

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

dr. P. Szabó Réka

**A vesetranszplantáció prognózisának klinikai
epidemiológiai vizsgálata**

DEBRECENI EGYETEM

Egészségtudományok DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2018

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

**A vesetranszplantáció prognózisának klinikai
epidemiológiai vizsgálata**

dr. P.Szabó Réka

Témavezetők: Prof. dr.Balla József, Prof.dr. Vokó Zoltán



DEBRECENI EGYETEM

Egészségtudományok DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2018

TARTALOMJEGYZÉK

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ÁBRÁK, TÁBLÁZATOK JEGYZÉKE

1. BEVEZETÉS

- 1.1. A krónikus vesebetegség fogalma, előfordulása, gyakorisága
- 1.2. A veseátültetés rövid és hosszútávú eredményei
- 1.3. Az immunoszuppressziós kezelés összefoglalása
- 1.4. Prognosztikus függvények helye a napi gyakorlatban
- 1.5. A graftvesztést követően dialízisbe visszakerült betegek mortalitása, kezelési nehézségek
- 1.6. A kardiovaszkuláris kockázat a várólistás vesebetegek körében

2. CÉLKITŰZÉSEK

- 2.1. A centrumunkban transzplantált betegek túlélésének megismerése
- 2.2. A graftelégtelenség miatt dialízisbe visszakerült betegek túlélésének összehasonlítása a dializáltakéval
- 2.3. A graftektómiák indikációja és hatása a beteg túlélésre
- 2.4. A várólistás és a transzplantált betegeink kardiovaszkuláris kivizsgálási menedzsmentje

3. MÓDSZEREK, BETEGEK, ADATGYŰJTÉS

- 3.1. Bevont betegek, adatgyűjtés. A spanyol prognosztikus függvény hitelesítése saját centrumunkban átültetett betegpopuláción
- 3.2. A graft elégtelenség következtében dialízisbe visszakerült transzplantált betegek
- 3.3. A vizsgálatokban alkalmazott statisztikai módszerek

4. EREDMÉNYEK ÉS ÉRTÉKELESÜK

- 4.1.1. A halálozási kockázat becslése a transzplantációt követően
- 4.1.2. A prediktorok mortalitásra kifejtett hatása
- 4.2.1. A graft vesztést követően dialízisbe visszatért betegek túlélése
- 4.2.2. A transzplantált vese eltávolításának indikációi és a graftektómia hatása a túlélésre
- 4.2.3. Az eltávolított graftok hisztopathológiája
- 4.3. A várólistás betegek kardiovaszkuláris kockázatának vizsgálata

5. MEGBESZÉLÉS

6. ÖSSZEFOGLALÁS

7. IRODALOMJEGYZÉK

8. TÁRGYSZAVAK

9. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

10. FÜGGELÉK

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ABMR: antibody mediated rejection (antitest mediálta humorális rejeckció)
ACE: angiotenzin receptor blokkoló
ATG: anti timocita globulin
ATN: akut tubuláris nekrozis
BB. béta blokkoló
BKNP: BK nefropátia
CTS: Collaborative Transplant Study
ET: Eurotranszplant
ERA-EDTA: European Dialysis and Transplant Association
ECD: Extended Criteria Donor
DGF: delayed graft function (későn induló graft, dialízis dependencia a transzplantációt követő két-három hétben)
DSA: donor specifikus antitest
GFR: glomerulus filtrációs ráta
HD: hemodialízis
HLA: human leukocita antigen
HR: hazard ratio, veszély hányados (VH)
IMPDH: inozin-5'-monofoszfát dehidrogenáz
ISU: immunszuppresszió
IFTA: intersticiális fibrózis tubularis atrófiával
KI: konfidencia intervallum
NODAT: new onset diabetes mellitus after transplantation
NODL: new onset dyslipidemia
MMF.mikofenolát mofetil
OKT3: muromonab monoklonális antitest
PD: peritoneális dialízis
PTDM: post transplant diabetes mellitus
ROC: receiving operating characteristic
SCD: standard criteria donor
TAC: takrolimusz
TX: transzplantáció
UNOS: Unted Network of Organ Sharing

ÁBRÁK JEGYZÉKE

1.ábra. A vesepótló kezelésre szorulóknak száma millió lakosra vonatkoztatva országonként 2015-ben az ERAEDTA 2015-ös regisztere alapján *9. oldal*

2.ábra.: Túlélési valószínűség a dialízisen-hemodialízis verusz peritoneális dialízis, élődonáció verusz kadáver transzplantáció mellett 2006-2010 közötti periódusban az ERA-EDTA 2015-ös éves jelentése alapján *10. oldal*

3.ábra. Vesekivételek és beültetések száma Magyarországon 1 millió lakosra vonatkoztatva régióként 2017.márciusig *11. oldal*

4.ábra Kadáver transzplantáltak 10 éves túlélése korcsoportonként 2005-2008 közötti periódusban az UNOSCTS adatok alapján a fehér amerikaiak, afrikai amerikaiak, hispán amerikaiak és az európaiak között *12. oldal*

5.ábra. Halálozási kockázat a transzplantációt követő időszakban *13. oldal*

6.ábra A vesetranszplantált recipiensek késői graft vesztés okainak összefoglalása *15. oldal*

7.ábra A donor-specifikus antitest hatása az akcelerált arterioszklerózisra *16. oldal*

8.ábra A várólistás betegek koszorúérbetegségének kivizsgálási algoritmus a Magyar Nefrológiai Társaság alapján *20. oldal*

9.ábra. Az akut szívinfarktus kumulatív incidenciája a várólistán a poszttranszplantációs periódusban *21. oldal*

10.ábra A halálozás előfordulásának gyakorisága a becsült kockázat függvényében *27.oldal*

11.ábra Az ROC-görbe alatti terület nagysága 0,65 (95%-os konfidencia intervallum (KI): 0,59-0,7) volt *28.oldal*

12.ábra A túlélés valószínűsége a HD és a re-HD csoportban *32.oldal*

13.ábra. A túlélés valószínűsége a HD és a re_HD csoportban korrigálva a nemre és az életkorra *33.oldal*

TÁBLÁZATOK JEGYZÉKE

1.táblázat. Az immunszuppressziós gyógyszerek összefoglalása *14.oldal*

2.táblázat: *A spanyol és a magyar vizsgálati csoportok demográfiai adatainak összefoglalása 26. oldal*

3.táblázat.: Becsült és tényleges halálesszám, valamint a halálozás 5-éves kumulatív incidenciája a becsült 5 éves kockázat deciliseiben *27.oldal*

4.táblázat A prognosztikus függvény szenzitivitása és specificitása a magas kockázatot definiáló az 5-éves halálozási kockázat küszöbérték alapján *28.oldal*

5. táblázat.: A prediktorok és a mortalitás összefüggése a saját és a spanyol vizsgálatban *29.oldal*

6. táblázat.: A HD és a re-HD betegeink jellemzői *31.oldal*

7.táblázat A graftektomizáltak és a graftektómián át nem esett betegek adatai *34.oldal*

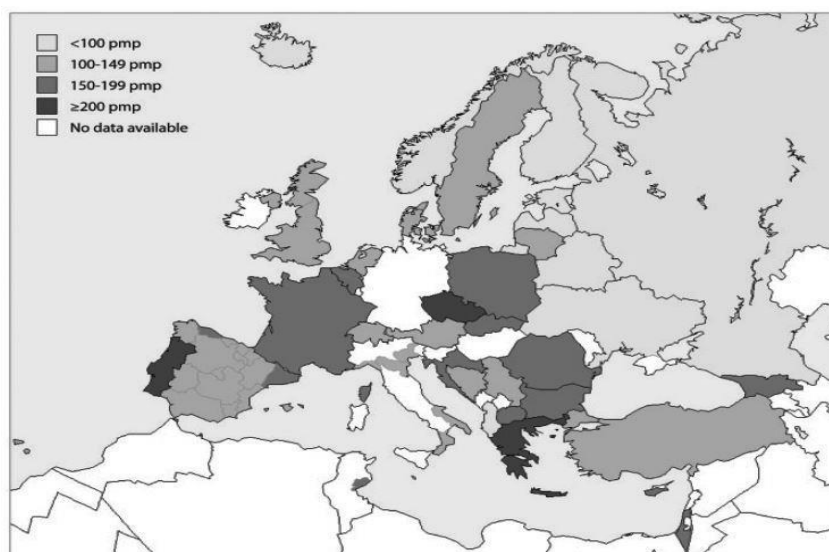
8.táblázat: 37 graftektómia szövettanának összefoglaló táblázata *35.oldal*

9. táblázat: Várólistára kerülő betegek jellemzői a kardiovaszkuláris kockázatnak megfelelő csoportok alapján *37.oldal*

BEVEZETÉS

1.1. A krónikus vesebetegség fogalma, előfordulása, gyakorisága

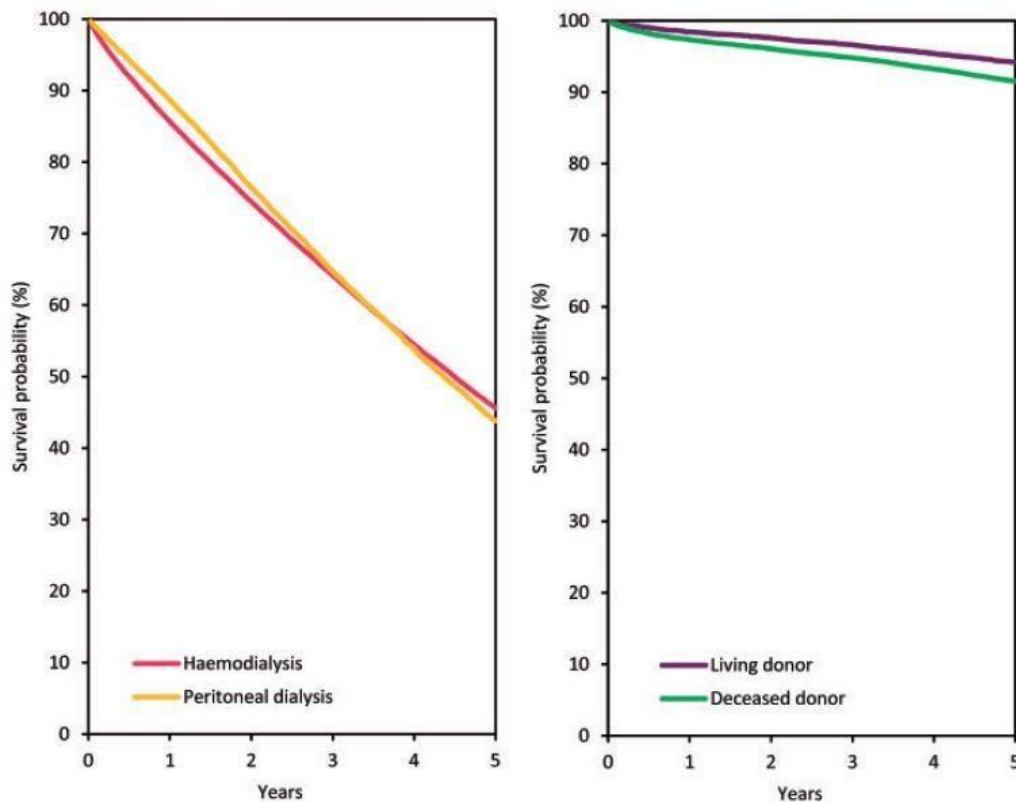
Az elmúlt évek nagy epidemiológiai vizsgálatai egyértelműen igazolták, hogy az idült vesebetegség világszerte igen jelentős népegészségügyi problémává vált, amely a fejlett országokban a népesség 10-14%-át érinti és jelentős költségkihatással jár (1,2). A betegek több mint felében a glomerulus filtrációs 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 szükségessé válna. A krónikus vesebetegek nagy része veseműködést pótló eljárásra, dialízis kezelésre (peritoneális vagy hemodialízis) vagy vesetranszplantációra (élő vagy kadáver) szorul (3-5). A működő vese allografttal elhunyt betegeknél a vezető halálok a kardiovaszkuláris megbetegedés, melyek a halálozások közel 40%-át teszik ki. Az első ábrán az ERA-EDTA (European Dialysis and Transplant Association) regiszter 2015-ös jelentése alapján, a vesepótló kezelésre szoruló végstádiumú vesebetegség incidenciáját mutatjuk be 36 európai országban (6).



1. ábra. A vesepótló kezelésre szorulóknak száma millió lakosra vonatkoztatva országonként 2015-ben.

(forrás: *The European Renal Association -European Dialysis and Trnsplant Association (ERA-EDTA) registry Annual report 2015: a summary. Clinical Kindey Journal 2018. 108-122*).

A betegek átlagéletkora 63,1 év, a résztvevő összes országban a diabéteszes nefropátia gyakorisága átlagosan 26/millió lakos, kiemelendő, hogy Izraelben a legmagasabb a diabéteszes nefropátia előfordulása 86/millió lakosra vonatkoztatva. Kramer és munkatársai leírják a túlélési valószínűséget összevetve a dialízis modalitásokat- hemodialzáltakat és peritoneális dializáltakat, valamint a kadaver és az élődonoros veseátültetésen átesetteket (2. ábra). Látható, hogy a szervátültetéssel a beteg túlélése kedvezőbb a dializáltakhoz képest.

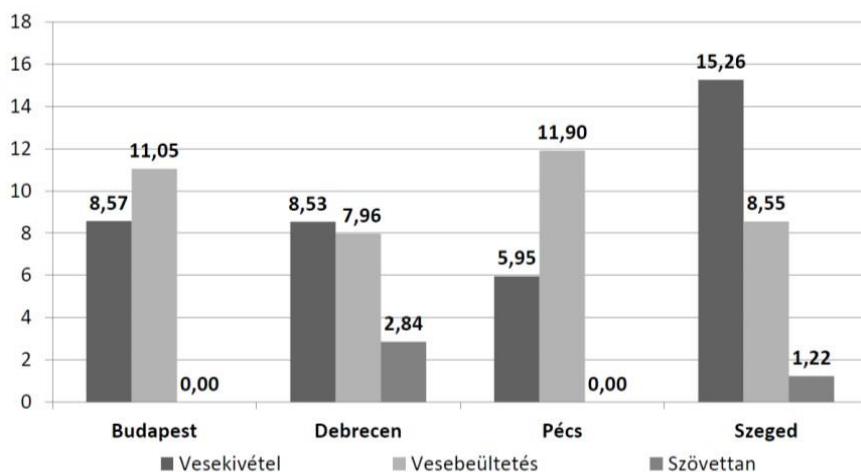


2. ábra. Túlélési valószínűség a dialízisen-hemodialízis verus peritoneális dialízis, élődonáció verus kadáver transzplantáció mellett 2006-2010 közötti periódusban az ERA-EDTA 2015-ös éves jelentése alapján.

(forrás: *The European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) registry Annual report 2015: a summary. Clinical Kidney Journal 2018. 108-122*).

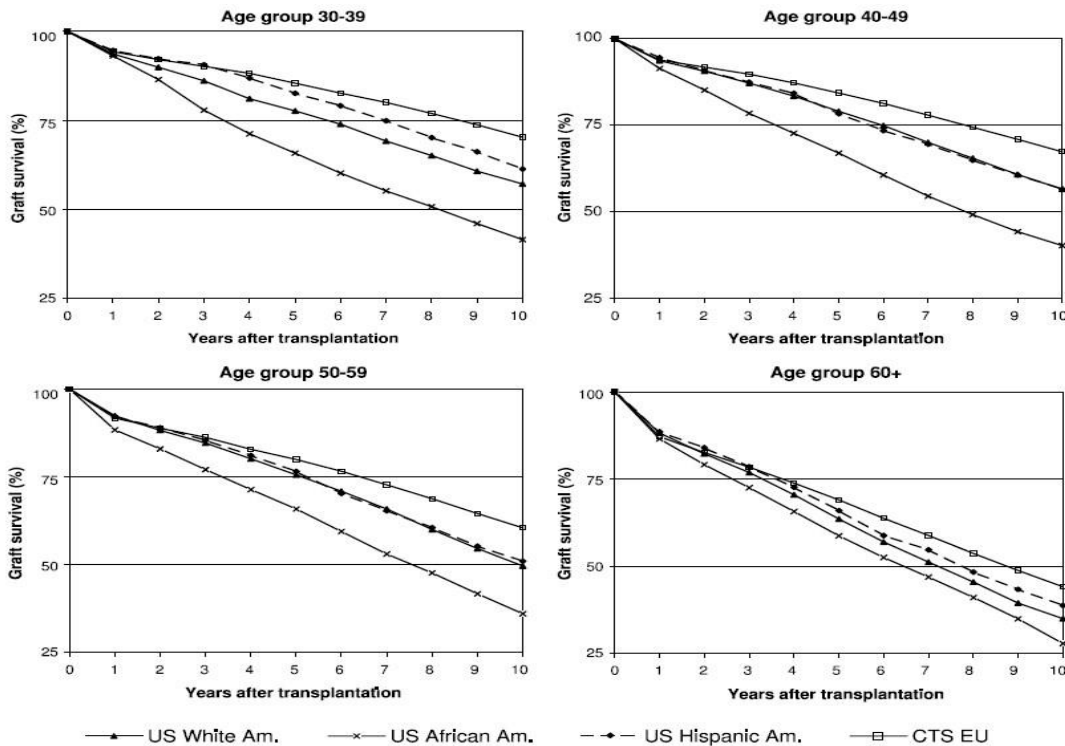
1.2. A veseátültetés rövid és hosszútávú eredményei

Napjainkig közel egy millió ember részesült szervátültetésben (vese, máj, szív, tüdő, hasnyálmirigy, bél), évente 8000 beavatkozás történik világszerte. Európában 40.000-ren várnak vesére, hazánkban 2016. január 1-én 6281 végstádiumú vesebeteg járt dialízisre, ebből 1114-an voltak várólistán, 748-en voltak aktívan a várólistán, 407-en nem aktívak, 33an haltak meg a szervre várakozás alatt. 2016-ban 343 veseátültetést végeztek hazánkban a négy centrumban összesen (309 elhunyt donorból, 34 élődonorból) (7). A vesekivételek és a beültetések aktivitását demonstrálja az 3. ábra 1 millió lakosra számítva régióként. Látható, hogy a debreceni centrumban a vesekivételhez képest elmarad a beültetések száma, és az országosan magasabb arányban küld ez a centrum szövettanra vesét (7). A szervenkénti transzplantációs várólistákon lévő betegek átlagos várakozási ideje a vese esetében 3,36 év míg szív esetében ez 1,29 év. A vese esetében a várakozási idő a dialízis kezdetétől számolódik. A várólistán lévő vesebetegek PRA (panel reaktiv antitest) %-os eredményeinek átlaga 5,84 szórása 16,77. A legalacsonyabb 0 %, a legmagasabb 98 %. A vesére és a vesével kombinált (vese-hasnyálmirigy, vese-máj) átültetésre várakozó betegek 58%-ka a budapesti regionális listán, 16 %-uk a debreceni és a pécsi 10 %-uk a szegedi listán várakozik az összesen 1196 várakozó közül 2016.12.31-i adatok alapján (7).



3. ábra. Vesekivételek és beültetések száma 1 millió lakosra régióként 2017. márciusig Magyarországon (forrás: Országos Vérellátó Szolgálat. www.ovsz.hu/szervdonacio)

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. Gondos és munkatársai összevetették az európai és az amerikai hosszútávú graft túlélést, mely szerint az 5-éves túlélés kedvezőbb Európában (4. ábra). A 4. ábra korcsoportonkénti bontásban szemlélteti a veseátültetést követően a graft túlélést (8).

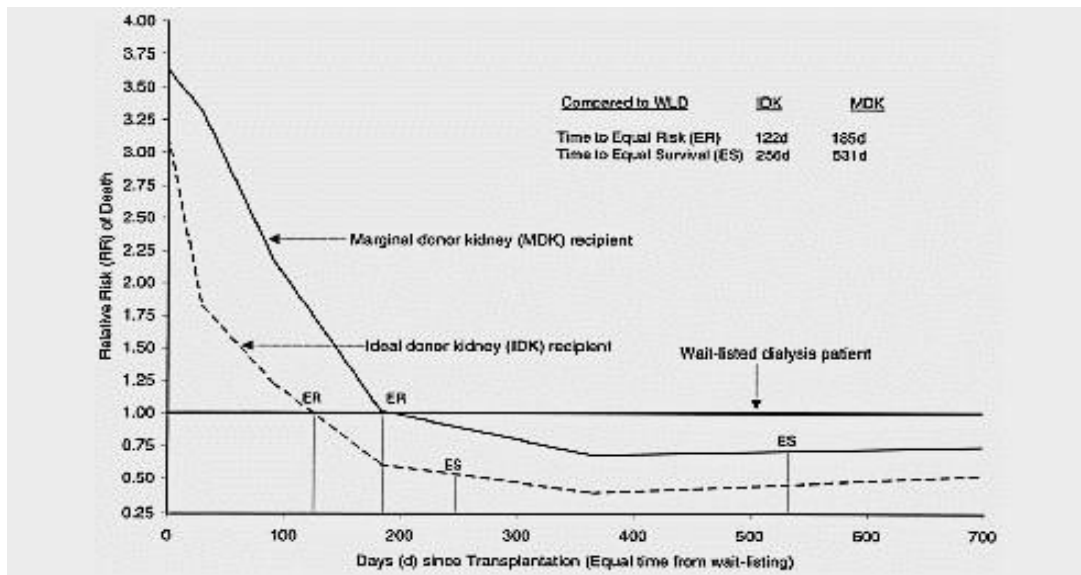


4. ábra. Kadaver transzplantáltak 10 éves túlélése korcsoportonként 2005-2008 közötti periódusban a UNOS-CTS adatok alapján a fehér amerikaiak, afrikai amerikaiak, hispán amerikaiak és az európaiak között

(forrás: Gondos A, B. Döhler, H. Brenner, G. Opelz. *Kidney graft survival in Europe and int United States: Strikingly Different Long-term Outcomes* című közleményéből. *Transplantation* 2013; 95: 267-274.)

Nemzetközi és hazai elemzések alapján a vesetranszplantáció túlélési aránya 1-2 éven belül jelentősen meghaladja a várólistás dializáltak túlélését, még nem optimális, úgynevezett ECD (extended criteria donor) estén is a transzplantációt követő periódus 180. napjától (9-11.) (5. ábra). Ezen belül is az elődonoros vesetranszplantáltak beteg és graft túlélése jelentősen meghaladja a kadaver vesét kapottakét, azaz az elődonoros vesetranszplantáció a recipiens

számára előnyösebb, mint a kadaver szerv átültetése, elsősorban a rövid hideg isémiás idő miatt (12-17). A vesetranszplantált betegek poszttranszplantációs mortalitási kockázata kezdetben meghaladja a művesekezeltekét, azonban a halálozási kockázat néhány hónap alatt jelentős mértékben a dialízis kockázata alá csökken (18-26).



5. ábra. Halálozási kockázat a transzplantációt követő időszakban. Marginális donor esetén is javul a túlélés a dialízisen maradtakhoz képest (forrás: Ojo AO, et al. *J AM Soc Nephrol.* 2001;12: 589-597)

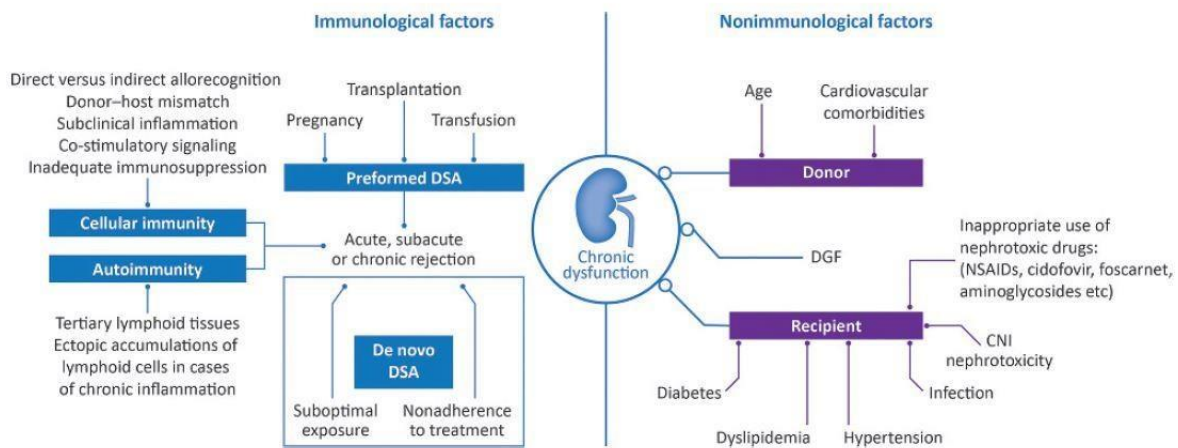
1.3 Az immunszuppresszív gyógyszerelés összefoglalása

A kilöködés gátló gyógyszereket-a teljesség igénye nélkül, meghaladná dolgozatom kereteit- időrendi sorrendben kívánom összefoglalni a következő táblázatban (1. táblázat) megemlítve a leggyakoribb mellékhatásokat. Vizsgálatomban résztvevő betegek transzplantációja nagyrészt a ciklosporin-és a takrolimusz éra alatt zajlott, induckiósz kezelést 10-nél kevesebb esetben kaptak a betegek, így a vizsgálatunk a spanyol betegcsoporttól nem különbözött.

Immunszuppressziós kezelés	60-as évek	80-as évek	90-évek	2000-es évek
Indukciós kezelés	-	ATG, OKT3	ATG, OKT3	baziliximab, ekulizumab, dacilizumab
Fenntartó kezelés	szteroid, azatioprin, ciklosporin	ciklosporin szteroid, azatioprin, takrolimusz	mikofenolát- mofetil	everolimusz, szirolimusz
Fenntartó kezelés gyakori mellékhatásai	Cushingoid küllem, sztriaiák, osteoporózis, hypertónia, obesitas kedvezőtlen metabolikus hatások	csontvelődepresszió, anaemia, tremor vérzékenység légszervi nehézség, láz, hidegrázás, hányinger kedvezőtlen metabolikus hatások	gasztrointesztinális: hasmenés, hányás, nincs metabolikus rontó hatása	diabetogén, diszlipidémia kedvezőtlen metabolikus hatások

1. táblázat: Az immunszuppressziós gyógyszerek összefoglalása

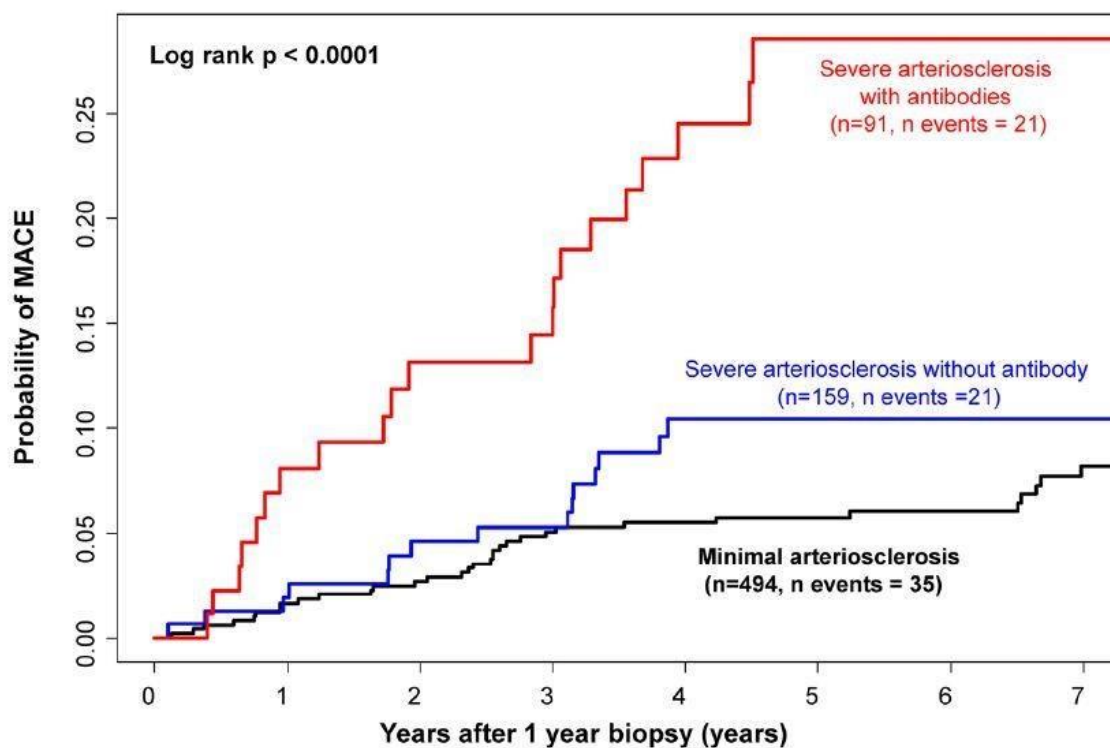
Az első időszakban az akut kilökődés aránya magas volt a műtétet követő első évben, a graft túlélés 50-60%-os volt. A ciklosporin bevezetését követően az akut rejekciók aránya csökkent 30-50 %-ra. (27,28). A harmadik nagy gyógyszercsoport a limfociták purin szintézisében a IMPDH (inozin-5'-monofoszfát dehidrogenáz) inhibitora, a proliferáció gátló MMF (mikofenolát mofetil) volt, előnye: nincsenek anyagcserét érintő mellékhatásai. A következő készítmény a szirolimusz, mely egy T-sejt válasz jelátviteli útjait tekintve a CNI (kalcineurininhibitor) hatásmechanizumussal szingerista, a 3 jelátviteli utat, egyben a proliferáció szignált gátló mTORC1 komplex inhibitor. A modern immunszuppressziós kezelés következtében a rövid távú eredmények javultak, a hosszútávú eredmények azonban nem követték ezt az ütemet. A hosszútávú graftvesztés okai összetettek, az alábbi ábra foglalja össze késői graft vesztés okait (29-30.)



6. ábra. A vesetranszplantált recipiensek késői graft vesztes okainak összefoglalása

(forrás: *Practical Recommendation for Long-term Management of Modifiable Risks in Kidney and Liver Transplant recipients: a Guidance Report and Clinical Checklist by Consensus on Managing Modifiable Risk in Transplantation. J. Neuberger et al. Transplantation 2017; 101: S1-S56.*)

A recipiens oldalról az életkor, a BMI (body mass index), a komorbiditások, későn induló graft funkció (korábbi nomenklaturában ATN-ként (akut tubuláris nekrózis) használták, ami szövettani diagnózis, a későn induló graft funkció (DGF, delayed graft function), ez első hetekben dialízist tesz szükségessé), a dialízisben eltöltött idő, dohányzás, edukáció foka, szociális státusz emelhető ki (31-40). Az átlag populációhoz képes a dializáltak kardiovaszkuláris kockázata fokozott, ezért a klinikai gyakorlatban fontos kiemelni a magasabb kockázatú betegeket (32). 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. A 65 év feletti betegek életkilátását a dialízisen töltött idő erősen meghatározza, számukra a gyors transzplantáció az előnyös, akár ECD (expanded criteria donor) vállalásával (ET: senior program) (33). Loupy és munkacsoportja ismerteti, hogy a HLA-ellenes (Humán-Leukocita-Antigén) donor specifikus antitestek jelenlétében a major kardiovaszkuláris események rizikója emelkedik, amit a 7.ábra demonstrál. A tradicionális rizikófaktorok mellett a keringő HLA-ellenes antitest jelenlétében agresszív kezelés javasolt (34).



	0	1	2	3	4	5	6	7
N at risk	494	482	475	462	410	354	287	206
N events	0	9	14	25	26	27	28	33
	159	153	148	145	117	93	66	41
	0	4	8	9	15	15	15	15
	91	83	77	76	62	40	18	13
	0	8	12	13	19	21	21	21

7. *ábra* A donor-specifikus antitest hatása az akcelerált arteriosclerosisra
(forrás: Loupy A et al. *Circ res.* 2015).

A transzplantáció legfontosabb minőségi mutatója a betegtúlélés. Molnár és munkacsoportja által ismertett prognosztikus függvényben a klinikai kiválasztási algoritmusban az ECD veséhez a magas kockázatú recipiens kiválasztását célszerű elkerülni, ennek a becsléséhez a www.Txscores.org segítséget nyújthat. A vesetranszplantáltak 5 éves túlélési valószínűsége hazánkban megfelel az EU átlagnak, ezen belül a budapesti klinika mutatója a legkedvezőbb és a debreceni egyetemé a legkedvezőtlenebb a 2010-es ÁSZ jelentés értelmében (42).

1.4. A prognosztikus függvények helye a napi gyakorlatban

Alapvető igény mind a beteg számára, mind a kezelőorvos számára, hogy meg tudjuk becsülni a veseátültetés kockázatát az egyes meghatározó tényezők összesített hatása alapján. A prognosztikus modelleket hitelesíteni kell gyakorlati alkalmazásuk előtt, hogy megállapítható legyen, hogy a függvény nemcsak abban a betegpopulációban képes elfogadható becslésre, amelyikben létrehozták, és így segítséget tud nyújtani a betegre szabott döntéshozatalban. A betegek rizikó becslése segítséget nyújthat a transzplantáció előtti periódusban a klinikai gyakorlatban annak az eldöntésében, hogy tegyük-e várólistára a beteget, vagy maradjon dialízisen. 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 összefoglaló közleményt, melyben 2005-2015 közötti időszak publikációit tekintették át, melyek a transzplantált vese graft kimenetelét becslő modelleket foglalják össze (43). 23 tanulmányban statisztikai módszerek közül Cox modellt alkalmaztak, logisztikus regressziót 5 közleményben. A különböző modellekben a graft elégtelenség definíciója változatos volt. Igen sok prediktort vizsgáltak: szérum kreatinint, eGFR-t, proteinuriát, akut rejekciót, akut tubuláris nekrozist, karotisz pulzus hullám terjedési sebességet, az alkalmazott immunoszuppressziót. Az irodalomban gyakran használt prediktorok köre változatos: beteg és a donor életkora, kardiovaszkuláris betegség megléte, diabétesz, hipertónia a recipiens oldalról, HLA DR egyezés mértéke, CIT (hideg isémia idő) idő, kései graft funkció, transzplantációs-éra, immunoszuppresszív terápia. Molnár és munkatársai egy olyan súlyszámrendszert alkottak, amelyhez a szükséges adatok, prediktorok mindegyike rendelkezésre áll a transzplantációkor (44). A mortalitás és a graft veszteség becslésére 10 prediktort használtak: a recipiens életkora, a végstádiumú veseelégtelenség kóroka, fennállásának ideje, a hemoglobin, albumin értékek, komorbiditások, rassz, biztosítás típusa, donortényezők közül: a donor életkora, ECD donor, diabétesz, HLA egyezés. Összevetve ezt az új rendszert az EPTS-sel (Estimated PostTransplant Survival Score), Kasiske modelljével és az iChoose Kidney Score-ral, amelyek egy kimenetelt

becsülnek, jelen modellel a graft túlélése mellett a beteg túlélése is becsülhető, a dialízisben dolgozó nefrológusnak gyakorlati segítséget jelenthet a várólistás dializált betegének transzplantációt követő várható túlélésének becslésében (45). Az új model, ami a www.TrasnplantScore.com-on elérhető az eddigi legjobb diszkriminativ képességgel rendelkezik (C-statisztika 0,70; CI: 95%, 0,67-0,73 a mortalitásra, 0,60-0,66 a graft kimenetelre, kombinált kimenetelre 0,61-0,66) (44,45).

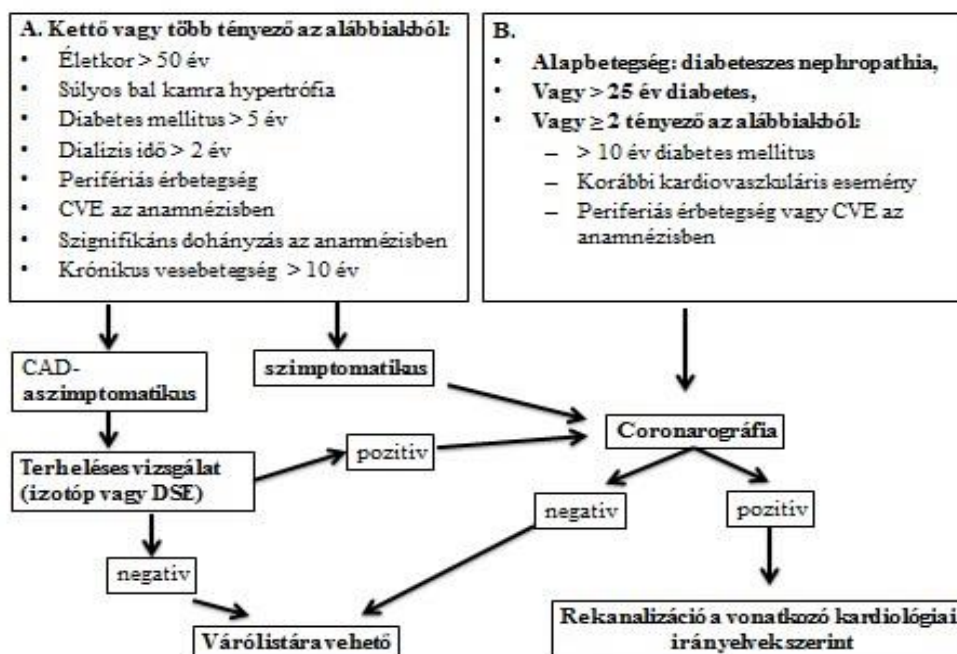
1.5 A dialízisbe visszakerült betegek mortalitása, kezelési nehézségek

A hosszú távú graftvesztés (10 évet követő) háttérében gyakori okok az alábbiak lehetnek: 1. az antitest mediálta kilökődés (ABMR) 2. rekuráló vesebetegség 3. BK nefropátia, 4. intersticiális fibrózis tubuláris atrofíával (IFTA). A HLA-ellenes antitestek magas titere gyakran társul kedvezőtlen graft túléléssel. Ennek háttérében állhat akut humorális rejekció (AMR), krónikus humorális rejekció, és transzplant glomerulopátia. Az antitest mediálta kilökődés sokszor a betegek nonadherenciájával is összefüggést mutat, már meglévő DSA-val (donor specifus antitesttel) rendelkező, vagy *de novo* keletkező DSA esetén szuboptimális immunszuppressziókor alakulhat ki magas immunológiai rizikó esetén szenitizált betegekben (korábbi transzplantációk, transzfúziók, terhességek, graftektómia). A visszatérő alapvesebetegség is okozhatja a graftvesztést, ezek felnőttkorban leggyakrabban a FSGS (fokális szegmentális glomeruloszklerózis), IgA nefropátia, membranózus glomerulopátia, membranoproliferativ glomerulopátia, SLE, diabetészes nefropátia, az interstitialis fibrózis tubuláris atrofíával (IFTA). A graft vese krónikus károsodása miatt dialízisre visszatérő betegek száma emelkedik (46-50). A vesepótló kezelés indításának az ötödik leggyakoribb oka a graft elvesztése (DAGL: 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 immunszuppresszív terápia leépítési sémájáról, a transzplantált vese eltávolításáról, a további transzplantációról (51). A vezető halálok a betegek

növekvő életkorára és az igen gyakori diabéteszre, nehezen kezelhető hipertóniára vezethető vissza, ami sokszor az ISU terápia mellékhatásaként alakul ki. A halálozási kockázat mértéke dialízisen a graft elvesztését követő év során – dializált várólistás betegekhez viszonyítva: az első évben 17 %, a 3 éves 33%. (54) A DOPP (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) tanulmány alapján a betegeknek közel harmada nagyvéna kanüllel rendelkezett a vesepótló kezelés indításakor, kifejezettebb volt az anémiájuk, alacsonyabb albumin szinttel rendelkeztek (52-55). 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 PD versus HD túlélésben nem volt különbség korai (<2év) és késői (>2év) halálozás szerinti alcsoport analízisben sem. A graftektómia klasszikus indikációi a következők akut szövődmény esetén a. artéria/véna trombózis b. terápia rezisztens akut rejekció c. graft ruptúra d. biopszia vérzéses szövődményei e. akut szeptikus szövődmény f. primeren nem működő graft g. graft malignoma. Krónikus graft elégtelenség esetén a. immunszuppresszió csökkentésre graft duzzadása fájdalommal b. hematuria c. szubfebrilitás, láz d. eritropoietin rezisztens anémia, malnutrició-inflammációs 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 graftektómia mind a korai (1 nap> <1 év) mind a késői graft vesztés esetén a halálozás alacsonyabb kockázatával járt (56-63).

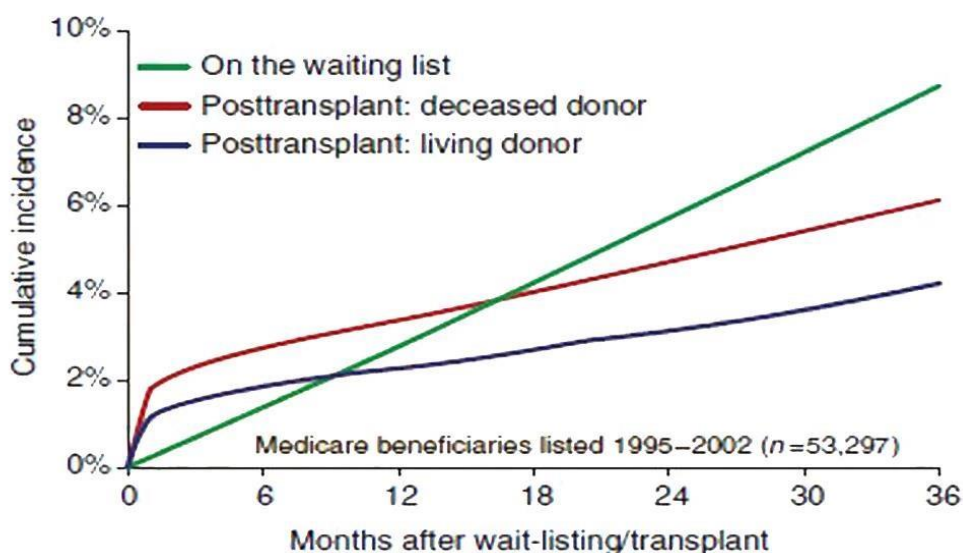
1.6 Kardiovaszkuláris kockázat a várólistás vesebetegek körében

A betegek tradicionális és nem tradicionális rizikófaktorokkal rendelkeznek, melyek egy része kezelhető, egy része nem (64-66). 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, krónikusan vesekárosodott betegek körében gyakoribb a koronáriabetegség előfordulása, 37-53 %-ukban legalább egy koszorús érben 50%-osnál nagyobb szűkület fordul elő (67-71). A randomizált, kontrollált tanulmányokban a végstádiumú vesebetegek alulreprezentáltak, az ajánlásoknak megfelelő kardioprotektív gyógyszereket a kedvezőtlen mellékhatásprofil (vérzéses szövődmények, kalcifilaxis) miatt szuboptimális dózisban kapják (72-86). A Magyar Kardiológus Társaság és a Magyar Transzplantációs Társaság irányelve különbözik a koszorúbetegség kivizsgálását illetően. A 8.ábra szemlélteti a MANET kivizsgálási algoritmusát. Munkánk során a 2014-es Amerikai Kardiológus Társaság irányelvét és az Európai Kardiológiai Társaság nem szívűtétekre vonatkozó irányelvét alkalmaztuk a várólistára kerüléskor (87).



8.ábra A várólistás betegek koszorúérbetegségének kivizsgálási algoritmus a Magyar Nefrológiai Társaság alapján

A transzplantációt követően első három hónapban a betegek vulnerábilisak, irodalmi adatok alapján gyakoribb az akut kardiális történések kialakulásának valószínűsége (9. ábra), ami az immunoszuppresszív gyógyszerek vér viszkozitást növelő, lipidszint emelő hatása és a NODAT (new-onset diabetes mellitus) miatt lehetséges (23).



9. ábra. Az akut szívinfarktus kumulatív incidenciája a várólistán a posztranszplantációs periódusban (forrás: Hart et al. 2014. *Kidney Int* (23).)

2. CÉLKITŰZÉSEK

2.1 A centrumunkban transzplantált betegek túlélésének megismerése

Kutatási törekvésem 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, melynek segítségével meg tudjuk becsülni a veseátültetés kockázatát az egyes prediktorok összesített hatása alapján.

2.2 A graftelégtelenség miatt dialízisbe visszakerült betegek túlélésének összehasonlítása a dializáltakéval

Munkám során vizsgáltam a transzplantált vese krónikus károsodása miatt graftelégtelen, dialízisbe visszakerült betegek túlélését, összevetve a transzplantációra nem került hemodializáltakéval.

2.3 A graftektómiák indikációja és hatása a beteg túlélésre

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.

2.4. A várólistás és a transzplantált betegek 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. MÓDSZEREK

3.1. Bevont betegek, adatgyűjtés. A spanyol prognosztikus függvény hitelesítése saját centrumunkban átültetett betegpopuláción

A betegek adatait a 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, diabétesz transzplantáció előtt, kardiovaszkuláris betegség a transzplantáció előtt, bal kamra hipertrófia, akut tubuláris nekrozis (dialízis igény a transzplantációt követő 2-3 héten és szövettani lelet pozitivitása esetén). A prediktorok definíciói az alábbiak voltak: bal kamra hipertófia: ehokardiográfiás lelet vagy EKG kirtériumok alapján; hipertónia: 140/90 Hgmm-t meghaladó vérnyomás; vaszkuláris kalcifikáció: aorto iliaikális régióban rtg-n leírt meszesedés; kardiovaszkuláris megbetegedés: dokumentált iszkémiás szívbetegség (AMI: akut miokardiális infarktus, enzimemelkedés, koronarográfia, EKG alapján, koronária bájpassz műtét), TIA (transziens iszkémiás attack), sztrók; perifériás artériás betegség: dokumentált revaszkularizáció, amputáció (39). A betegek követéséhez szükséges adatokat a Borsod-Abaúj-Zemplén, Szabolcs-Szatmár-Bereg és a Hajdú-Bihar- megyei dializáló állomásokról, valamint a háziorvosoktól kaptuk meg. 501 beteg

kórlapjait átnézve a végleges adatbázisban 340 beteg esetében állt rendelkezésre az összes adat, beleértve a prediktorokat és a követési időt. Az adott nyolc prediktoron kívül vizsgáltuk még a HLA egyezést, a nem, a BMI-t, a hideg iszkémiás időt (CIT idő: folytonos és kategórikus változóként is vizsgáltuk), a hemoglobint egyváltozós elemzésben, valamint kiegészítettük a predikciós modellt. A függvény segítségével a halálozás 5 éves becsült kockázata is meghatározható. Hernandez modelljében közölt prediktorok (életkor, keringési betegség (CVD), diabétesz mellitus (DM), szérum kreatinin szint, vaszkuláris kalcifikáció (VC), dialízis időtartam, akut tubuláris nekrozis) mellett kiterjesztettük a vizsgálatot más prediktorokra is (CIT idő, HLA egyezés, poszttranszplantációs hemoglobin szint) (39). Vizsgáltuk a függvény kalibrációs és diszkriminatív képességét. Előbbi alatt értve, hogy mennyiben tudja a függvény előrejelezni a halálozás gyakoriságát a saját betegeink körében az egyes kockázati csoportban, utóbbi alatt értve pedig, hogy milyen mértékben képes elválasztani egymástól az 5 évet túlélő, illetve nem túlélő betegeket.

3.2 A graft elégtelenség következtében dialízisbe visszakerült transzplantált betegek

Vizsgálatunkba 180 beteget vontunk be, akik a DE OEC Extrakorporális Szervpótló Centrumában 2000-2005 között kerültek krónikus hemodialízis programba (123 beteg naív hemodializált, illetve 57 HD-be visszakerülő kadaver transzplantált (re-HD csoport)). A transzplantációkat a DE OEC Transzplantációs Centrumában 1991-2002 között végezték. A reHD csoport betegeit az észak-kelet-magyarországi régió műveseállomásai gondozták (BorsodAbaúj-Zemplén, Szabolcs-Szatmár-Bereg és Hajdú-Bihar megye). A betegeket 2010.december 15-ig követtük.

3.3 A vizsgálatokban alkalmazott statisztikai módszerek

A statisztikai elemzéseket STATA szoftver segítségével végeztük. A folytonos változók összehasonlítása kétmintás t-próbával történt, a kategorikus változók esetén χ^2 -próbát alkalmaztunk. Az eredményeket $p < 0.05$ értéktől tekintettük statisztikailag szignifikánsnak. Az egyes változók és kimeneti végpontok kapcsolatának vizsgálatára egy- illetve többváltozós Cox analízist használtunk valamint Kaplan-Meier szerinti túlélés számítást log-rang próbával.

A hitelesített spanyol prognosztikus függvény az alábbi formájú volt:

$\ln(h_t) = \ln(h_0) + b_1 \cdot x_1 + \dots$, ahol $(h)_t$ a veszély (hazard) függvény.

A függvény hitelesítéséhez kiszámítottuk minden beteg várható öt éves túlélési valószínűségét. Lévéen 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, -hogyan a bekövetkező és a várható halálozás között milyen mértékben tesz különbséget- Hosmer-Lemeshow próbával vizsgáltuk meg, lokálisan súlyozott simítással. Összevetettük a becsült halálozási kockázat deciliseiben a várt, a bekövetkezett halálozásokat. A prognosztikus függvény szenzitivitási és specificitási értékeit az 5 éves halálozási kockázathoz tartozóan táblázatban foglaltuk össze. A függvény diszkriminatív képességét, hogy milyen mértékben tesz különbséget az elhunyt és a túlélő betegek között a ROC görbe alatti terület nagyságával jellemeztük- adott küszöbértékhez tartozó szenzitivitás és specificitás érték ismeretében- információt ad a klinikai alkalmazhatóságot tekintve (88-91). Minél nagyobb a görbe alatti terület nagysága, annál jobb a függvény diszkriminatív képessége, annál jobban elkülöníti az 5 éven belül elhunytakat az 5 évet túlélőktől. A modellben szereplő prediktorokon kívül a saját vizsgálatunkban a vizsgált prediktorok közül vizsgáltuk a nem, CIT (hideg iszkémiás idő), HLA egyezés, testtömeg-index, hemoglobinszint kapcsolatát a túléléssel

egyváltozós elemzésben vizsgáltuk, majd kiterjesztve többváltozós elemzésben a hemoglobin szint túlélésre kifejtett hatását is elemeztük. A vizsgálati csoportok túlélését a nyers elemzésben Kaplan-Meier elemzéssel hasonlítottuk össze. A potenciális zavaró tényező hatását Coxregressziós elemzésben korrigáltuk (87-89).

4. EREDMÉNYEK

4.1.1. A spanyol prognosztikus függvény hitelesítése. A függvény kalibrációs képessége

A vizsgált magyar és a publikált spanyol betegcsoport demográfiai adatait a 2. táblázatban foglaltuk össze. A spanyol és a magyar vizsgálati csoportok 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. 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.

Betegek adatai	Magyar csoport (n=340)	Spanyol csoport (n=616)
Életkor (év)	41 ±11.67	42±22
Férfi nem	65	67
Dialízisben töltött idő (hó)	29,28 ±31.1	27,28±28
Hipertónia	75	83
Vaszkuláris kalcifikáció	23	20
Kardiovaszkuláris betegség transzplantáció előtt	30	17
Bal kamra hipertrófia	42	30
ATN/ DGF (akut tubuláris nekrózis/ kései graft funkció)	7,37	38
Diabétesz aránya transzplantáció előtt	6,2	18
GFR:15 alatti: a betegek 5,62%-ban		
15-29 között:15 %-ban		
30-49 között:60 % -ban		
50-89:15 %-ban		
90-es érték fölötti 2,66%		

A számok folytonos változók esetén átlag (szórás), kategorikus változók esetén %-ok

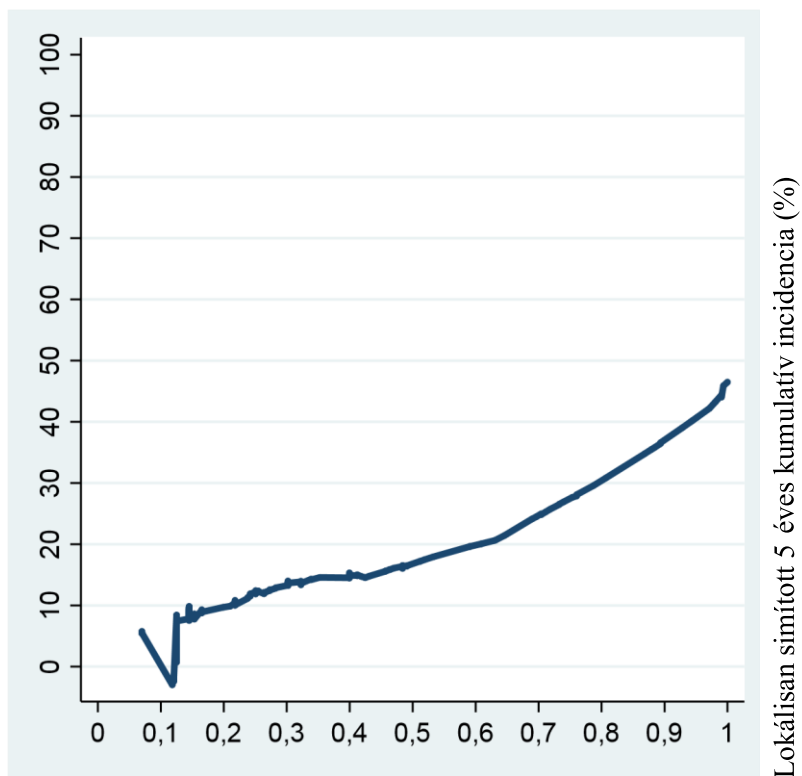
2. táblázat. A magyar és a spanyol betegcsoport demográfiai adatainak összegzése

A becsült 5 éves halálozási kockázat tartománya széles volt: 7-100%, átlagos rizikó 27,8 %. medián rizikó: 15,3 %. Becsült halálozások száma lényegesen meghaladta a ténylegest 95 versus 55 (Hosmer-Lemeshow próba p-érték $<10^{-3}$). A 2. táblázatból látható, hogy az alacsony rizikójú csoportban jól kalibrált a függvény, de a magas rizikójú csoportokban erősen túlbecsülte a halálozást (3. táblázat). Az első két decilist egy csoportba tettük. A 4. táblázat mutatja a magas kockázatot definiáló az 5-éves halálozási kockázat küszöbérték alapján a szenzitivitást és specificitási értékeket. Amennyiben például az 5-éves becsült kockázat küszöbértékének 0,25öt választunk a magas kockázatúak azonosítására, azaz azokat a személyeket tekintjük magas kockázatúaknak, akik esetében a becsült kockázat ennél magasabb, akkor azt láthatjuk, hogy

azok közül, akik meghaltak 5 éven belül 56% (a szenzitivitás), akik túléltek azok közül pedig 34% (100%- specificitás) tartozott ebbe a csoportba. A predikciós függvény teljesítménye összességében gyengének mondható, rosszul kalibrált és gyenge diszkriminatív képességű. Az 11. ábra mutatja a ROC görbe alatti terület nagyságát 0,65 (CI:95% 0,59-0,7), mely igen alacsony és nincs olyan küszöbérték, amelyet választva klinikai alkalmazást lehetővé tevő szenzitivitási és specificitási értékkel bírna (4.táblázat) (89-91). A gyenge teljesítménye miatt klinikai alkalmazhatósága limitált.

5-éves becsült halálozási kockázat (%)	Betegszám	Becsült halálozeset szám	Tényleges halálozeset szám	5-éves kumulatív incidencia (%)
0,07-7,0	86	6,0	9	10,5
7,1-12,5	39	4,8	3	7,7
12,6-14,5	40	5,8	5	12,5
14,6-15,3	14	2,1	3	21,4
15,4-24,2	26	5,4	3	11,5
24,3-30,2	37	10,3	5	13,5
30,3-46,4	30	11,8	7	23,3
46,5-71,8	34	19,2	8	23,5
71,9-100	33	29,3	12	35,3
Összesen	340	94,7	55	16,2

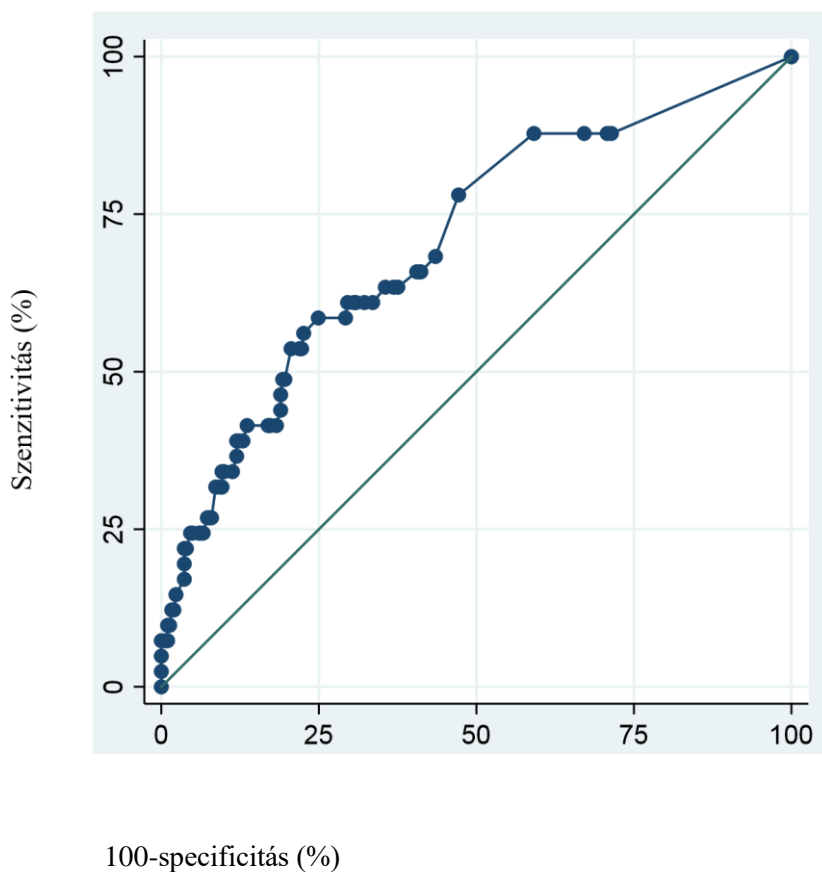
3. táblázat. Becsült és tényleges halálozesetszám, valamint a halálozás 5-éves kumulatív incidenciája a becsült 5-éves kockázat deciliseiben



10. ábra. A halálozás előfordulásának gyakorisága a becsült kockázat függvényében

Küszöbérték	Szenzitivitás (%)	Specifitás (%)
0,12	84	27
0,25	56	66
0,46	40	82
0,70	24	90
0,93	9	98

4.táblázat: A prognosztikus függvény szenzitivitása és specifitása a magas kockázatot definiáló az 5-éves halálozási kockázat küszöbérték alapján



11. ábra. Az ROC-görbe alatti terület nagysága 0,65 (95%-os konfidencia intervallum (KI): 0,59-0,70) volt

4.1.2.A prediktorok mortalitásra kifejtett hatásának összehasonlítása a két adatállományban

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) az 5. táblázat foglalja össze az adatokat. 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. 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 (egyváltozós elemzésben kapott $p = 0.04$).

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 halálozás 8%-kal volt alacsonyabb (VH: 0,92, 95%-os KI: 0,86-0,97) szint esetén a halálozás 8%-kal volt alacsonyabb (VH: 0,92, 95%-os KI: 0,86-0,97).

5. táblázat. A prediktorok és a mortalitás összefüggése a saját és a spanyol vizsgálatban

Prediktor	VH (95 % KI) derivációs adatállomány	VH (95 % KI) hitelesítési adatállomány
Életkor		
<50	referencia	referencia
50-60	1,8 (1,3-4,3)	0,8 (0,5-1,4)
> 60	3,9 (2,8-9,7)	1,1 (0,5-2,6)
TX előtti kardiovaszkuláris betegség	2,3 (1,4-3,8)	2,5 (1,7-3,7)
Szérum kreatinin 221 µmol/L	2,5 (1,4-4,4)	1,3 (0,8-2,1)
BKH	2,2 (1,2-3,7)	1,3 (0,5-1,2)
Vaszkuláris kalcifikáció	1,8 (0,9-3,1)	2,2 (1,4-3,4)
DM transzplant előtt	1,8 (0,9-3,4)	1,2 (0,6-2,6)
Dialízis 48 hónapnál hosszabb idő	1,8 (1,03-3,1)	0,7 (0,4-1-1)
ATN	1,7 (1,1-2,7)	2,7 (1,5-5,0)

KI: konfidencia intervallum, VH: veszélyhányados, BKH: bal kamra hipertrofia, TX: transzplantáció, DM: diabétesz

mellitusz, ATN: akut tubularis nekrozis

4.2.1. A graft vesztést követően dialízisbe visszatért betegek túlélése

Vizsgálatunkba 180 beteget vontunk be, akik a DE OEC Extrakorporális Szervpótló Centrumában 2000-2005 között kerültek krónikus hemodialízis programba (123 beteg naív hemodializált, illetve 57 HD-be visszakerülő kadáver transzplantált (re-HD csoport)). A transzplantációkat a DE OEC Transzplantációs Centrumában 1991-2002 között végezték. A reHD csoport betegeit az észak-kelet-magyarországi régió műveseállomásai gondozták (BorsodAbaúj-Zemplén, Szabolcs-Szatmár-Bereg és Hajdú-Bihar megye). A betegeket 2010.december 15-ig követtük. A vizsgálati csoportok túlélését a nyers elemzésben Kaplan-Meier elemzéssel hasonlítottuk össze. A potenciális zavaró tényező hatását Cox-regressziós

elemzésben korrigáltuk. A 6. táblázat foglalja össze az adatokat. A naiv hemodializált 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 m² a HD csoportban és 10,3 mL/min/1,72 m² 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, hogy a graftelegtelen 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, úgyhogy 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 transzplantációról hemodialízisbe visszatért betegek átlagéletkora 42 év volt, mind a graftektomizált, mind a nem graftektomizált csoportban (5. táblázat). 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 % (42). 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. A graftektómiára került betegek esetében a graft átlagos túlélési ideje 6,0 év (szórás: 3,1), a graftektómiára nem került betegek esetén ugyanezen adatok 5,3 év (szórás: 3,0). Gyakori volt ebben a betegcsoportban, hogy kihagytak kontroll vizsgálatokat, az ISU gyógyszereiket pontatlanul szedték, ill. önkényesen elhagyták. Öngyilkosság két alkalommal fordult elő a graftektómiára nem került betegek körében (6. táblázat).

6. táblázat. A HD és re-HD-s betegek jellemzői

	HD csoport (N=123)	re-HD csoport (N=57)	p-érték
Férfi (%)	55,3	64,8	0,2
Életkor (év)	62,4 (13,1)	44,1 (12,0)	p<10 ⁻³
Alapvesebetegség*			0,03
GN	21,8	39,3	
DN	23,4	17,9	
ADPKD	13,7	10,7	
CPN	4,8	12,5	
Vaszkuláris	21,8	8,9	
Ismeretlen	14,5	10,7	
GFR (mL/min/1,72 m ²)	9,2 (5,7)	10,3(4,7)	0,2
Hb (g/L)	99,5 (21,1)	92,1 (16,9)	0,02
Ca (mmol/L)	2,08 (0,32)	2,13 (0,30)	0,3
P (mmol/L)	1,87 (0,62)	1,73 (0,53)	0,2
Totál koleszterin (mmol/L)	5,20 (1,53)	5,80 (2,47)	0,05
Triglicerid (mmol/L)	2,06 (1,32)	2,02 (1,12)	0,8
Sztatin szedők aránya (%)	27,7	12,5	0,01

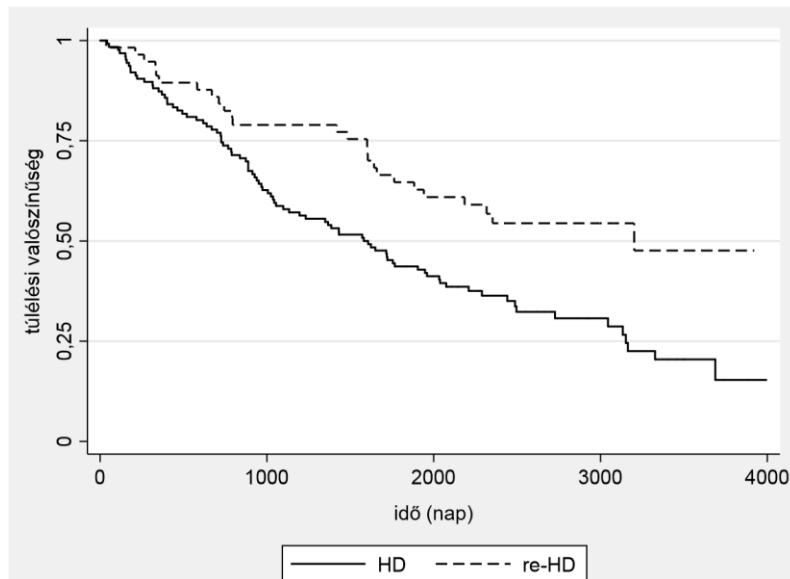
A számok kategorikus változók esetében %-ok, folytonos változók esetében átlagok (szórás).

GN: glomerulonefritis, DN: diabeteszes nefropátia, APKD: felnőtt típusú autoszóm domináns policisztás vesebetegség, CPN: krónikus pielonefritisz

A nyers elemzésben a re-HD csoportban szignifikánsan jobb volt a túlélés (VH: 0,51; 95%-os KI: 0.33-0.59) (12. ábra). A 12. ábráról leolvashatóak az egyes túlélési valószínűségek, bár az egyes éveknél ez nehézkes, lévén az idő tengely napok szerint van megadva. A nemzetközi irodalommal kapcsolatos összevethetőség érdekében az évenkénti túlélési valószínűségeket a

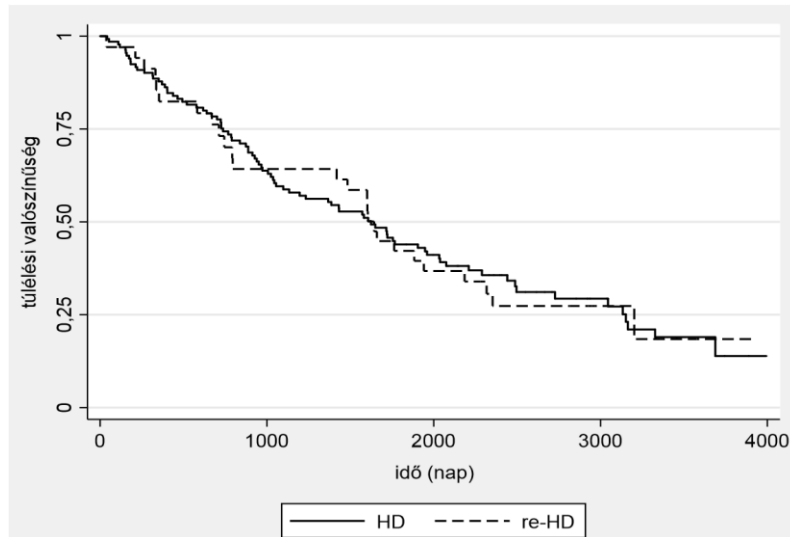
HD r-HD csoportra táblázatos formában is megadtuk.

12. ábra. A túlélés valószínűsége a HD és re-HD csoportban



	1 év	2 év	3 év	5 év
HD csoport túlélési valószínűsége	0,87	0,75	0,59	0,52
re-HD csoport túlélési valószínűsége	0,89	0,84	0,79	0,77

A betegek eltérő kor- és nemszerinti eloszlására korrigálva nem volt kimutatható túlélési előny (VH: 1,09; 95%-os KI: 0,64-1,87) (13. ábra).



13. ábra. A túlélés valószínűsége a HD és re-HD csoportban korrigálva a nemre és az életkorra

4.2.2. A transzplantált vese eltávolításának indikációi és a graftektómia hatása a túlélésre

Beteganyagunkban a graftok eltávolítása a következő okok miatt történt: 17 esetben akut rejekció vagy súlyos gyulladás, 12 esetben súlyos anémia, 14 esetben elektív nefrektómia. A betegek jellemzőit a 7.táblázat mutatja.

7. táblázat. A graftekomizáltak és a graftektómián át nem esett betegek adatai

	Graftektomizáltak	Nem-graftektomizáltak
	(n=43)	(n=14)
Kor dialízis újraindításkor (évek)	42,8	42,4
Férfiak (%)	62,5	78,5
Re-transzplantációk száma	15	2
Rossz együttműködés	3 (6,97%)	3 (21%)
Halálozás a dialízis újraindításától számított 1 évben	3 (6,97 %)	3 (21 %)
Halálozás a dialízis újraindításától számított 1 éven túl	10 (23,25 %)	7 (50 %)
Öngyilkosság száma	0	2 (14,3 %)

A számok kategorikus változók esetében %-ok, folytonos változók esetében átlagok (szórás).

A graftektómián átesett betegeknél statisztikailag nem szignifikáns túlélési előnyt igazoltunk (nyers VH: 0,50; 95 %-os KI: 0,22-1,12, p-érték: 0,09; korra és nemre korrigálva VH: 0,56; 95 %-os KI: 0,24-1,32; p-érték: 0,18).

4.2.3. Az eltávolított graftok hisztopathológiája

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. borderlajn (n=2), d. akut humorális (n=1), e. krónikus transzplantációs nefropátia (n=13) f. egyéb (infarktus, tromboembólia, pauci immun vaszkulitisz n=4) (8. táblázat).

8. táblázat. 37 graftektómia szövettanának összefoglaló táblázata

Leletek	Negativ	Enyhe	Közepesen-súlyos
Krónikus gyulladás	0	19	18
Akut gyulladás	24	11	2
	Jelen	Hiányzik	
Arteriopátia (intima hiperplázia, falvastagodással)	19	18	
Vaszkuláris trombózis (artériás, vénás)	25	12	

4.3. A várólistás betegek kardiovaszkuláris kockázatának vizsgálata

28 új beteget helyeztünk várólistára 2013- 2014 júliusa között FMC-Debreceni centrumában. 46 beteg volt várólistán ebben a periódusban, közülük 15 % hemodializált, 50 % a peritonealis dialízisből került ki, 2,3 % preemptív 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 mellitusz 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 dohányzó volt, 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 az optimális dialízis kezeléssel. A magas rizikó csoportban 5 beteg koronária intervención esett át, ebből 2 esetben, többér betegség miatt bájpassz műtétre került sor. A magas rizikójú csoport gyógyszeres kezelése béta blokkolókból, ACE-inhibitorokból, ASA-ból, sztatinokból állt (9. táblázat).

9. táblázat: Várólistára kerülő betegek jellemzői a kardiovaszkuláris kockázatnak megfelelő csoportok alapján (HD: hemodialízis, PD:peritoneális dialízis,BB:béta blokkoló, ACEi: ACE gátló ASA: aszpirin származék)

Jellemzők	Alacsony kariovaszkuláris kockázat	Közepes kockázatúak	Magas kockázat
Betegek száma	15	5	8
Kor (év)	42 ±12	51± 6	65±8
Dializisen töltött idő (hónapok)	2,5	17,4	13
Dialízis modalitás			
HD	3	3	4
PD	10	2	2
HD+PD	0	0	0
Predialízis	2	0	2
Kardiológiai kivizsgálás			
EKG	15	5	8
Jellemzők			
	Alacsony kariovaszkuláris kockázat	Közepes kockázatúak	Magas kockázatú csoport
Eltérés a szívultrahangon	3	1	5
Invazív kivizsgálás	0	1	5
Kardioprotektív gyógyszerek			
ACEi	10 (66%)	4 (80 %)	8 (100 %)
BB	8 (53 %)	4 (80 %)	6 (75 %)
Sztatinok	1 (20 %)	5 (100 %)	8 (100 %)
ASA	4 (26%)	3 (60 %)	8 (100 %)

5. MEGBESZÉLÉS

Míg a veseátültetés rövidtávú eredményessége javulást mutat az elmúlt két évtizedben, a hosszútávú graft és beteg túlélés javulásának üteme elmarad ettől (30). 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-sepcifikus 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 (36). 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 (31). 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 fenntartó 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 becült halálozási valószínűség kategóriáiban. A becült 5 éves halálozási kockázat tartománya széles volt: 7-100 %. A becült 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 ROCgörbe 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 (92). 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 (31). 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 traszplántáltak vettek részt preemtív 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 onlajn-hemodiafiltráció, high-flux membránok) is jelentős különbséget 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 traszplantektómiáról. A dialízisbe visszatért betegek körében a Debreceni Traszplantációs Centrum viszonylag nagyobb arányban végzett graftektómiákat a többi magyar traszplantációs 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 együttműködésben adódott különbség. A graftvesztés gyakori oka a krónikus antitest mediálta rejekció, mely kialakulásáért a nem együttműködő betegek nem megfelelő gyógyszereszedési szokásai tehetők felelőssé. Következésképpen *de novo* antitest termelődést vonva maga után, és gyakran terápia refrakter antitest mediálta rejekció a graft vesztés oka. Vizsgálatunkban a graft eltávolítás okai a következők voltak: 17 esetben akut rejekció vagy súlyos gyulladás (szepszis), 12 esetben súlyos anémia, 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 anémia, az emelkedett gyulladásos markerek (CRP, ferritin), alacsony albumin szintek a relatív indikációkba sorolhatók, ily módon az elektív csoportba tehetők. A retranszplantációra 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 (94). 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 (94). A késői graftelegtleneesség (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 (51). A klinikai gyakorlatban mi is ezt követjük. Javasolnánk a Magyar Nephrologiai Társaság számára ebben a témában a graftelegtelen transzplantált beteg menedzsmentje a dialízis programba visszakerülést követően a nemzetközi ajánlások átvételét (54,93), megfogalmazását, egységes irányelv megfogalmazását, 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 betegek 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 stressz ultrahangot 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 (34).

6. ÖSSZEFOGLALÁS

Értekezésem első részében egy közölt, spanyol prognosztikus függvény hitelesítését végeztem el elsőként a magyar vesetranszplantáltakon. A munkám során igazoltuk, 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 (72,82).

A graftelégtelenséget követően dialízisbe visszakerülő betegek életminősége rosszabb, mortalitásuk fokozott a dialízisbe való visszatérés első évében (88). Amennyiben a graftelégtelenség a transzplantációt követően egy év alatt kialakult, akkor a graftektómia ajánlott (93). 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 betegeink túlélése nemre és korra korrigálva nem különbözött a nem transzplantált dializáltak túlélésétől.

A várólistára kerülő betegeink 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 (68). A vesetranszplantáció előtti kardiovaszkuláris betegség szűrése indokolt, hiszen Foley elemzése óta ismert, hogy a dializált betegek kardiális halálozása 10-20-szor magasabb az átlagpopulációhoz képest (35).

A sikeres veseátültetést követően a kardiális halálozás akár töredékére is csökkenhet, ez azonban még mindig 3-5-ször magasabb, mint az átlagpopulációban. Az aszimptomás dializált betegek nagy részében találnak koszorúér szűkületet 40-50%-osat, amikor nem történik intervenció. Ezekben az esetekben agresszív rizikócsökkentés indokolt (angiotenzinreceptor blokkolók, bétablokkolók, sztatinok, trombocita aggregáció gátlás). A magas rizikójú betegek kiemelése szükséges. A terheléses vizsgálatok közül a dializált betegek számára a stressz ultrahang, a szívizom szintigráfia javasolható (87). Magasrizikójú betegeknél ezen lépcsőfokok kihagyhatók, revaszkularizáció szükséges (intervenció, szívműtét). A betegeinknél mindhárom rizikócsoportban (alacsony, közepes, magasrizikójú) a klasszikus rizikó faktorok csökkentését

céloztuk meg, optimalizáltuk a kardioprotektív gyógyszereket, és a revaszkularizációs beavatkozásokat lehetőség szerint transzplantáció előtt javasoltuk. Összegezve a módosítható klinikai tényezők időben történő, optimális célértékeket elérő kezelésével, a dialízis időtartamának csökkentésével, a vesetranszplantált beteg anémiájának korrekciójával a veseátültetett betegek életkilátásai javíthatók.

7. SUMMARY

In the first part of our examinations we validated a spanish prognostic function first time in Hungarian transplant recipients. The function grossly overestimated the risk of death in patients with high risk. Acute tubular necrosis and vascular calcification were more strongly related, and age, serum creatinine level, left ventricular hypertrophy, presence of diabetes mellitus, time on dialysis and pretransplant CV disease similarly related to the risk of death in the derivation and the validation datasets. Only hemoglobin level had a strong and statistically significant association with the risk of death when it was added to the model. In the second part of our study we compared the characteristics and survival of patients with graft failure readmitted to dialysis to transplant-naive dialysed patients (HD group) and assessed whether their survival was affected by the removal of the failed graft. After adjustment for age and gender there was no difference in the survival probability of the two groups.

In the third part of our examinations we outline cardiovascular screening and management among transplant candidates in Hungary. The goals of cardiac evaluation include assistance in determination of transplant candidacy and identification of patients who might benefit from preoperative cardiac intervention and aggressive risk factor modification to decrease perioperative and posttransplantation cardiovascular events. Through management of modifiable risk factors we can improve our patients outcome and graft survival.

8. IRODALOMJEGYZÉK

1. Coresh J, Selvin E, Stevens L A et al: Prevalence of chronic kidney disease in the United States. JAMA. 2007; 298: 2038-47.
2. Eckardt KU, Coresh J, Devuyst O et al: Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. Lancet. 2013; 382:158-69.
3. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K et al: Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. Lancet. 2013; 382: 260-72.
4. Nagy J.: Krónikus vesebetegségek „epidémiája”. Orv Hetil. 2013; 154: 43-51.
5. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis.2002;39: S1-S266.
6. The European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (ERAEDTA) Registry Annual Report 2015: a summary. A.Kramer et. al. Clinical Kidney Journal (2018; 11:108-122)
7. www.ovsz.hu/szervdonacio
8. Gondos A, B. Döhler, H. Brenner, G. Opelz. Kidney graft survival in Europe and int United States: Strikingly Different Long-term Outcomes. Transplantation 2013;95: 267-274.
9. Gill J, Marcello T, Nathan J et al. The impact of the waiting time and comorbid conditions on the survival benefit of kidney trasplantation. Kidney Int. 2005; 68: 2345-2351.
10. Kasiske B.L, Maclean J. R., Snyder JJ. Acute myocardial infarction and kidney trasplantation. J Am. Soc Nephrol. 2006; 17: 900-907.

11. Kiberd N, Panek R. Cardiovascular outcomes in outpatient kidney transplant clinic: the Framingham risk score revisited. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3:822-828.
12. Lentine, K.L., Brennan, D.C., Schnitzler, M. A. Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16: 496–506.
13. Aalten, J., Hoogeveen, E.K., Roodnat, J.I. et al, Associations between pre-kidneytransplant risk factors and post-transplant cardiovascular events and death. *Transplant Int*. 2008; 21:985–991.
14. Raggi, P., Boulay, A., Chasan-Taber, S. et al, Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39:695–701.
15. Gowdak, L.H., de Paula, F.J., Cesar, L.A. et al, Screening for significant coronary artery disease in high-risk renal transplant candidates. *Coron Artery Dis*. 2007; 18:553–558.
16. Ohtake, T., Kobayashi, S., Moriya, H. et al, High prevalence of occult coronary artery stenosis in patients with chronic kidney. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:1141-8.
17. Charytan, D., Kuntz, R.E., Mauri, L. et al, Distribution of coronary artery disease and relation to mortality in asymptomatic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2007; 49:409–416.
18. Hayashi, T., Obi, Y., Kimura, T. et al, Cardiac troponin T predicts occult coronary artery stenosis in patients with chronic kidney disease at the start of renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23: 2936–2942.
19. Manske, C.L., Wang, Y., Rector, T. et al, Coronary revascularisation in insulin-dependent diabetic patients with chronic renal failure. *Lancet*. 1992; 340:998–1002.

20. Kumar, N., Baker, C.S., Chan, K. et al, Cardiac survival after preemptive coronary angiography in transplant patients and those awaiting transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6:1912–1919.
21. Israni, A.K., Synder, J.J., Skeans, M.A. et al, Predicting coronary heart disease after kidney transplantation: patient outcomes in renal transplantation (PORT) study. *Am J Transplant.* 2010; 10:338–35.
22. Ducloux, D., Kazory, A., Chalopin, J.M. Predicting coronary heart disease in renal transplant recipients: a prospective study. *Kidney Int.* 2004; 66:441–447.
23. Jardine, A.G., Fellstrom, B., Logan, J.O. et al, Cardiovascular risk and renal transplantation: post hoc analyses of the assessment of lescol in renal transplantation (ALERT) study. *Am J Kidney Dis.* 2005; 46:529–536.
24. Hart A., Weir Mr., Kasiske BL. Cardiovascular risk assessment in kidney Transplantation. *Kidney Int* 2015; 87:527-34.
25. Ayus JC, Achinger SG, Lee S, Transplant nephrectomy improves survival following a failed renal allograft. *J Am Soc Nephrol.* 2010; 21:374-80.
26. Heldal K, Hartmann A, Grootendorst DC et al. Benefit of kidney transplantation beyond 70 years of age. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1680-1687.
27. Van der Vliet J A, Warle MC, Cheung CL et al. Influence of prolonged cold ischemia in renal transplantation. *Clin Transplant,* 2011; 6:612-6.
28. Calne RY, White DJ, Thiru S et al. Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet,* 1978; 2:1323-7.
29. Vincenti F, Friman S, Scheuermann E et al. Result of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus.

Am J Transplant. 2007; 7:1506-14.

30. Neuberger JM, Wolf O, Bechstein et al. Practical Recommendation for Long-term Management of Modifiable Risks in Kidney and Liver Transplant recipients: a Guidance Report and Clinical Checklist by Consensus on Managing Modifiable Risk in Transplantation. *Transplantation* 2017; 101: S1-S56.
31. Hernandez D, Rufino M, Bartolomei S. et al. A novel prognostic index for mortality in renal transplant recipients after hospitalization. *Transplantation* 2005; 79:337-343.
32. Schold JD et al. The pivotal impact of center characteristics on survival of candidates listed for deceased donor kidney transplantation. *Med Care* 2009; 47: 146-153.
33. Walrawen C, Austin PC, Knoll G. Predicting potential benefit of renal transplantation in patients with chronic kidney disease. *CMAJ* 2010; 182: 666-672.
34. Loupy A, Vernerery D, Viglietti D et al. Determinants and Outcomes of accelerated Arteriosclerosis Major Impact of Cicrulin Antibodies. *Circ. res.*2015; 117:470-482.
35. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 1998; 12:16-23.
36. Beddhu S, Burns FJ, Saul M, et al. A simple comorbidity scale predicts clinical outcomes and costs in dialysis patients. *Am J. Med.* 2000; 108:609-613.
37. Eiam-Ong S, Sitprija V. Comorbidities in patients with end-stage renal disease in developing countries. *Artif Organs,* 2002; 26:753-756.
38. Khan IH, Catto GR, Edward N et al. Influence of coexisting disease on survival on renal replacement therapy. *Lancet.*1993; 341:415-418.

39. Hernandez D, Rufino M, Gonzales-Posada JM et al. Predicting delayed graft function and mortality in kidney transplantation. *Transplant Rev.* 2008; 22:21-26.
40. Jassal SV, Schaubel DE, Fenton SS. Baseline comorbidity in kidney transplant recipients: A comparison of comorbidity indices. *Am J kidney Dis.* 2005; 46:136-142.
41. Jeloka TK, Ross H, Smith R et al. Renal transplant outcome in high cardiovascular risk recipients. *Clin Transplant.* 2007; 21:609-614.
42. <http://www.ovsz.hu/oco/asz-jelentes-szervtranszplantacio-donacio-es-az-alternativkezelesek-ellenorzeserol>
43. Kabore R et al. Risk prediction models for graft failure in kidney transplantation: a systemic review. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32: 68-76.
44. Molnár M., Nguyen DV., Chen Y. et al. Predictive Score for Posttransplantation Outcomes. *Transplantation.* 2017 ;101(6):1353-1364.
45. Kasiske BL, Cangro CB, Hariharan S et al. For the American Society of transplantation: the evaluation of renal transplant candidates: clinical practice guidelines. *Am J Transplant* 2001; Suppl 2:3-95.
46. Molnar MZ, Ichii H, Lineen J, et al. Timing of return to dialysis in patients with failing kidney transplants. *Semin Dial.* 2013; 26:667-74.
47. Keith DS, Nichols GA, Guillon CM et al. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organisation. *Arch Intern Med.* 2004; 164:659-663.
48. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39: S1-S266.

49. Rao PS, Schaubel DE, Guidinger Nk et al. A comprehensive risk quantification score for deceased donor kidneys: the kidney donor risk index. *Transplantation*. 2009; 88: 231-236.
50. Gill JS: Managing patients with failed kidney transplant: how can we do better? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011; 20:616-621.
51. Pham PT., Everly M., et al. Management of patients with a failed kidney transplant: Dialysis reinitiation, immunosuppression weaning, and transplantectomy. *World J Nephrol* 2015;4:148159.
52. Meier-Krische HU, Kaplan B: Death after graft loss: a novel endpoint for renal transplantation. *Transplant Proc*. 2001; 33:3405-3406.
53. Knoll G, Muirhead M, Trsjeski L, et al. Patients survival following renal transplant failure in Canada. *Am J Transplant* 2005; 5:1719-1724.
54. Rao PS, Schaubel DE, Jia X, Li S et al. Survival on dialysis post-kidney transplant failure: results from the Scientific Registry of Transplant Recipients. *Am J Kidney Dis*. 2007;49:294300.
55. Arias M, Escallada R, de Francisco Al, Rodrigo E et al. Return to dialysis after transplantation. Which would be the best way? *Kidney Int*. 2002; 61:85-88.
56. Sasal J, Naimark D, Klassen J, et al. Late renal transplant failure: an adverse prognostic factor at initiation of peritoneal dialysis. *Perit. Dial Int* 2001; 21:405-410.
57. Sleiman J, Garrigue V, Vetromile F et al. Return to dialysis after renal allograft loss: is dialysis treatment initiated too late? *Transplant Proc* 2007; 39:2597-2597.
58. Ayus JC, Achinger SG: At the peril of dialysis patients: ignoring the failed transplant. *Semin Dial*. 2005; 18:180-184.

59. Lopez-Gomez M, Perez-Flores I, Jofre R et al. Presence of failed kidney transplant in patients who are on hemodialysis is associated with chronic inflammatory state and erythropoietin resistance. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:2494-2501.
60. Johnston O, Rose C, Landsberg D et al. Nephrectomy after transplant failure: current practice and outcomes. *Am J Transplant* 2007; 7:1961-1967.
61. Goldfarb. Romyantzev AS, Hurdle JF, Baird B et al. The role of preemptive re-transplant in graft and recipients outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:1355-1364.
62. Khakhar Ak, Shahinian VB, House AA et al. The impact of allograft nephrectomy on percent panel reactive antibody and clinical outcome. *Transplant Proc* 2003; 35:862-863.
63. Sener A, Khakhar AK, Nguan CY et al. Early but not late allograft nephrectomy reduces alloimmunisation after transplant failure. *Can Urol Assoc. J* 2011; 1:1-6.
64. Messa P., Ponticelli C, Berardinelli L. Coming back to dialysis after kidney transplant failure. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:2738-2742.
65. Gill J, Marcello T, Nathan J, et al. The impact of waiting time and comorbid conditions on the survival benefit of kidney transplantation. *Kidney Int* 2005; 68:2345-51.
66. Kasiske BL, Madan JR, Snyder JJ. Acute myocardial infarction and kidney transplantation. *J. Am Soc. Nephrol* 2006;17: 900-907.
67. Kiberd B, Panek R. Cardiovascular outcomes in the outpatients kidney transplant clinic: the Framingham risk score revisited. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:822-828.
68. Lenitne KL, Brennan DC, Schnitzler MA. Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:496-506.

69. Aalten J, Hoogeveen EK, Rodnat Ji et al. Associations between pre- kidney transplant risk factors and post transplant cardiovascular events and death. *Transplant Int.* 2008; 21:985-991.
70. Raggi P, Boulay A., Chesean-tabet S et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:695-701.
71. Godwak LH, de Paula FJ, Cesar L A et al. Screening for significant coronary artery disease in high risk renal transplant candidates. *Coron Artery Dis.* 2007; 18:553-558.
72. Ohatke T, Koboyashi S, Moriya H et al. High prevalence of occult coronary artery stenosis in patients with chronic disease at the initiation of renal replacement therapy: an angiographic examination. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:1141-1148.
73. Charytan D, Kuntz RE, Amuri Le t al. Distribution of coronary artery disease and relation to mortality in asymptomatic hemodialysis patients. *Am J. Kidney Dis.* 2007; 49:409-416.
74. Hayashi T, Obi Y, Kimura T et al. Cardiac troponin T predicts occult coronary artery stenosis in patients with chronic kidney disease at the start of renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:2936-2942.
75. Manske CI, Wang Y, rector T et al. Coronary revascularisation in insulin-dependent diabetic patients with chronic failure *Lancet*, 1992: 340:998-1002.
76. Kumar N, Baker Cs, Chan K, et al. Cardiac survival after preoperative coronary angiography in transplant patients and those awaiting transplantation. *Clin J. Am Soc Nephrol.* 2011; 6:1912-9.
77. Israni Ak, Synder JJ, Skeans MA et al. Predicting Coronary Heart Disease after Kidney Transplantation: Patients Outcomes in Renal Transplantation (POST) Study. *Am Journal of transplantation.* 2010.10:338-353.

78. Ducloux D, Kazory A, Chalopin JM. Predicting coronary heart disease in renal transplant recipients: a prospective study. *Kidney Int.* 2004; 66:441-447.
79. Jardine AG, Fellstorm B, Logan JO et al. Cardiovascular risk and renal transplantation: Post hoc analyses of the Assessment of Lescol in renal transplantation (ALERT) Study. *Am J Kidney Dis.* 2005; 46:529-536.
80. Ronco C et al.: Cardiorenal syndromes. *European Heart Journal* 2010; 31:703-711.
81. Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA et al. The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int.* 2002; 62:1524-1538.
82. Rigatto C, Foley R, Jefferys J et al. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy in renal transplant recipients: prognostic value and impact of blood pressure and anemia. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14: 462-468.
83. Harrel FE Jr, Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med.* 1996; 15:361-387.
84. Blosser CD, Bloom RD. Posttransplant anemia in solid organ recipients. *Transplant Rev.* 2010; 24:89-98.
85. Ayus Jc, Achinger SG et al. transplant nephrectomy improves survival following a failed renal allograft. *J Am Soc.Nephrol* 2010;21:374.380.
86. M. Ali., MA Soaly, A. Hsaaban et al. Cardiovascular Risk Assessment Among Potential Kidney Transplant Candidates and Perioperative Outcome: Analysis of 75 Consecutive Middle Eastern Patients. *Transplant Proceedings*, 2011; 43:1531-1536.

87. Lentine KL, Costa SP, Weir MR, et al. Cardiac disease evaluation and management among kidney and liver transplantation candidates: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *J. Am Coll Cardiol* 2012; 60:434.
88. J Malyszko, H. Bachorzewska-Gajewska, A. Tomaszuk-KAZberuk et al. Cardiovascular disease and kidney transplantation-evaluation of potential transplant recipient. *Pol Arch Med Wewn.* 2014; 124:608-16
89. Harrel FE Jr, Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med*, 1996; 15:361-387.
90. Cleveland Ws. Robust locally weighted regression and smoothing scatterplots. *J Am Stat Assoc.*1979; 74:829-836.
91. Hanley J A, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating. *Radiology.*1982; 143:29-36.
92. Kessler m, Ladriere M, Giral M et al. Does preemptive kidney transplantation with a deceased donor improve outcomes? Results from a French trnasplant network. *Transplant International.*2011; 266-275.
93. Andrews P.A. Summary of the British Transplantation Society Giudelines for Management of the Failing Kidney Transplant. *Transplantation.* 2014; 98:1130-1133.
94. Tóth F., Zádori G, Fedor R. et al A Single-center Experience of Allograft Nephrectomies Following Kidney Transplantation. *Transplant Proceedings* 2016; 48:2552-2554.

Tárgyszavak

vesetranszplantáció, prognózis, hitelesítés, graftelégtelenség, kardiovaszkuláris szűrés

Keywords

renal transplantation, prognosis, validation, cardiovascular screening, graft failure

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

- 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
- 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
- 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.**, Módos, 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.: Donorszelekciós 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., Győry, 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., Körtvéyesiné Bari, K., Becs, G., **P. Szabó, R.**, Balla, J., Kárpáti, I., Mátyus, J., Újhelyi, 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 tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2018.04.21.

