beteg kerül vissza dialízisre graftelégtelenséget követően. Ezen betegcsoport életminősége rosszabb, mortalitásuk fokozott a dialízisbe való visszatérés első évében. Amennyiben a graftelégtelenség a transzplantációt követően egy év alatt kialakult, akkor a graftektómia ajánlott. Azon esetekben, amikor a graftelégtelenség egy évnél hosszabb idő után következik be, és a beteg további transzplantációra alkalmas, a graft megtartását javasoljuk, az immunoszuppresszív terápia lépcsőzetes leépítése mellett. A graftelégtelenség miatt dialízisbe visszakerülő betegek túlélése nemre és korra korrigálva nem különbözött a nem transzplantált dializáltak túlélésétől.

A várólistára kerülő betegek kardiovaszkuláris szűrése alapvető, hiszen a transzplantáció utáni első három hónapban az akut kardiális történések incidenciája nő, és a hosszútávon vezető halálok a kardiovaszkuláris betegség körükben. A betegeinknél mindhárom rizikócsoportban (alacsony, közepes,

magas rizikójú) a klasszikus rizikó faktorok csökkentését céloztuk meg, optimalizáltuk a kardioprotektív gyógyszereket, és a revaszkularizációs beavatkozásokat lehetőség szerint transzplantáció előtt javasoltuk.

A módosítható klinikai tényezők időben történő, optimális célértékeket elérő kezelésével, a dialízis időtartamának csökkentésével, a vesetranszplantált beteg anémiájának korrekciójával a veseátültetett betegek életkilátásai javíthatók.

**Kulcsszavak: vesetranszplantáció, prognózis, függvényhitelesítés, graftéltelenség, kardiovaszkuláris szűrés**



## **8. Köszönetnyilvánítás**

Köszönettel tartozom Vokó Zoltán professzor úrnak magas szintű szakmai irányításáért és támogatásáért. Köszönetemet szeretném kifejezni társ-témavezetőmnek Balla József professzor úrnak, aki segítette munkámat, lehetővé tette, hogy a nefrológiai irányban gyakoroljam hivatásomat. Köszönettel tartozom Nemes Balázs tanár úrnak, Zsom Lajosnak, hogy a transzplantációs nefrológiai területen támogattak. Szeretném megköszönni Asztalos László főorvos úrnak a szakmai támogatást, Szabó Lászlónak, Kabai Krisztinának az adatok összegyűjtésében nyújtott segítségüket.

Köszönöm betegeimnek, akik sokszor „tankönyvet nem ismerve” segítik a komplex orvosi gondolkodás éber tartását.

Hálával tartozom szerető családomnak, szüleimnek támogatásukért, türelmükért.



Nyilvántartási szám: DEENK/96/2018.PL  
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: P. Szabó Réka  
Neptun kód: B9XS6B  
Doktori Iskola: Egészségtudományok Doktori Iskola

### A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **P. Szabó, R.**, Varga, I., Balla, J., Zsom, L., Nemes, B.: Cardiovascular Screening and Management Among Kidney Transplant Candidates in Hungary. *Transplant. Proc.* 47 (7), 2192-2195, 2015.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2015.07.018>  
IF: 0.867
2. **P. Szabó, R.**, Klenk, N., Balla, J., Asztalos, L., Szabó, L., Vokó, Z.: Prognosis of Dialysed Patients after Kidney Transplant Failure. *Kidney Blood Pressure Res.* 37 (2-3), 151-157, 2013.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000350140>  
IF: 1.82
3. **P. Szabó, R.**, Asztalos, L., Szabó, L., Balla, J., Vokó, Z.: Validation of a prognostic function for renal transplant recipients in Hungary. *J. Nephrol.* 24 (5), 619-624, 2011.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.5301/JN.2011.8354>  
IF: 1.654





**További közlemények**

4. Illésy, L., Kovács, D. Á., **P. Szabó, R.**, Asztalos, L., Nemes, B.: Autosomal Dominant polycystic Kidney Disease transplant Recipients After Kidney Transplantation: a single-center experience.  
Transplant. Proc. 49, 1522-1525, 2017.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2017.06.014>.  
IF: 0.908 (2016)
5. Berindán, K., Nemes, B., **P. Szabó, R.**, Módis, L.: Ophthalmic Findings in Patients After Renal Transplantation.  
Transplant. Proc. 49, 1526-1529, 2017.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2017.06.016>  
IF: 0.908 (2016)
6. Illésy, L., Szabó-Papp, M., Tóth, F., Zádori, G., Zsom, L., Asztalos, L., **P. Szabó, R.**, Fedor, R., Nemes, B.: Bacterial Infection After Kidney Transplantation: a single-center experience.  
Transplant. Proc. 48, 2540-2543, 2016.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2016.07.011>.  
IF: 0.908
7. Zádori, G., Tarjányi, V., **P. Szabó, R.**, Zsom, L., Fedor, R., Kanyári, Z., Kovács, D. Á., Asztalos, L., Nemes, B.: Donorszelektív kritériumok vizsgálata a debreceni veseátültetési programban.  
Orvosi Hetilap. 157 (24), 946-955, 2016.  
IF: 0.349
8. Nemes, B., Fedor, R., Kanyári, Z., Lőcsey, L., Juhász, F., Kovács, D. Á., Zádori, G., Györy, F., **P. Szabó, R.**, Zsom, L., Szabó, T., Illésy, L., Szabó-Pap, M., Kincses, Z., Szabó, L., Damjanovich, L., Balla, J., Asztalos, L.: Eredményeink a teljes jogú Eurotransplant-tagság óta: a Debreceni Vesetranszplantációs Központ tapasztalatai.  
Orvosi Hetilap. 157 (24), 925-937, 2016.  
IF: 0.349
9. **P. Szabó, R.**, Asztalos, L., Bidiga, L., Lőcsey, L., Nemes, B., Zsom, L., Balla, J.: Transzplantációt követően visszatérő IgA-nephropathia.  
In: Orvosi Esettanulmányok : Hypertonia és nephrologia. Szerk.: Barna István, **SpringMed** Kiadó Kft., Budapest, 179-182, 2016.
10. Góz, L., Körtvélyesiné Bari, K., Becs, G., **P. Szabó, R.**, Balla, J., Kárpáti, I., Mátys, J., Újhegyi, L., Ben, T.: A nonreszponder betegek HBV vakcinációjának gyakorlata centrumunkban.  
Nővér. 28 (6), 29-33, 2015.





11. **P. Szabó, R.**, Kertész, A. B., Szerafin, T., Fehérvári, I., Zsom, L., Balla, J., Nemes, B.: Chlamydia pneumoniae okozta infektív endocarditis májtranszplantációt követően.  
Orvosi Hetilap. 156 (22), 896-900, 2015.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2015.30139>  
IF: 0.291
12. Pethő, Á. G., **P. Szabó, R.**, Szűcs, A., Balla, J.: Percutan peritonealis dialízis katéterének behelyezése képerősítő mellett Seldinger-technikával.  
LAM. 24 (12), 601-604, 2014.
13. **P. Szabó, R.**, Péter, M., Varga, I., Vajda, G., Harangi, M., Mátyus, J., Balla, J.:  
Gyógyszerkibocsátó stent alkalmazása arteria mesenterica superior in-stent restenosisában.  
LAM 22 (6-7), 423-427, 2012.
14. Nagy, E., Jeney, V., Yachie, A., **P. Szabó, R.**, Wagner, O., Vercellotti, G. M., Eaton, J. W., Balla, G., Balla, J.: Oxidation of hemoglobin by lipid hydroperoxide associated with low-density lipoprotein (LDL) and increased cytotoxic effect by LDL oxidation in heme oxygenase-1 (HO-1) deficiency.  
Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand). 51 (4), 377-385, 2005.  
IF: 1.018

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 9,072**

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):**

4,341

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudománymetriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2018.04.21.

