A vesetranszplantált betegek és a transzplantált vese túlélését meghatározó tényezők

Doktori tézisek

Dr. Remport Ádám

Semmelweis Egyetem
Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola

Témavezető: Dr. Rosivall László egyetemi tanár, az orvostudományok doktora

Hivatalos bírálók:
Dr. Deák György főorvos, Ph.D.
Ifj. Dr. Sótonyi Péter egyetemi adjunktus Ph.D.

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Sótonyi Péter egyetemi tanár, az MTA rendes tagja

Szigorlati bizottság tagjai:
Dr. Tislér András egyetemi docens, Ph.D.
Dr. Szederkényi Edit egyetemi adjunktus, Ph.D.

Budapest 2012

Bevezetés

A krónikus vesebetegség (CKD) a fejlett országok lakosságának 10%-át érintő közegészségügyi probléma. A krónikus vesebetegség jelenlegi nemzetközi stádiumbeosztása a becsült glomeruláris filtrációs ráta (eGFR) értékén alapul, és a CKD5 stádiumba (eGFR<15 ml/min/1,73m^2) tartozó betegek nagy része veseműködést pótló eljárásra, dialízis kezelésre vagy vesetranszplantációra szorul.

Ma már irodalmi evidencia, hogy az arra alkalmas betegek számára veseátültetés a jobb életminőségen túl a várható életkilátás jobb esélyét nyújtja a dialízis kezeléshez viszonyítva. A veseátültetésre váró betegek számának növekedése és a donorhiány kapcsán nem csak a vesék optimális allokációja kap hangsúlyt, hanem a transzplantált vese minél hosszabb távú működésének biztosítása és a betegek élettartamának további növelése is. A dializált betegek kardiovaszkuláris halálozásának a kockázata az átlagpopulációnak mintegy 10-20-szorosa. Ennek alapján értelemszerűen merül fel, hogy a veseátültetés előtt dialízisen töltött idő kapcsolatot mutathat a veseátültetés későbbi eredményeivel, a vese-graft és a betegek túlélésével. Amerikai retrospektív adatbázis elemzésekkel szemben ezt európai populáción végzett vizsgálatok során nem erősítették meg.

A sikeres veseátültetést követően elért veseműködés átlagosan a fiziológiás érték fele, azaz a betegek többsége a CKD3 stádiumba sorolható. A nem transzplantált populációban a vesefunkció beszűkülése a hypertonia, az anémia, a bal kamra hypertrophia, a csont és ásványi anyagcsere zavar és a lipid-anyagcsere zavar gyakoriságnak növekedésével és a kardiovaszkuláris-, valamint az összes halálozás fokozott kockázatával jár. Korábban néhány retrospektív vizsgálat kimutatta, hogy a szérum kreatinin értékének növekedése a vese-graft elvesztésének és a halálozásnak a fokozott kockázatával jár,

azonban a CKD klasszifikáció bevezetése óta a CKD stádiumokkal, továbbá az eGFR-rel összefüggő eredmények nem ismertek. A mikofenolát-mofetil (MMF) hozzáadása a vesetranszplantáltak calcineurin-inhibitor(CNI) és kortikoszteroid alapú immunszuppressziójához a korai akut rejekció gyakoriságának és súlyosságának markáns csökkenésével és számos vizsgálati eredmény alapján a betegek és a transzplantált vese túlélésének növekedésével járt. Kérdésként merülhet fel, hogy az MMF használata befolyásolhatja-e más tényezők – nevezetesen a veseátültetés előtti dialízis időtartam illetve a transzplantált vese funkciója - és a vese-graft túlélés valamint a betegek túlélésének kapcsolatát.

A krónikus vesebetegség, különösen a dialízis kezelés mellett fennálló anémia a kardiovaszkuláris események és halálozás ismert kockázati tényezője. A veseátültetést követően fennálló ún. poszt-transzplantációs anémia (PTA) keresztmetszeti vizsgálatok alapján gyakori jelenség, a betegek több mint 1/3-át érintheti, azonban nem tisztázott a kapcsolata a betegek és a vese-graft túlélésével .

Kutatásaim során a veseátültetést megelőző dialízis idő hosszának, a transzplantált vese funkciójának és a veseátültetést követően észlelt anémiának a vesetranszplantáció eredményességére gyakorolt hatását elemeztem.

Célkitűzések

A vizsgálataim során a következő hipotéziseket kívántam ellenőrizni:

1, Feltételeztem, hogy a transzplantációt megelőző dialízis idő hossza előnytelenül befolyásolja a betegek életkilátásait valamint a halálozásra korrigált vese-graft túlélést, és hogy ez a hatás hosszú távon is érvényesül.

2, Feltételeztem, hogy a transzplantált vese funkciója pozitív összefüggést mutat a transzplantált betegek hosszú távú túlélésének esélyével és a vese-graft elégtelenség, a dialízisre való visszakerülés gyakoriságával.

3, További hipotézisem volt, hogy az immunszupreszív terápia egyes összetevői, különösen a mikofenolát alkalmazása módosító hatást gyakorolhat az eredményekre mindkét vizsgálatban.

A vesetranszplantált betegek anémiájával kapcsolatosan a következő hipotéziseket kívántam ellenőrizni:

1, A vesetranszplantációt követően fennálló anémia előnytelenül befolyásolja a betegek életkilátásait.

2, A vesetranszplantációt követően fennálló anémia előnytelenül befolyásolja a vese-graft túlélést.

Módszerek

Az értékezésemben bemutatott eredmények közel azonos betegcsoporton végzett három klinikai tanulmányból származnak, amelyek módszertani elemeit összevonva ismertetem.

Betegek, adatgyűjtés:

A három vizsgálat betegpopulációja egy nemzetközi szinten is ismert, számos tényezőt elemző keresztmetszeti vizsgálatból, a „Transplantation and Quality of Life-Hungary Study, - TransQoL-HU Study" vizsgálatból és ennek a beteg kohorsznak a prospektív követéséből származik. A Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinikájának nephrológiai gondozásában álló 1067 felkért veseátültetett betegből a visszautasítást, kizárási kritériumokat (akut rejekció és infekció 1 hónapon belül) illetve a visszamenőleg hiányos adatokat figyelembe véve a dialízis idő hatásának vizsgálatához 926, a vesefunkcióéhoz 985, az anémia hatásának vizsgálatához 938 beteget vontunk be. A rendelkezésre álló dokumentációból a demográfiai adatok mellett kigyűjtöttük a releváns kórtörténeti adatokat, az immunszuppresszió és az egyéb gyógyszeres terápia adatait. A komorbiditásokat az ESRD-SI (End Stage Renal Disease Severity Index) szerinti érték összegével számítottuk. A transzplantáció

specifikus paraméterek a transzplantációs program klinikai adatbázisából kerültek legyűjtésre. A DGF (Delayed Graft Function) meghatározása a vizsgálat során a nemzetközi irodalomban közel egységesen használt definíció szerint a transzplantáció utáni első héten belüli dialízis kezelés szükségessége volt. Az akut rejekciót, mivel szövettani megerősítés csak az esetek kisebb hányadában történt, a szakirodalom gyakorlata alapján a rejekció elleni terápia használata alapján definiáltuk. A dialízis időtartam hatásának vizsgálatához három csoportot képeztünk, az első csoportba került betegek kevesebb mint 1 évig részesültek dialízis kezelésben, a második csoportban lévő betegek dialízis ideje 1 és 3 év között volt, a harmadik csoportba kerültek azok a betegek akik több mint 3 évig részesültek dialízis kezelésben.

A becsült GFR számítása és a betegek besorolása:

A becsült GFR-t az MDRD4 – 186-os formulával számítottuk:

eGFR (ml/perc/1,73m^2)= 186 x (szérum kreatinin)$^{-1,154}$ x (életkor) $^{-0.203}$

(x 0,742 nőknél)

A vese-graft funkció és a túlélési végpontok vizsgálatához a krónikus vesebetegség stádium beosztása alapján az eGFR érték szerint a betegeket a következő csoportokba osztottuk:

1. csoport: eGFR $\geq$ 60 ml/perc/1,73m^2 (CKD 1-2 stádium)
2. csoport: 60 ml/perc/1,73m^2 > eGFR $\geq$ 30 ml/perc/1,73m^2 (CKD 3 stádium)
3. csoport: : eGFR < 30 ml/perc/1,73m^2 (CKD 4-5 stádium)

Az anémia definíciója:

Az anémiát az Amerikai Transzplantációs Társaság WHO-val megegyező kritériumai alapján definiáltuk: férfiak esetében 130 g/l-nél; nők esetében 120 g/l-nél alacsonyabb vér hemoglobin szint.

A betegek követése:

A betegek prospektív követése során két kimeneti végpont, a működő vese-grafttal történő halálozás és a dialízisre való visszakerülés (= halálozásra

korrigált vese-graft túlélés) dátumát gyűjtöttük. A dialízis idő és a GFR hatásának vizsgálata során a betegek követési ideje közel 5 év volt (medián/interquartilis tartomány(IQR)/: 58, 10 hónap) illetve az anémia hatásának vizsgálata során közel 4 év (medián/IQR: 46, 6 hónap) volt.

A vizsgálatokban alkalmazott statisztikai módszerek:

Az adatokat a TransQol-HU vizsgálat munkacsoportja által kifejlesztett számítógépes adatbázisban rögzítettük. A statisztikai elemzéseket az SPSS 10.0 –15.0 és STATA 8.0 szoftver segítségével végeztük. A folytonos változók összehasonlítása kétmintás t-teszttel, Mann-Whitney U teszttel vagy Kruskal-Wallis H teszttel történt, míg a kategorikus változók elemzéséhez Khi-négyzet tesztet használtunk. A többszörös összehasonlításhoz ANOVA analízist használtunk Bonferroni korrekcióval. 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 rank teszttel. A többváltozós modellben minden, az egyváltozós modellben $p < 0,15$ értéket elért változót vizsgáltunk. Adatainkat az un. “left truncation” módszerrel, azaz balra korrigált Cox modellel is elemeztük. A rizikó proporcionalitását Schoenfeld reziduálisok segítségével ellenőriztük és a független változók közötti esetleges kolinearitást varianciahatás faktorok (VIF) segítségével teszteltük.

Eredmények:

A transzplantált vese és a betegek túlélésének kapcsolata a transzplantáció előtti dialízis kezelés idejével:

A vizsgálatba történő bevonás idejében a transzplantáltak közül 759 (82%) beteg szedett kortikoszteroid készítményt, 554 (59,8%) MMF-t, 603 (65%) beteg immunszuppressziója cyclosporin, 154 (16,7%) betegé tacrolimus alapú

volt, azaz 757 (81,7%) beteg szedett CNI készítményt. Korábbi beállítás illetve korábbi klinikai vizsgálati protokoll alapján 105 (11,3%) beteg szedett azathioprint és 19 (2%) beteg kapott sirolimust. (Ez a terápia megoszlás lényegében a másik két vizsgálat populációjára is releváns.)

A kohorsz átlagos követési ideje közel 5 év, 58 hónap (medián) volt és 3828 beteg életév alatt 152 beteg halt meg (nyers halálozási ráta: 40/1000 beteg életév) és 3509 beteg életév alatt 106 beteg került vissza dialízis kezelésre (nyers vese-graft veszteség ráta: 30/1000 beteg életév). A halálokok közül 21% kardiovaszkuláris, 28%-ban infekció, 19%-ban malignus betegség volt és 32%-ban más, külön nem specifikált ok fordult elő.

A halálozást és a vese-graft veszteséget meghatározó tényezők vizsgálata egyváltozós modellben:

A transzplantáció előtt dialízisen töltött idő szignifikáns kapcsolatot mutatott a halálozással. ($HR_{\text{minden hónapnyi növekedéssel}}$= 1.007; 95% CI: 1.003-1.011; p<0.001) Az egyváltozós modellben az életkor, a férfi nem, az alacsonyabb becsült GFR, az alacsonyabb szérum albumin érték, a magasabb CRP érték, a társbetegségek száma, a cukorbetegség és a hypertonia jelenléte és a transzplantáció óta eltelt idő mutatott kapcsolatot a halálozással.

A transzplantáció előtt dialízis időtartama egyváltozós Cox szerinti analízisben szignifikáns kapcsolatot mutatott a halálozásra korrigált vese-graft túléléssel.($HR_{\text{minden hónapnyi növekedéssel}}$= 1.007; 95% CI: 1.003-1.012; p=0.002) Az egyváltozós modellben az életkor, a CNI mentes terápia, az akut rejekció jelenéte, az alacsonyabb becsült GFR, és az alacsonyabb hemoglobin érték mutatott kapcsolatot a halálozásra korrigált vese-graft túléléssel.

A halálozást és a vese-graft veszteséget meghatározó tényezők vizsgálata többváltozós modellben.

A halálozás viszonylag alacsony száma és a sok - tizenhárom – függő változó miatt a többváltozós elemzést három egymásra épülő Cox modell

alkalmazásával végeztük. A végső modell alapján a transzplantációt megelőző dialízisen töltött idő hossza a vesetranszplantált betegek halálozásának szignifikáns, független kockázati tényezője volt.($HR_{\text{minden hónapnyi növekedéssel}}$= 1.011; 95% CI: 1.006-1.016; p<0.001).

A halálozásra korrigált vese-graft veszteség elemzése során a végső modellben a transzplantációt megelőző dialízisen töltött idő hossza a vese-graft veszteség szignifikáns, független kockázati tényezőjének bizonyult.($HR_{\text{minden hónapnyi növekedéssel}}$= 1.008; 95% CI: 1.001-1.015; p=0.025). A végső modell alapján megállapítható, hogy azoknak a betegeknek, akik kevesebb mint 1 évig (HR: 0,498; 95% CI:0,302-0,820; p=0,006) és azoknak, akik 1-3 évig (HR: 0,577; 95% CI: 0,371-0,899, p=0,015) részesültek dialízis kezelésben, szignifikánsan jobb volt az 5 éves túlélésük azokhoz a betegekhez viszonyítva, akik több mint 3 évig részesültek dialízis kezelésben.

A transzplantált vese és a betegek túlélésének kapcsolata a vese-graft funkcióval:

A vese-graft funkció és a vizsgálati végpontok kapcsolatának vizsgálatához három csoportot képeztünk. Az első csoportba került betegek (n=265, 27%) vese-graft funkciója CKD1-2 stádiumnak felelt meg. A második csoportban lévő betegek vese-graft funkciója CKD 3 stádiumnak felelt meg (n=561, 57%). A harmadik csoportba kerültek azok a betegek akiknek a vese-graft funkciója CKD4-5 stádiumba tartozott(n=159, 16%). Kaplan-Meier szerinti túlélési elemzésben a CKD4-5 stádiumhoz tartozás a betegek szignifikánsan magasabb halálozásával továbbá szignifikánsan magasabb halálozásra korrigált vese-graft veszteségével járt.

A halálozást és a vese-graft veszteséget meghatározó tényezők vizsgálata egyváltozós modellben.

Az egyváltozós elemzésben a becsült GFR a halálozással erős kapcsolatot mutatott. ($HR_{minden\ 10\ ml/perc\ csökkenés}$= 1.262; 95% CI: 1.151-1.384) A CKD1-2 stádiumhoz viszonyítva szignifikánsan nagyobb volt azoknak a vesetranszplantáltak a halálozási kockázata, akik becsült GFR értékük alapján a CKD4-5 stádiumba tartoztak.(HR= 3.046; 95% CI: 1.983 – 4.679)

Az egyváltozós elemzés alapján az életkor, a férfi nem, a cukorbetegség és a hypertonia jelenléte, a transzplantációt megelőző dialízis kezelés időtartama, a transzplantációtól eltelt idő a társbetegségek száma, a szérum albumin, a szérum CRP és a vér hemoglobin értéke is egyaránt a halálozás prediktorának bizonyult. Nem volt kapcsolat a PRA és a CIT (Cold Ischaemia Time) értéke, a retranszplantáció, a CNI, az MMF terápia használata továbbá a kortikoszteroidok és azathioprin alkalmazása, valamint a donor típusa és életkora és halálozás között.

Az egyváltozós elemzés alapján a becsült GFR a vese-graft veszteséggel is erős kapcsolatot mutatott. ($HR_{minden\ 10\ ml/perc\ csökkenés}$= 1.385; 95% CI: 1.239-1.549) A vese-graft veszteség prediktorának bizonyult még az életkor, a transzplantációt megelőző dialízis kezelés időtartama, a DGF és az akut rejekció jelenléte a kórtörténetben, a vér hemoglobin értéke, a HLA-MM és a CNI mentes terápia. Nem volt kapcsolat a vese-graft veszteség és a PRA értéke, CIT, a retranszplantáció, a donor típusa és életkora, az MMF, az azathioprin és a kortikoszteroidok használata között.

A halálozást és a vese-graft veszteséget meghatározó tényezők vizsgálata többváltozós modellben.

A modellben a becsült GFR a halálozás független, szignifikáns meghatározó tényezőjének bizonyult. A becsült GFR minden 10 ml-rel történő csökkenése a halálozás 1,271-szeres kockázatával járt a betegcsoportban. (p<0,001; CI: 1,121-1,440) Amennyiben a modellben a becsült GFR helyett a CKD szerinti

csoportokat elemeztük, a CKD4-5 stádiumba tartozás a halálozás kockázatának szignifikáns növekedésével járt a CKD1-2 stádiumhoz viszonyítva.(HR=2,678; 95% CI: 1,494-4,802) A CKD3 stádium nem járt a halálozás kockázatának a növekedésével.

Többváltozós modellben a vese-graft funkció a vese-graft elvesztésének is a független, szignifikáns meghatározó tényezője volt. A becsült GFR minden 10 ml-rel történő csökkenése a vese-graft elvesztésének 1,344-szörös kockázatával járt a betegcsoportban. (p<0,001; 95% CI: 1,672-7,884) A CKD szerinti csoportok alapján végzett elemzésben a CKD4-5 csoporthoz tartozó betegek esetében a vese-graft elvesztésének a kockázata szignifikánsan nagyobb volt a CKD1-2 csoporthoz viszonyítva. (HR=3,631; 95% CI: 1,672-7,884) A CKD1-2 csoporthoz viszonyítva a CKD3 csoportban a vese-graft veszteség előfordulásának a kockázata tendenciáját tekintve nagyobb volt, azonban ez nem érte el a statisztikailag szignifikáns szintet.

A transzplantált vese és a betegek túlélésének kapcsolata a poszt-transzplantációs anémiával:

A kohorsz átlagos követési ideje közel 4 év, (medián: 46 hónap) volt és 3188 beteg életév alatt 118 (13%) beteg halt meg (nyers halálozási ráta: 37/1000 beteg életév) és 2998 beteg életév alatt 79 (10%) beteg került vissza dialízis kezelésre (nyers vese-graft veszteség ráta: 26/1000 beteg életév).

A halálozást és a vese-graft veszteséget meghatározó tényezők vizsgálata egyváltozós modellben.

Az egyváltozós elemzésben a vér hemoglobin értéke a halálozással szignifikáns kapcsolatot mutatott. ($HR_{\text{minden 1g/l csökkenésre}}$= 1.016; 95% CI: 1,007-1,025, p=0,001) Hasonlóan szignifikáns kapcsolatot mutatott a halálozással az anémia jelenléte.(HR=2,092; 95%CI: 1,458-3,003, p<0,001) Az egyváltozós modellben

az életkor, a férfi nem, a becsült GFR csökkenése, a szérum albumin és a szérum CRP értéke, a társbetegségek száma, a cukorbetegség és a hypertonia jelenléte, a transzplantáció előtti dialízis időtartama és a transzplantáció óta eltelt idő hossza mutatott még szignifikáns kapcsolatot a halálozással. Nem volt kapcsolat az ACEI és ARB készítmények használata továbbá az egyes immunszuppresszív készítmények használata és a halálozás között.

Az egyváltozós modellben a vér hemoglobin értéke szignifikáns kapcsolatot mutatott a halálozásra korrigált vese-graft veszteséggel is.($HR_{\text{minden 1g/l csökkenésre}}$= 1,027; 95%CI: 1,016-1,038, p<0,001) Hasonló szignifikáns kapcsolat volt az anémia jelenléte és a halálozásra korrigált vese-graft veszteség között. (HR=2,934; 95% CI: 1,882-4,574, p<0,001) A modellben a halálozásra korrigált vese-graft veszteséggel az életkor, a cukorbetegség jelenléte, a transzplantációt megelőző dialízis időtartama, az alacsonyabb becsült GFR és a szérum albumin értéke mutatott szignifikáns kapcsolatot. A követési időtartam alatt az ACEI és ARB használata valamint az egyes immunszuppresszív készítmények használata nem mutatott kapcsolatot a halálozásra korrigált vese-graft veszteséggel

A halálozást és a vese-graft veszteséget meghatározó tényezők vizsgálata többváltozós modellben.

A többváltozós modellben a poszt-transzplantációs anémia jelenléte a halálozás független, szignifikáns meghatározó tényezőjének bizonyult, és az anémiás betegek halálozásának a kockázata 4 év alatt közel 70%-kal volt nagyobb a nem anémiás vesetranszplantáltakhoz viszonyítva. (HR=1,690; 95% CI: 1,115-2,560, p=0,013) A vér hemoglobin értéke szintén szignifikáns kapcsolatot mutatott a halálozással, a vér hemoglobin értékének 1 g/l-rel történő csökkenése a halálozás kockázatának 1,011-szeres növekedésével járt. (p=0,033; 95% CI: 1,001-1,022)

A többváltozós Cox modellben az anémia jelenléte a halálozásra korrigált vese-graft veszteség független, szignifikáns meghatározó tényezőjének bizonyult. Az anémiás vesetranszplantáltak kockázata 4 év alatt a vese-graft elvesztésére 240%-kal volt nagyobb a nem anémiás vesetranszplantáltakhoz viszonyítva. (HR=2,465; 95% CI: 1,485-4,090, p<0,001) A vér hemoglobin értéke a halálozásra korrigált vese-graft veszteséggel is szignifikáns kapcsolatot mutatott, értékének 1 g/l-rel történő csökkenése a halálozásra korrigált vese-graft veszteség kockázatának az 1,019-szeres növekedésével járt. (p= 0,003, 95% CI: 1,006-1,032)

Következtetések:

A transzplantált vese és a betegek túlélésének kapcsolata a transzplantáció előtti dialízis kezelés idejével:

A hipotézisemnek megfelelően igazolni lehetett, hogy a veseátültetés után több évvel a vizsgálatba bevont és 5 évig követett betegcsoportban a veseátültetést megelőző dialízis kezelés időtartama a betegek halálozásának és halálozásra korrigált vese-graft veszteségének szignifikáns, független meghatározó tényezője volt. Minden a veseátültetést megelőzően dialízisen töltött hónap a betegcsoportban a halálozás és a halálozásra korrigált vese-graft veszteség kockázatának 1%-os növekedésével járt a követési idő alatt. Eredményeim alapján több évvel a transzplantációt követően is az egy évnél rövidebb ideig dializált betegek 5 éven belüli halálozási kockázata csak 50%-a a veseátültetés előtt 3 évnél hosszabban dialízis kezelésben részesített betegekének.

A transzplantált vese és a betegek túlélésének kapcsolata a vese-graft funkcióval:

A vizsgálataim során kapott eredmények alátámasztották azt a hipotézisemet, hogy a transzplantált vese funkciója pozitív összefüggést mutat a

vesetranszplantált betegek túlélési esélyével továbbá a vese-graft halálozásra korrigált veszteségének gyakoriságával. A transzplantált vese funkciója prevalens beteg kohorszban a vesetranszplantált betegek halálozásának és halálozásra korrigált vese-graft veszteségének szignifikáns, független meghatározó tényezőjének bizonyult. A jelentősen beszűkült vesefunkciójú, CKD4-5 csoportba tartozó betegek 5 év alatti halálozásának a kockázata 2,7-szerese volt a jó vesefunkcióval rendelkező CKD1-2 csoportba tartozó betegekének és a CKD4-5 csoportba tartozó betegek halálozásra korrigált vese-graft veszteségének kockázata közel 4-szerese volt a CKD1-2 csoportba tartozó betegekének. Saját hipotéziseim érintették az immunszuppresszió esetleges szerepét is. Az a feltételezés, hogy a mikofenolát alkalmazása a késői fenntartó terápiában befolyásolhatja az eredményességet, az adott prevalens kohorsz követése során nem volt igazolható. Az immunszuppresszión belül azonban a calcineurin inhibitorok használatának a kerülése a vese-graft elvesztésének a kockázatával szignifikáns kapcsolatban volt.

A transzplantált vese és a betegek túlélésének kapcsolata a poszt-transzplantációs anémiával:

A hipotézisemet megerősítve kimutattuk, hogy a poszt-transzplantációs anémia a vesetranszplantált betegek halálozásának és halálozásra korrigált vese-graft veszteségének szignifikáns, független meghatározó tényezője. A PTA jelenléte a közel 4 éves követési idő alatt a halálozás 67%-os növekedésével járt a nem anémiás betegcsoporthoz viszonyítva. Ugyanebben a modellben az anémiás betegek halálozásra korrigált kockázata a transzplantált vese elvesztésére 2,46-szorosa volt a nem anémiás betegekéhez viszonyítva. Elemzésünk a nemzetközi szakirodalomban az első volt amelyik alátámasztotta, hogy prevalens vesetranszplantált betegek követése során a PTA előnytelenül befolyásolja a veseátültetés eredményességét.

Vizsgálataim során a veseátültetés eredményességét meghatározó módosítható klinikai tényezők hatását elemeztem. Annak a felismerése, hogy törekedni érdemes a vesetranszplantációt megelőző dialízis időtartamának a csökkentésére, a transzplantált vese lehetőség szerinti minél jobb funkciójának elérésére és a vesetranszplantált betegek anémiájának a korrekciójára, tovább javíthatja a veseátültetett betegek életkilátásait.

Saját közlemények jegyzéke

A doktori értekezéshez kapcsolódó közlemények:

1. Molnar MZ, Czira ME, Rudas A, Ujszaszi A, Lindner A, Fornadi K, Kiss I, **Remport A,** Novak M, Kennedy SH, Rosivall L, Kovesdy CP, Mucsi I. Association of the Malnutrition-Inflammation Score with clinical outcomes in kidney transplant recipients. Am J Kidney Dis 2011; 58: (1): 101-108**. IF: 5,242**
2. Molnar MZ, Czira ME, Rudas A, Ujszaszi A, Haromszeki B, Kosa JP, Lakatos P, Beko G, Sarvary E, Varga M, Fornadi K, Novak M, Rosivall L, Kiss I, **Remport A**, Goldsmith DJ, Kovesdy CP, Mucsi I. Association between the malnutrition-inflammation score and post-transplant anaemia Nephrol Dial Transplant 2010 26:(6): 2000-2006. **IF: 3,564**
3. Molnar MZ, Keszei A, Czira ME, Rudas A, Ujszaszi A, Haromszeki B, Kosa JP, Lakatos P, Sarvary E, Beko G, Fornadi K, Kiss I, **Remport A**, Novak M, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP, Mucsi I. Evaluation of the Malnutrition-inflammation score in kidney transplant recipients. Am J Kidney Dis. 2010;56(1):102-111 **IF: 5,242**
4. **Remport A,** Keszei A, Vamos EP, Novak M, Jaray J, Rosivall L, Mucsi I, Molnar MZ. Association of pre-transplant dialysis duration with outcome in kidney transplant recipients: a prevalent cohort study. Int Urol Nephrol. 2011; 43(1): 215-224 **IF: 1,567**
5. **Remport A,** Molnar MZ, Ambrus C, Keszei A, Torok S, Vamos EP, Kiss I, Jaray J, Novak M, Rosivall L, Mucsi I. Impaired renal function is associated with mortality in kidney-transplanted patients. Int Urol Nephrol. 2010; 42(3): 799-809 **IF: 1,567**
6. Molnar MZ, Czira M, Ambrus C, Szeifert L, Szentkiralyi A, Beko G, Rosivall L, **Remport A,** Novak M, Mucsi I. Anemia is associated with mortality in kidney-transplanted patients--a prospective cohort study. Am J Transplant. 2007 Apr;7(4):818-24. **IF: 6,423**

7. Molnar MZ, Novak M, Ambrus C, Kovacs A, Pap J, **Remport A,** Szeifert L, Mucsi I. Anemia in kidney transplanted patients. Clin Transplant. 2005 Dec;19(6):825-33. **IF: 1,887**

8. Szeifert L, Molnár M Zs, Czira M, Kovács Á ZS, Lindner A, Ambrus Cs, **Remport Á,** Szentkirályi A, Novák M, Mucsi I Vesetranszplantált betegek anaemiája. Hypertonia és Nephrológia 2007; 11 (1):13-20

A doktori értekezéstől független angol nyelvű közlemények:

1. Szentkiralyi A, Czira ME, Molnar MZ, Kovesdy CP, **Remport A**, Szeifert L, Vamos EP, Juhasz J, Turanyi CZ, Mucsi I, Novak M. High risk of obstructive sleep apnea is a risk factor of death censored graft loss in kidney transplant recipients: an observational cohort study. Sleep Med. 2011; 12 (3): 267-273 **IF: 3,430**

2. Kovesdy CP, Molnar MZ, Czira ME, Rudas A, Ujszaszi A, Sarvary E, Ambrus C, Szathmari M, **Remport A**, Mucsi I. Diagnostic accuracy of parathyreoid hormone levels in kidney transplant recipients with moderate-to-advanced CKD. Nephron Clin Pract. 2010; 118(2):c78-c85 **IF: 1,843**

3. Ambrus C, Molnar MZ, Czira ME, Rosivall L, Kiss I, **Remport A,** Szathmari M, Mucsi I. Calcium, phosphate and parathyroid metabolism in kidney transplanted patients. Int Urol Nephrol. 2009; 41: 1029-1038. **IF: 1,053**

4. Cseprekál O, Kis E, Schäffer P, Othmane Tel H, Fekete BC, Vannay A, Szabó AJ, **Remport A,** Szabó A, Tulassay T, Reusz GS. Pulse wave velocity in children following renal transplantation. Nephrol Dial Transplant. 2009 Jan;24(1):309-15. **IF: 3,306**

5. Varga M, Rajczy K, Telkes G, Hídvégi M, Péter A, **Remport A,** Korbonits M, Fazakas J, Toronyi E, Sárváry E, Kóbori L, Járay J. HLA-DQ3 is a probable risk factor for CMV infection in high-risk kidney transplant patients. Nephrol Dial Transplant. 2008 Aug;23(8):2673-8. **IF: 3,568**

6. Molnar MZ, Novak M, Szeifert L, Ambrus C, Keszei A, Koczy A, Lindner A, Barotfi S, Szentkiralyi A, **Remport A,** Mucsi I. Restless legs syndrome, insomnia, and quality of life after renal transplantation. J Psychosom Res. 2007 Dec;63(6):591-7. **IF: 1,859**

7. Barotfi S, Molnar MZ, Almasi C, Kovacs AZ, **Remport A,** Szeifert L, Szentkiralyi A, Vamos E, Zoller R, Eremenco S, Novak M, Mucsi I. Validation of the Kidney Disease Quality of Life-Short Form questionnaire in kidney transplant patients. J Psychosom Res. 2006 May;60(5):495-504. **IF: 2,322**

8. Novak M, Molnar MZ, Ambrus C, Kovacs AZ, Koczy A, **Remport A,** Szeifert L, Szentkiralyi A, Shapiro CM, Kopp MS, Mucsi I. Chronic insomnia in kidney transplant recipients.Am J Kidney Dis.2006; 47(4):655-65. **IF: 4,072**

9. Varga M, **Remport A,** Hídvégi M, Péter A, Kóbori L, Telkes G, Fazakas J, Gerlei Z, Sárváry E, Sulyok B, Járay J. Comparing cytomegalovirus prophylaxis in renal transplantation: single center experience. Transpl Infect Dis. 2005 Jun;7(2):63-7.
10. Sarvary E, Nagy P, Benjamin A, Szoke M, **Remport A,** Jansen J, Nemes B, Kobori L, Fehervari I, Sulyok B, Perner F, Varga M, Fazakas J, Lakatos M, Szabo M, Toth A, Járay J. Mutation scanning of the p53 tumor suppressor gene in renal and liver transplant patients in Hungary. Transplant Proc. 2005 Mar;37(2):969-72. **IF: 0,799**
11. Molnar MZ, Novak M, Ambrus C, Szeifert L, Kovacs A, Pap J, **Remport A,** Mucsi I. Restless Legs Syndrome in patients after renal transplantation. Am J Kidney Dis. 2005 Feb;45(2):388-96. **IF: 4,412**
12. Mucsi I, Molnar MZ, Ambrus C, Szeifert L, Kovacs AZ, Zoller R, Barótfi S, **Remport A,** Novak M. Restless legs syndrome, insomnia and quality of life in patients on maintenance dialysis. Nephrol Dial Transplant. 2005 Mar;20(3):571-7 **IF: 2,976**
13. Toronyi E, **Remport A,** Járay J, Máthé Z, Borka P, Perner F. Evaluation of various immunosuppressive regimes in second renal transplants. Transplant Proc. 2001 May;33(3):2315-6. **IF: 0,568**
14. **Remport A,** Sasvári I, Toronyi E, Borka P, Lázár N, Járay J, Perner F. Mycofenolate mofetil-cyclosporine immunosuppression of kidney transplantation recipients with two different corticosteroid doses. Transplant Proc. 2001 May;33(3):2302-3. **IF: 0,568**
15. Borka P, Jakab J, Rajczy K, **Remport A,** Járay J, Hoffer I, Perner F. Temporary donor-derived B-lymphocyte microchimerism leading to hemolysis in minor AB0-incompatible renal transplantation. Transplant Proc. 2001 May;33(3):2287-9. **IF: 0,568**
16. Sárváry E, Nemes B, Járay J, Dinya E, Borka P, Varga M, Sulyok B, **Remport A,** Tóth A, Perner F. Prediction of early renal graft function by the measurement of donor urinary glutathione S-transferases. Transplantation. 2000 Apr 15;69(7):1397-402. **IF: 4,035**
17. Toronyi E, Alföldy F, Járay J, **Remport A,** Máthé Z, Szabó J, Gáti Z, Perner F. Attitudes of donors towards organ transplantation in living related kidney transplantations Transpl Int. 1998;11 Suppl 1:S481-3. **IF: 1,870**
18. Toronyi E, Alföldy F, Járay J, **Remport A,** Hidvégi M, Dabasi G, Telkes G, Offenbacher E, Perner F. Evaluation of the state of health of living related kidney transplantation donors. Transpl Int. 1998;11 Suppl 1:S57-9. **IF: 1,870**
19. Toronyi E, Járay J, Nemes B, **Remport A,** Hidvégi M, Perner F. Comparative analysis of kidneys retrieved from the same donor and transplanted into different recipients. Transpl Int. 1998;11 Suppl 1:S32-4. **IF: 1,870**

20. **Remport A,** Jansen J, Halmos O, Alföldy F, Járay J, Perner F, Rusz A, Kovács G, Karsza A. .Endourological management of late upper urinary tract complications in kidney transplant patients. Transplant Proc. 1997 Feb-Mar;29(1-2):142.

Kumulatív IF: 66,481

A doktori értekezéstől független magyar nyelvű közlemények:

1. **Remport Á.** Vesetranszplantáltakról az általános orvosi gyakorlat számára. Orvostovábbképző Szemle 2011; 18(4):66-72
2. Czira M, Molnár M Zs, Ambrus Cs, Kovács Á, Kóczy Á, **Remport Á**, Szeifert L, Szentkirályi A, Kopp M, Mucsi I, Novák M. Krónikus insomnia vesetranszplantált betegekben. Hypertonia és Nephrológia 2009; 13 (4):158-167
3. Somlai B, Hársing J, Bottlik Gy, **Remport Á**, Török Sz, Földes K, Perner F, Kárpáti S Melanoma előfordulása vesetranszplantált betegeken. Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle 2009; 85 (3):131-135
4. Varga M, **Remport A,** Czebe K, Péter A, Toronyi E, Sárváry E, Fehérvári I,Sulyok B,Járay J. A Cytomegalovírus-fertőzés rizikófaktorai, hatásai, és a megelőzés lehetőségei transzplantációt követően. Orv Hetil. 2008 Mar 23;149(12):551-8.
5. Benko T, Fehérvári I, Rácz K, Friedrich O, Gálfy I, Török S, **Remport A,** Járay J, Bodor E, Szabolcs Z. Az első sikeres kombinált szív- és veseátültetés Magyrországon Orv Hetil. 2008 Jan 27;149(4):147-52.
6. Langer R, Tóth A, Máthé Z, **Remport A,** Járay J, Kahan BD. Lymphokele és vesetranszplantáció Orv Hetil. 2007 Aug 5;148(31):1475-80.
7. Langer R, Máthé Z, Doros A, Máthé Zs, Weszelits W, Filó A, **Remport Á**, Járay J, Morel P, Berney T. Szigetsejt-átültetések a Budapesti centrumban. Diabetolgia Hungarica 2007; 15 (3):213-218
8. Reusz Gy, Szabó A, **Remport Á**, Szabó J, Járay J Veseátültetés gyermekkorban. Gyermekgyógyászati Továbbképzó Szemle 2006; 11 (3-4):99-108
9. Szeifert L, Molnár M ZS, Czira M, Kovács Á, Lindner A, Ambrus Cs, Remport Á, Szentkirályi A, Novák M, Mucsi I. Alvászavarok és következményeik krónikusan dializált betegek körében Hypertonia és Nephrológia 2006; 91-98Szentkirályi A, Molnár M Zs, Ambrus Cs, Szeifert L, Kovács Á, Pap J, **Remport Á**, Mucsi I, Novák M. Nyugtalan lábak szindróma vesetranszplantált betegekben. Hypertonia és Nephrológia 2005; 9 (2):105-112
10. Szabó J, Verebély T, Tóth A, Járay J, **Remport Á**, Sallay P, Reusz Gy Sikeres gyermek vesetranszplantáció alsó húgyúti fejlődési rendellenesség megoldását követően. Hypertonia és Nephrológia 2004; 8 (1):49-52

11. Gerlei Zs, Gálffy Zs, Varga M, Doros A, **Remport Á**, Fazakas J, Ther G, Járay J. A SE Transzplantációs és Sebészeti Klinikán 2003-ban területen szerzett pneumonia miatt kezelt vesetranszplantált betegek retrospektív vizsgálata. Infektológia és Klinikai Mikrobiológia 2004; 12. (1):13
12. Velich N, **Remport A,** Szabó G. Szervtranszplantáción átesett betegek fogászati szűrővizsgálata. Orv Hetil. 2002 Mar 10;143(10):505-8.
13. Földes K, Lakatos P, Horváth Cs, **Remport Á**, Jansen J, Alföldy F, Gerő L. A csontdenzitás és a csontmetabolizmust tükröző markerek vizsgálata vesetranszplantáció után: milyen tényezők játszanak szerepet az osteoporosis létrejöttében? Ca és Csont 2001; 4 (2):70-76
14. **Remport Á.** A veseműködés pótlása veseátültetésel. Hippocrates 2000; 2 (1):40-43
15. Szalay L, Nagy K, Jakab F, Hormay M, Kovács K, **Remport A,** Peter A, Alföldy F, Járay J. Sikeres veseátültetés hemodializált, hemiparetikus beteg abdominális aorta aneurysma műtétjét követően. Orv Hetil. 2000 Dec 3;141(49):2667-70
16. Gerő L, Földes K, Jansen J, **Remport Á**, Vargha P, Pánczél P, Járay J, Perner F A veseátültetést követő glukózanyagcsere-zavar gyakorisága és típusa. Magyar Belorvosi Archívum 1999; 52: 137-140
17. Karsza A, Rusz A, Szüle E, Kovács G, **Remport Á**, Jansen J, Dallos G, Járay J. Vesetranszplantált betegek felső húgyúti komplikációinak endoszkópos diagnosztikai és terápiás lehetőségei. Magyar Sebészet 1997; 50. 373-378
18. Máthé Zs, Podder H, Péter A, Weszelits v, **Remport Á**, Járay J Perner F. Laparoszkópos fenesztráció a poszttranszplantációs lymphocele új műtéti megoldása. Magyar Sebészet 1997; 50. 103-105
19. Földes K, Máthé Zs, **Remport Á**, Maklári E, Varga P, Gerő L, Perner F. Fluvasztatin kezelés egy éves követése vesetranszplantált diabetes mellitusban szenvedő betegeken. Gyógyszereink 1996; 46 (1.suppl):S11-S12
20. Bobek I, Radnai J, Hidvégi M, **Remport Á,** Járay J, Perner F Glucose-anyagcserezavar kialakulása a veseátültetés korai szakában. Magyar Belorvosi Archívum 1995; 48. 191-195
21. Járay J, **Remport A,** Perner F. Veseátültetésre váró betegek kivizsgálása Orv Hetil. 1995 Nov 12;136(46):2501-5.
22. Járay J, Podder H, Hidvégi M, **Remport Á**, Perner F. Veseátültetés utáni polyglobulia kezelése enalaprillal. Lege Artis Medicinae 1994; 4 (5):514-517
23. Járay J, Perner F, Hidvégi M, Podder H, Alföldy F, **Remport Á.** Az elhízás jelentősége a veseátültetés kapcsán. Magyar Belorvosi Archívum 1993; 46 377-381

Könyvfejezetek:

1. **Remport Á** . A veseátültetés immunológiája 6.3.fejezet.: Klinikai immunológia. Szerk: Czirják L., Medicina Könyvkiadó Zrt. Budapest, 2006. 671-675.
2. **Remport Á**. Az átültetett vese recurráló betegségei VI4.: A vesetransplantatio szövődményei. Nephrológia. Elmélet és klinikum, dialysis és transzplantáció. Szerk: Rosivall L, Kiss I., Medintel Könyvkiadó, Budapest, 2003., 1285-92.
3. **Remport Á**. Veseátültetés és hyperlipidaemia. VI5.: Vesetransplantatio speciális esetekben. . Nephrológia. Elmélet és klinikum, dialysis és transzplantáció. Szerk: Rosivall L, Kiss I., Medintel Könyvkiadó, Budapest, 2003., 1297-1300
4. Bobek I, **Remport Á.** Veseátültetés és diabetes mellitus VI5.: Vesetransplantatio speciális esetekben. . Nephrológia. Elmélet és klinikum, dialysis és transzplantáció. Szerk: Rosivall L, Kiss I., Medintel Könyvkiadó, Budapest, 2003., 1295-96
5. **Remport Á.** Korszerű immunszuppresszió a klnikai gyakorlatban. 11.2. Nephrológia 2000. Szerk: Kakuk Gy., Kárpáti I. DEOEC/Debrecen Airport Travel kft. 537-544.
6. **Remport Á**. Krónikus rejectio. 12.3. Nephrológia 1999. Szerk: Kakuk Gy., Kárpáti I. DEOEC/Debrecen Airport Travel kft. 459-464.
7. **Remport Á**. Minőségi kontroll és vesetranszplantáció. Nephrológia 1999. Szerk: Kakuk Gy., Kárpáti I. DEOEC/Debrecen Airport Travel kft. 491-494
8. **Remport Á**. Acut és chronicus vese- és májelégtelenség. Vezérfonal a folyadékháztartás zavarainak kezeléséhez. Szerk: Varga P. Melania Könyvkiadó, Budapest, 1997., 227-250.
9. **Remport Á**. Vesetranszplantált betegek diétája. 53.2 Táplálkozás-diéta. Szerk: Barna M. Medicina Könyvkiadó Budapest, 1996. 364-367.

Köszönetnyilvánítás

Hálás köszönettel tartozom azért, hogy a MTA-SE Nephrológiai Kutató és Képző Központjának vezetője, a Semmelweis Egyetem Kórélettani Intézetének igazgatója, Dr. Rosivall László professzor úr témavezetőként doktori hallgatójának elfogadott, és hálásan köszönöm a segítségét amivel a doktori fokozat megszerzését lehetővé tette. Dr. habil. Mucsi István egyetemi docens úr vezetésével az általa alapított Pszichonephrológia Munkacsoport a kapcsolódó neuro-pszichiátriai vonatkozásokon túl a nephrológia számos

területén alkotott maradandót, ideértve a transzplantációs nephrológiát is. Megtisztelő számomra, hogy ebben a munkában részt vehettem, és hogy ennek keretében lehetőségem nyílt a disszertáció tudományos hátterének megalkotására. Külön köszönöm, hogy István türelmére, segítségére és barátságára mindenkor számíthattam.

A tudományos munkám a munkacsoport két, vesetranszplantáltakat bevonó klinikai vizsgálatának a része volt, amelyek megvalósítása és eredményessége elképzelhetetlen lett volna Dr. Molnár Miklós odaadó és fáradhatatlan, végtelenül korrekt és magas szintű tudományos munkája nélkül. Bíztatása, önzetlen és mindig elérhető segítsége nélkül nem lett volna lehetőségem célba érni. Örülök annak, hogy együttműködésünk egyúttal barátsággá is válhatott. Vizsgálataimnak nem lett volna alapja a Pszichonephrológiai Munkacsoport munkatársainak lelkes munkája nélkül, mind ezt, mind pedig szeretetre méltó és vidám társaságukat hálásan köszönöm.

Egy hosszabb klinikai pályafutás eredménye hogy idáig eljuthattam, ezért sokaknak tartozom köszönettel. Közülük is elsőként hálás köszönettel tartozom Dr. Kiss István professzor úrnak, aki sorsom alakulását a II. sz. Belklinikán a kezdetektől fogva közvetlenül segítette. Támogatását és barátságát későbbiekben is mindig megtapasztalhattam, mint ahogyan akkor is, amikor ismét közvetlen munkatársává válhattam. Különösen hálás vagyok érte és köszönöm, hogy minden lehetőséget biztosított a disszertációm elkészítésére.

Belgyógyászati és nephrológiai pályafutásom kezdetén a II. sz. Belklinikán sokaktól meg lehetett tanulni a magas szintű klinikai orvoslást, szeretném ezt külön ezúton is megköszönni azoknak, akikkel a legközvetlenebb kapcsolatban voltam, Dr. Bártfai Ildikónak, Prof. Dr. Farsang Csabának, Prof. Dr. Kapocsi Juditnak, Dr. Nádházi Zoltánnak, Prof. Dr. Székács Bélának és Dr. Vaslaki Lajosnak, aki hajdan mint közvetlen főnököm, a klinika dialízis részlegének vezetőjeként segítette a kibontakozásomat.

Nagyon köszönöm a Transzplantációs és Sebészeti Klinika igazgatóinak, Dr. Perner Ferenc, Dr. Alföldy Ferenc és Dr. Járay Jenő professzor uraknak, hogy megtiszteltek a bizalmukkal és lehetőségem volt a vesetranszplantáltak - disszertációm hátterét is adó - nephrológiai gondozásában való részvételre valamint a nephrológiai ambulancia vezetésére. Szakmai pályafutásom rendkívül szép, másfél évtizedes korszakáért nekik örökké hálás leszek. Külön köszönettel tartozom még személyes sorsom alakulásáért Dr. Petri Gábor, Dr. Jellinek Harry, Dr. Fehér János és Dr. Tegzess Ádám professzor uraknak. Egész eddigi életem során munkatársaimtól nagyon sok jót kaptam mind a II. sz. Belklinikán, mind pedig a Transzplantációs és Sebészeti Klinikán, - kérem hogy fogadják a sok segítségért a személyes köszönetemet. Hasonlóképpen köszönetet mondok a segítségért és támogatásért a Szent Imre Kórház Nephrológiai Profil és a B.Braun I.sz. Dialízis Központ munkatársainak.

Hálásan köszönöm szüleimnek és szeretett nagyapámnak, Dr. Remport Eleknek hogy a tudomány szeretetét és tiszteletét már gyermekkoromban megtanították, valamint feleségemnek és gyermekeimnek, Ádámnak és Laurának, hogy türelemmel és szeretettel elviselték azt a sok időt, amit nem rájuk fordítottam.

Mindezeken túl, és főképpen mindezek felett hálás vagyok mindenért, - közte a talentumért, amellyel bizonyára csak részben sikerült jól sáfárkodnom - az Úrnak, akitől mindezt kaptam. Soli Deo Gloria.