

A vesetranszplantált betegek és a transzplantált vese túlélését meghatározó tényezők

Doktori értekezés

Dr. Rempert 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

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	7
2. Szakirodalmi áttekintés	12
2.1. Alapfogalmak, a krónikus vesebetegség CKD5 stádiumának kezelési lehetőségei, a vesetranszplantáció eredményessége	12
2.2. Transzplantáció-specifikus tényezők szerepe az eredményességben	15
2.2.1. Donor és szerv allokációs valamint műtéti tényezők	15
2.2.2. Az alloreaktív immunválasz és a transzplantáció asszociált akut vesekárosodás (DGF)	17
2.2.3. Az immunszuppresszív terápia alkalmazásához kapcsolódó tényezők	23
2.3. A nem transzplantáció-specifikus tényezők szerepe az eredményességben	30
2.3.1. A transzplantáció előtti recipiens tényezők	30
2.3.2. A transzplantáció utáni recipiens tényezők	33
2.4. A dialízisen töltött idő és a vesetranszplantáció eredményességének kapcsolata	40
2.5. A vese-graft funkció és a vesetranszplantáció eredményességének kapcsolata	43
2.5.1. A vesefunkció és a halálozás kapcsolata krónikus vesebetegségben	43
2.5.2. A vese-graft funkció kapcsolata a vesetranszplantáció eredményességével	45
2.6. A poszt-transzplantációs anémia és a vesetranszplantáció eredményességének kapcsolata	49
2.6.1. Az anémia és a halálozás kapcsolata krónikus vesebetegségben	49
2.6.2. Az anémia és a halálozás kapcsolata vesetranszplantált betegek körében	54
3. Hipotézisek, célkitűzések	59
4. Módszerek	60
5. Eredmények	65
5.1. Az egyes vizsgálatokba bevont betegek demográfiai jellemzői	65
5.2. A transzplantált vese és a betegek túlélésének kapcsolata a transzplantáció előtti dialízis kezelés idejével	67
5.3. A transzplantált vese és a betegek túlélésének kapcsolata a vese-graft funkcióval	78

5.4. A transzplantált vese és a betegek túlélésének kapcsolata a poszt-transzplantációs anémiával	88
6. Megbeszélés	97
6.2.A transzplantált vese és a betegek túlélésének kapcsolata a transzplantáció előtti dialízis kezelés idejével	97
6.3.A transzplantált vese és a betegek túlélésének kapcsolata a vese-graft funkcióval	102
6.4.A transzplantált vese és a betegek túlélésének kapcsolata a poszt-transzplantációs anémiával	108
7. A kutatásokból levont következtetések, új eredmények összegzése	113
8. Összefoglalás	116
9. Summary	117
10. Irodalomjegyzék	118
11. Saját közlemények jegyzéke	156
12. Köszönetnyilvánítás	165

A dolgozatban használt rövidítések jegyzéke

- ABMR – Antibody Mediated Rejection (Antitest közvetített rejekeció)
- ACEI - Angiotenzin konvertáló enzim inhibitor
- ACR – Albumin Creatinin Ratio
- ADPKD – Adult Dominant Polycystic Kidney Disease
- anti-HCV - Hepatitis C vírus elleni antitest
- ANZDATA – Australia & New Zealand Dialysis and Transplant Registry
- ARB – Angiotenzin-II receptor blokkoló
- ATN – Acute Tubular Necrosis, akut tubuláris nekrozis
- AZA - Azathioprin
- BCAR/BPAR- Biopsy Confirmed - / Biopsy Proven Acute Rejection
- BMI - Body Mass Index, Testtömeg index
- CAD – Chronic Allograft Dysfunction
- CAN – Chronic Allograft Nephropathy
- CAPD - Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis, Folyamatos ambuláns peritoneális dialízis
- CD – Cluster of Differentiation
- CDC – Complement-dependent Cytotoxicity
- CES-D – Center for Epidemiologic Studies Depression Scale
- CIT- Cold Ischaemia Time, hideg iszkémiás idő
- CKD – Chronic Kidney Disease, krónikus vesebetegség
- CORR – Canadian Organ Replacement Registry
- CRP - C-reaktív protein
- CSA – Cyclosporin
- CVA – Cerebrovascular Accident – cerebrovaszkuláris inzultus/katasztrófa
- DBD – Donation after Brain Death
- DC- Dendritic Cell – dendritikus sejt
- DCD – Donation after Cardiac Death
- DD – Deceased Donor, halott (cadaver) donor
- DGF- Delayed Graft Function (Késve meginduló graftműködés)
- DOPPS - Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study

DSA – Donor-Specific Antibody, donor specifikus antitest
DWFG – Death with functioning graft – működő vesével történő halálozás
eGFR – Estimated Glomerular Filtration Rate, becsült glomeruláris filtrációs ráta
EDTA – Ethylene-Diamine-Tetraacetic-Acid
ERA-EDTA – European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association
EPO – Eritropoietin
ESA – Erythropoiesis Stimulating Agent
ESP- Eurotransplant Senior Program
ESRD - End stage renal failure, végstádiumú veseelégtelenség
ESRD-SI - End-Stage Renal Disease Severity Index, komorbiditást mérő skála
ETKAS – EuroTransplant Kidney Allocation System
EVL - everolimus
GFR - Glomeruláris filtrációs ráta
Hb – Hemoglobin
HBsAg - Hepatitis B vírus felületi antigén
HD - Hemodialízis
HLA – Humán Leukocita Antigén
HSP – Heat-Shock Protein, hő-sokk fehérje
IF/TA – Interstitialis Fibrózis/Tubularis Atrófia
IgG – Immunglobulin G
IL2 – Interleukin-2
IL2R – Interleukin-2-Receptor
IMPDH – Inozit-Monofoszfát-Dehidrogenáz
IVIG – Intravénás Immunglobulin
JAK – Janus-Kinase
KDIGO – Kidney Disease Improving Global Outcome
LD – Live Donor, élődonor
LVSD – Left Ventricular Systolic Dysfunction
LYFT – Life Years From Transplant
MAP-kináz
MDRD - Modification of Diet in Renal Diseases

mGFR – Measured Glomerular Filtration Rate, mért glomeruláris filtrációs ráta
MHC – Major Histocompatibility Complex
MICA - MHC class I-chain related gene A
MICS - Malnutrition and Inflammation Complex Syndrome, malnutríciós-gyulladásos komplex szindróma
MIS – Malnutrition Inflammation Score
MM - Mismatch
MMF – Mikofenolát-mofetil
MPA – Mycophenolic Acid
MPA-EC – Mikofenolát-Na, enteric-coated
mTORC1 – Mammalian Target of Rapamycin Complex 1
mTORi – Mammalian Target of Rapamycin Complex 1 inhibitor
National Health and Nutrition Examination (NHANES)
NF- κ B – Nuclear Factor Kappa-B
NKF K/DOQI - National Kidney Foundation, Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
NODAT – New Onset of Diabetes After Transplantation
OPTN – Organ Procurement and Transplantation Network
OSAS - Obstructive Sleep Apnea Syndrome, Obstruktív alvási apnoe szindróma
PAD – Peripheral Artery Disease
PEW – Protein-Energy Wasting – protein-kalóriavesztés szindróma
PI3K – Phosphatidyl-Inosit-3-Kinase
PLMS - Periodic Limbs Movement in Sleep, Alvás alatti periodikus lábmozgások
PRA – Panel Reactive Antibody
PRCT – Prospective Controlled Randomized Trial
PTA – Poszt-Transzplantációs Anémia
PTH, iPTH – Parathormon
QALY - Quality Adjusted Life Years
SPK – Simultaneous Pancreas-Kidney
SRL - Sirolimus
SRTR – Scientific Registry of Transplant Recipients
STAT - Signal Transducer and Activator of Transcription

TAC- Tacrolimus

Tc-DTPA – Technecium-Diethylene Triamine Pentaacetic Acid

TCMR – T-cell Mediated Rejection (T-sejt közvetített rejekeció)

TIN- Tubulo-Intersticiális Nephritis

TLR – Toll-like Receptor

TRAS – Transplant Artery Stenosis

TRESAM – Transplant European Survey of Anemia Management, transzplantáltak
vérszegénységével foglalkozó európai felmérés

TSAT - Transzferrin szaturáció

Tx – Transzplantáció, transzplantált

UK Renal Registry – United Kingdom Renal Registry

UNOS – United Network of Organ Sharing

USRDS - United States Renal Data System

WL – Várólistán szereplő betegek

XM – Crossmatch, keresztpróba

Bevezetés

Az orvoslás történetében régóta felmerült, hogy egy beteg szerv gyógyítására megoldás lehet annak kicserélése egy egészségesre. A XX. század második felére ez a vágy mindennapos valósággá vált: a szervátültetés a modern orvostudomány egyik igazi sikertörténete. Számos létfontosságú szerv - vese, szív, máj, tüdő, hasnyálmirigy és vékonybél - irreverzibilis és definitív károsodása esetén van lehetőség a szervműködés helyreállítására működőképes donorszerv transzplantációjával. Nem kevésbé sikeres területe azonban az orvostudománynak a szervek működését helyettesítő mesterséges eljárások kifejlesztése sem – ez a legteljesebb szinten a veseműködés pótlására vált lehetségessé a hemodialízis és a peritoneális dialízis kezeléssel.

Ma a világon mintegy 2,5 milliónyian részesülnek a dialízis kezelés valamelyik formájában és közel 600 ezerre tehető a transzplantált vesével élők száma, mivel ez a lehetőség csak azok számára reális, akik társbetegségeik és általános állapotuk alapján alkalmasak a beavatkozásra. Az USA-ban 2009-ben a dialízisben részesülő betegek prevalenciája 1245 volt 1 millió lakosra számolva, ez Nyugat Európában országonként változóan 900-1300/millió lakos között mozgott.

Hazánkban az első dialízis osztályok 1970-ben kezdték meg a működésüket és a 90-es évek elején felgyorsult folyamatos fejlődés eredményeként a kezelt betegek prevalenciája kezdi a fejlett országok szintjét megközelíteni; 2009 dec. 31-én 607/millió lakos volt. A veseátültetés Magyarországon is lassan 40 éves múltra tekinthet vissza – 1973-ban indult el az országosan szervezett program – és közel 20 éve mindegyik hazai orvosegyetemen végzik a beavatkozást. Eddig országosan valamivel több mint 6000 veseátültetés történt, és nagyjából 3000-en élnek itthon is transzplantált vesével. Az éves aktivitás mind a cadaver donorból mind pedig az élődonorból származó vesével végzett transzplantáció esetén az európai középmezőnyhöz tartozik jelenleg az 1 millió lakosra vetített transzplantációk számában.

Kezdetől fogva világos volt, hogy a transzplantáció az arra alkalmas betegek számára jobb életminőséget biztosít, azonban az, hogy hosszabb várható élettartamot is nyújt a dialízis kezeléshez viszonyítva, csak Wolfe mérföldkőnek tekinthető elemzése óta evidencia [1]. A későbbiekben ezt azUSRDS (United States Renal Data System) adatbázis mellett kisebb elemszámú európai adatbázison is megerősítették [2]. A végstádiumú krónikus veseelégtelenségben szenvedő ún. ESRD (End Stage Renal

Disease) populáció átlagéletkora folyamatosan nő: egyre érdekesebbé vált, milyen életkorbeli korlátja lehet a veseátültetésnek. Már Wolfe adatai is arra utaltak, hogy a 60-75 éves korcsoportban is javult a várható túlélés, később erre fókuszáló tanulmányok egyértelműen megerősítették, hogy a transzplantáció elvégezhetőségének alapvetően a társbetegségek szabnak határt. Az alkalmassági szempontoknak megfelelő recipiensek esetén az utolsó évtized eredményei alapján még a 70 év feletti betegek számára is életév nyereséggel jár a veseátültetés[3, 4]. Mindezeket túl társadalmi szempontból az sem elhanyagolható, hogy a beavatkozás hosszú távon lényegesen alacsonyabb egészségügyi közkiadással jár és ez a hazai viszonyokra is igaz[5].

A veseátültetés megfelelő, standard sebészeti műtéttechnikája a 60-as évekre kialakult, az eredmények folyamatos javulása több alapvető tényezőnek köszönhető:

a., A dialízis technológia és az általánosan belül elsősorban a kardiovaszkuláris medicina nagymértékű fejlődésének, amely lehetővé tette egyre több beteg transzplantációra való alkalmasságát,

b., A donorkritériumok kiterjesztésével a cadaver donorok egyre nagyobb körének bevonásának, a donor kezelési eljárások továbbá a szervkonzerválás fejlődésének,

c., Az alloreaktív immunválasz egyre jobb megismerésének és az egyre bővülő és korszerűsödő immunszuppresszív terápiának.

Ezzel együtt sem képesek azonban a transzplantációs programok az igényeket kielégíteni. Az ESRD populáció évről évre még mindig nő, pl. az USA-ban 10 év alatt 1988 és 2007 között a prevalens dializáltak száma 110656-ről 368544-re nőtt, amíg a transzplantált vesével élők száma 41194-ről 158739-re[6]. A transzplantációs aktivitás további növelése egyre nehezebb, az előző példát folytatva a vesetranszplantációk száma 2007-ről 2008-ra 0,3%-kal, 16120-ről 16067-re csökkent, amíg a várólistán lévő betegek száma 6,3%-kal, 71706-ről 76089-re nőtt az USA-ban[7]. Magyarországon a transzplantációs várólistáról szóló 2007 január 1-től hatályos kormányrendeletet követően a vesetranszplantációs várólista adatbázis tisztításának és az új várólistára helyezési rendszernek az eredményeként bekövetkezett átmeneti csökkenést követően a vesére várakozók száma 2010 végén 762 fő volt. Az élődonoros veseátültetések számarányának markáns növekedése ellenére is hazánkban az évente végzett

vesetranszplantációk száma nem nő, szerencsés esetben átlagosan évi 300 beavatkozás szintjén stagnál.

A vesére várakozók számát növeli a retranszplantációra váró betegek száma is, azaz a várakozók száma nem csak az aktivitás fokozásával csökkenthető, hanem a vesetranszplantáció eredményességének további javításával, a transzplantált vese hosszútávú túlélésének növelésével.

Az immunszuppresszív terápia fejlődése az utolsó évtizedben gyorsult fel. A szervátültetés „hőskorszakának” azathioprin (AZA) terápiáját követően a 80-as évek és a 90-es évek első felének eredményei a „cyclosporin-A korszak”-hoz köthetők. (A nemzetközi használatnak megfelelően a későbbiekben cyclosporin-A rövidített formáját, a cyclosporin-t, rövidítve CSA-t, használom) Erre a megelőzőhöz viszonyítva az eredmények ugrásszerű javulásával járó korszakra a cyclosporin-kortikoszteroid kettős-, esetleg azathioprinnel kombinálva hármass fenntartó terápia és – főleg az USA-ban – a transzplantációt követő első két héten belül alkalmazott ún. induktív immunterápia (Polyclonalis antilymphocita-, majd antithymocita globulinok – ALG, ATG - és a monoklonális anti-CD3-immunglobulin(IgG),OKT3) használata a jellemző.

A gyógyszeres lehetőségek kibővülése 1995-96-ban kezdődött a cyclosporinhoz hasonló calcineurin inhibitor (CNI) hatásmechanizmusú tacrolimus (TAC) és az azathioprinnél szelektívebb és hatékonyabb lymphocita proliferáció gátló mycophenolat-mofetil (MMF) forgalomba kerülésével. Ezt követte 1998-ban két, az interleukin-2 receptor α láncához kötődő monoklonális - kiméra (basiliximab) és humanizált (daclizumab) - IgG antitest megjelenése az akut rejekció hatékony profilaxisára. A 2000-es évek elején egy új intracelluláris hatásmechanizmus, az mTORC1 komplex gátlásának kiaknázásával bővültek tovább a terápiás lehetőségek, a két azonos hatásmechanizmusú (a hagyományos elnevezés szerinti ún. mTOR inhibitor) molekula a sirolimus és az everolimus kémiai szerkezetében csak minimálisan különbözik.

A szakterület nagy várakozással nézett az új terápiás kombinációktól remélhető még jobb eredmények elé, mert a transzplantált veséknek a cyclosporin alapú terápia mellett a 90-es évek alapján kalkulált fél-életidő növekedése (7,9-ről 13,8 évre) a gyakorlatban elmaradt, az eltelt időszakban a vese-graftok megfigyelt fél életidő növekedése mindössze alig 5 hónap volt[8, 9]. Az újabb kombinációkkal, noha a korai akut rejekciók kevesebb mint fele olyan gyakran és súlyos formában fordulnak elő,

eddig csak mérsékelt javulást lehetett igazolni a remélt áttörés helyett – igaz, hogy a tapasztalat szerzés ideje még viszonylag rövid[10].

A veseátültetés eredményességében az immunszuppresszió Janus arcú szereplő: a hatékonysága elengedhetetlen a graft immunológiai stabilitásának megőrzéséhez viszont a hatékonyság fokozásával egyre nő az immunszuppresszióval asszociált káros hatások jelentkezése. Ez utóbbiak legsúlyosabb következménye a transzplantált beteg elvesztése, ami a transzplantált vese túlélésében is negatív tényezőként – mint működő vesével történt halálozás, „death with functioning graft,= DWFG” – jelenik meg. A káros hatások megjelenése természetesen nem független a recipiens egyéb, nem transzplantáció specifikus állapotától és jellemzőitől, amelyek az immunszuppresszióval történő kölcsönhatáson túl önállóan is a veseátültetés eredményességének meghatározó tényezői lehetnek. Így várható, hogy krónikus vesebetegségben szenvedő betegek életkilátásait meghatározó tényezők hatása a transzplantációt követően is érvényesül, annak arányában, hogy ezekre mennyire gyakorol módosító hatást a veseátültetéssel elért veseműködés és állapot.

A krónikus vesebetegség 5. stádiumában - ld. később – a dialízis kezelésre szoruló ESRD betegek halálozása a legmagasabb, amin belül első sorban az igen gyakori és súlyos kardiovaszkuláris morbiditás – atheroszklerotikus coronaria betegség, kongesztív szívelégtelenség, cerebrovaszkuláris betegség és perifériás érszűkület – következtében bekövetkezett halálozás a domináns. Foley elemzése óta került jobban a szakmai köztudatba, hogy a dializált betegek kardiális halálozásának a gyakorisága 10-20-szor magasabb az átlagpopulációhoz viszonyítva[11, 12]. A sikeres veseátültetést követően a kardiális halálozás akár töredékére is csökkenhet, ez azonban még mindig 3-5-ször magasabb az átlagpopulációhoz képest[13]. Meier-Kriesche az USRDS adatbázisán alapuló tanulmányaiban kimutatta, hogy a transzplantáció utáni halálozás valamint a vese-graft túlélése összefüggést mutat az ESRD–vel töltött idő hosszával továbbá a várólistán töltött idővel[14-16]. Ugyanennek az adatbázisnak a vizsgálatával azt is igazolni lehetett, hogy élődonoros veseátültetés esetén jobb a beteg- és vese-graft túlélés, ha a betegek nem részesülnek dialízisben és a beavatkozás még preemptíven megtörténik[17]. A retrospektív analízisek betegcsoportja cyclosporin bázisterápiában részesült, még a mikofenolát bevezetése előtt. A cyclosporin dózist és terápiás mélysíntjét csökkenteni lehetett a mikofenoláttal történő kombináció során, ami az

ehhez kötődő nephrotoxicitás és az előnytelen kardiovaszkuláris mellékhatás profil mérséklődésével járt, egyben a jobb hatékonyságnak köszönhetően javította a vese-graft túlélést[18-20]. Érdekes kérdéssé vált, hogy az immunszuppresszió fejlődése mellett az ESRD és a dialízisen töltött idő hossza mennyire határozza meg a veseátültetés eredményességét, továbbá az is, hogy ez a hatás nem amerikai, másik – nevezetesen hazai – betegpopuláción kimutatható-e, és ha igen, mennyire érvényesül.

Lényeges, hogy a vesetranszplantáció során a veseműködés helyreállítása egy vesével történik, ennek megfelelő eGFR értékkel. A krónikus vesebetegség során az eGFR a kardiovaszkuláris megbetegedés és halálozás, továbbá az össz-halálozás független meghatározó tényezője[12, 21-23]. A 90-es évek cyclosporin korszakában ezt vesetranszplantáltakra is meg lehetett erősíteni az USRDS adatbázison végzett retrospektív elemzésekkel mind a vese-graft veszteség, mind pedig a halálozás tekintetében[24, 25]. Az immunszuppresszió változásával a későbbiekben kérdésként merül fel, hogy ez az összefüggés változatlanul érvényesül-e, továbbá hogy ez prospektív vizsgálatban és más, nem amerikai betegcsoporton – például hazai populáción - belül is kimutatható-e.

A krónikus vesebetegség progressziója során a renális anémia egyre jelentősebbé válik, a hemoglobin (Hb) szint csökkenése szoros összefüggést mutat a halálozással dializált és nem dializált, CKD5(Chronic Kidney Disease 5) stádiumban lévő betegekben[26-29]. A veseátültetés után észlelhető vérszegénység – poszt-transzplantációs anémia, PTA – hosszú ideig nem került az érdeklődés keresttüzébe, az első nagyobb epidemiológiai tanulmány, az európai populáción végzett TRESAM (Transplant European Survey on Anemia Management) vizsgálat eredménye 2003-ban jelent meg[30]. A PTA és a halálozás továbbá a PTA és a vese-graft túlélés kapcsolatáról kevés és ellentmondásos retrospektív vizsgálati eredmény látott eddig napvilágot. A kérdés tisztázására lehetőséget nyújtott a hazai vesetranszplantált populáció prospektív vizsgálata, amelyen belül a PTA prevalenciája megfelelt az európai átlagnak[31].

Kutatásaim során a veseátültetést megelőző dialízis idő hosszának, a transzplantált vese funkciójának és a veseátültetést követően észlelt anémiának a vesetranszplantáció eredményességére gyakorolt hatását elemeztem, jelen dolgozatban ezek eredményét foglalom össze.

2. Szakirodalmi áttekintés

2.1. Alapfogalmak, a krónikus vesebetegség CKD5 stádiumának kezelési lehetőségei, a vesetranszplantáció eredményessége.

2.1.1.A krónikus vesebetegség fogalma és a CKD stádium beosztás.

A krónikus vesebetegség, vesekárosodás és veseelégtelenség heterogén terminológiai használatát[32] küszöbölte ki sikeresen 2002-ben a National Kidney Foundation (NKF,US) égisze alatt létrejött nephrológiai szakmai ajánlás (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, K/DOQI) a krónikus vesebetegség (CKD) és stádiumainak GFR (Glomeruláris Filtrációs Ráta) értéken alapuló meghatározásának bevezetésével[33]. Az ajánlás megkerülve a vesebetegségek különböző klinikai diagnózisait, kiindulva abból, hogy az egészséges és a beteg vese működésének legjobb jellemzője a GFR, krónikus vesebetegségnek azt az állapotot definiálta, amikor 3 hónapot meghaladóan fennáll hogy:

a, a $GFR > 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ és a reggeli első vizeletben az albumin/kreatinin hányados (ACR) $> 30 \text{ mg/g}$ illetve más strukturális vagy funkcionális károsodás mutatható ki,

b., a $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$, függetlenül attól, hogy más kóros eltérés kimutatható-e.

Az NKF-K/DOQI krónikus vesebetegség definíciója ezt követően világszerte egységesen használttá vált, hasonlóan az alkalmazott stádium beosztáshoz, amely a GFR értéke alapján adja meg a CKD súlyosságát:

- 1.stádium: $GFR \geq 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (normális, vagy növekedett)
- 2.stádium: $89 \text{ ml/min/1,73m}^2 > GFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (enyhe)
- 3.stádium: $59 \text{ ml/min/1,73m}^2 > GFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (mérsékelt)
- 4.stádium: $29 \text{ ml/min/1,73m}^2 > GFR \geq 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (súlyos)
- 5.stádium: $GFR < 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (veselégtelenség)

A definíció és a beosztás egyszerűsége és egyértelműsége lehetővé tette a CKD prevalenciájának és incidenciájának világméretű felmérését és a népegészségügyben és egészség-közgazdaságban betöltött szerepének tisztázását, lehetőséget nyújtva a prevenciót biztosító szakmai programok kidolgozására. A CKD jelentőségét jól mutatja kiragadott példaként, hogy hazánkban is a CKD-ben érintett populáció elérheti az

egymillió, és a szakmai megítélést, követést és ellátást igénylő CKD3-5 stádiumban lévőek száma az 500.000 főt[34].

A krónikus vesebetegség előfordulásáról későbbiekben közölt, összesen 1.555.332 beteg adatát tartalmazó 45 klinikai epidemiológiai tanulmány eredménye alapján 2009-ben a KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) égisze alatt megtartott nemzetközi konferencián az alapdefiníció kritériumait változatlanul megtartva újraértékelték és kiegészítették a CKD stádium beosztást[23, 35] a 3. stádium két al-stádiumra osztásával, ezek:

CKD3/a: $59 \text{ ml/min/1,73m}^2 > \text{GFR} > 45 \text{ ml/min/1,73m}^2$,

CKD3/b: $44 \text{ ml/min/1,73m}^2 > \text{GFR} > 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$

és az ACR stádiumainak hozzáadásával, ezek:

$\text{ACR} < 30 \text{ mg/g}$; $30 \text{ mg/g} < \text{ACR} < 299 \text{ mg/g}$; $\text{ACR} > 300 \text{ mg/g}$.

A saját kutatások még ez előtt a módosítás előtt kezdődtek, ezért a dolgozatban ismertetett vizsgálatokban egységesen az első, korábbi klasszifikáció került alkalmazásra.

A szakirodalom a krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek - CKD5 stádium – esetében elterjedten használja az „end-stage renal disease, ESRD”, azaz a végstádiumú krónikus veseelégtelenség fogalmát. Az eredendően egészségbiztosítási adminisztratív fogalom azoknak a betegeknek a jelölésére szolgált, akik dialízis kezelésben vagy vesetranszplantációban részesültek[33]. A CKD5 stádiumba tartozó betegek túlnyomó hányada már a veseműködés mesterséges pótlására szorul, az ESRD fogalma jól használható ezeknek a betegeknek a klasszifikációjára a szakmai terminológiában.

2.1.2. Az ESRD kezelési lehetőségei.

A végstádiumú krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek életben maradását lehetővé tevő két eljárásból a dialízis kezelés tekinthető alapvető megoldásnak, mert gyakorlatilag minden ESRD betegnél megoldható, míg a veseátültetés ezeknek a betegeknek csak egy részénél kivitelezhető. Mivel a dolgozatban részletezett kutatások a vesetranszplantáció eredményességének vizsgálatára szorítkoznak, ezért a dialízis kezelés és formáinak a nephrológián belül általánosan ismert leírásáról és részletezésétől eltekintek.

2.1.3. A vesetranszplantáció alapfogalmai.

A transzplantáció terminológiájából a recipiens és a donor fogalma szintén közkeletű szakmai fogalom, a beavatkozás maga pedig extrém kivételektől eltekintve heterotopikus allotranszplantáció valamelyik fossa iliaca, szinte mindig egy vesével. (Nagyon ritkán 2 év alatti gyermekdonorból, valamint nagyon idős donorból származó vesék párban, en bloc történő beültetésére sor kerülhet, ezek statisztikai szempontból elhanyagolható gyakoriságúak) A fejlett országokban a veseátültetés jogi és szakmai szempontból egyaránt részletesen szabályozott, ami kiter a cadaver donor kritériumaira, az élődonációra, a szerveltávolítás feltételeire, valamint a donorvese allokációjára. A cadaver vese allokációjához alapfeltétel a nemzeti várólistára való felkerülés, nemzetközi egyezmény alapján létrejött szervezeteken belül – pl. Eurotransplant, Scandiatransplant - az allokáció történhet szupra-nacionálisan is a veseátültetés immunológiai korlátjainak további csökkentése és a donor-recipiens pár immunológiai optimalizálása érdekében[36]. Élődonor veseátültetés esetében az allokáció szabályozása segítheti az inkompatibilis donor-recipiens szituáció megoldását pl. párosított vagy többszörösen párosított donorcserével továbbá lehetővé teheti a névtelen, altruista vesefelajánlást[37].

A veseátültetés indikációja a CKD5 stádium, bár több transzplantációs program lehetővé teszi már a várólistára kerülést $18-20 \text{ ml/perc/1,73m}^2$ eGFR értéktől a preemptív veseátültetés esélyének a növelése érdekében[38, 39]. A transzplantáció elvégzése a CKD5 stádium előtt egyre magasabb eGFR értéknél azonban nem jár már az eredmények javulásával[40]. A veseátültetésben részesíthető betegek körét a transzplantációra való alkalmasságuk szabja meg, amelyről több nemzeti és nemzetközi ajánlás is állást foglal. A veseátültetés eredményességének általános jellemzője a betegek transzplantáció utáni túlélése és az elért életminőség, transzplantáció specifikus paraméter pedig a vese-graft működési ideje, az ún. vese-graft túlélés. Ez utóbbinak két összetevője van: a graft elvesztése történhet a beteg halála miatt, megtartott működés mellett – ez a már említett halálozás működő graffal, DWFG – valamint a graft működésének megszűnése miatt, ez az ún. halálozásra korrigált graft-veszteség, ami a retranszplantációból és a dialízisre visszatérésből adódik össze. A transzplantációs programok eredményességének vizsgálatához a beteg- és graft-túlélési adatokat a különböző elemzéseket lehetővé tevő ún. transzplantációs regiszterekben gyűjtik,

amelyek számos, ehhez szükséges donor, recipiens, műtéti és követési paramétert tartalmaznak. A szakirodalomban leggyakrabban vizsgált adatbázisok az UNOS, az USRDS, a SRTR, az ANZDATA a CORR és az UK Renal Registry(ld.rövidítések jegyzéke).

A transzplantáció eredményességét számos tényező meghatározza. Ezek egy része abszolút mértékben transzplantáció specifikus, mint pl. a donorral, az allokációval, magával a műtéttel és a transzplantációra adott immunválasszal és ennek terápiájával összefüggő tényezők, más részük a szervátültetéstől részben vagy teljesen független, nem transzplantáció specifikus tényező, mint pl. a recipiens szervátültetés előtt kialakult betegségei, ezek kezelése, beleértve a dialízis kezelés formáját és idejét továbbá a szervátültetés után kialakult betegségek.

2.2. Transzplantáció specifikus tényezők szerepe az eredményességben

2.2.1 Donor és szerv allokációs valamint műtéti tényezők

A donorvese származhat élő személyből (Live donor, LD) és halottból. Korábbi elnevezése cadaver donor, jelenleg: deceased donor, DD - a nemzetközi szakirodalom ezen a téren az OPTN fogalomrendszerét használja[37]. Ugyancsak az OPTN vezette be a korábbi optimális és suboptimális cadaver donor kategóriák helyett a standard-criteria donor (SCD) és expanded-criteria donor (ECD) fogalmakat és meghatározta az ECD kritériumait, úgymint: donor életkora ≥ 60 év, vagy életkor > 50 év és kettő teljesülése a következő feltételekből: a., hypertonia betegség az anamnézisben, b., szérum kreatinin a donáció előtt $> 1,5$ mg/dl, és c., a halál oka cerebrovaszkuláris (cerebrovascular accident,CVA)[41, 42].

A transzplantáció hosszú távú eredményességét a donor vese eredete és minősége befolyásolja. Az élődonoros veseátültetés minden transzplantációs programban jobb hosszú távú eredménnyel jár, és ez a legnagyobb adatbázisokon is igazolható: az 1989 és 2005 között végzett veseátültetések (LD n= 88430, DD n= 164480) SRTR adatbázisa alapján történt retrospektív analízise során az élődonorból származó vesék fél-életideje 1989-ben 4,8 és 2005-ben 3,2 évvel bizonyult jobbnak a DD vesékéhez viszonyítva[10]. Az 1997 és 2006 között végzett vesetranszplantációk OPTN és SRTR adatbázis elemzése alapján az 5 éves beteg túlélés LD esetén 90%, SCD esetén 83 % és ECD esetén 69% volt[43]. Az ECD vesék felhasználása reális

szükségletet elégíti ki: Wolfe a veseátültetéssel várható élettartamot a dialízissel várható élettartammal összehasonlító elemzését követően az USA-ban a várólistán lévő betegek száma évente 8%-kal kezdett nőni – azonban az SCD és ECD kérdéskör kiterjedt elemzése meghaladná a terjedelmi korlátokat[44]. Hasonló okból nem részletezem a donor intenzív osztályon történő kezelésével és a szervkivételt követő szervkonzerválási eljárások kérdéskörét. Az átlagos európai és egyben hazai körülmények között a donorvese prezervációja Eurocollins vagy Wisconsin oldattal, +1- +4C°-ra hűtéssel történik, továbbá hazánkban nem alkalmaznak mechanikus perfúziós prezervációt, illetve nem történik DCD szervkivétel ezért e terület további részletezésétől eltekintek.

A DD vesék hazai allokációja megközelítőleg az Eurotransplant allokációs rendszerével (ETKAS) azonos, preferálja a vércsoport identitást a kompatibilitáson belül továbbá a magasan immunizált betegeket (PRA \geq 85%) negatív keresztpróbával, valamint törekszik a minél alacsonyabb HLA mismatch-re (MM) és pontszám faktorról korigálja a HLA eloszlás egyenetlenségeit továbbá a homozigóta státuszt. A kiválasztási mechanizmus figyelembe veszi a vesére várakozás idejét de távolsági tényezőket külön nem vesz figyelembe és az idős vagy egyéb ECD vesék allokációjában az életkor egyeztetést klinikai szempontként alkalmazza. Az ESP allokációhoz hasonló rendszer egyelőre kidolgozás alatt van.

A veseátültetés eredményességét elviekben befolyásolhatja a műtét technikája, a sebészeti szövődmények előfordulása, továbbá hogy az adott recipiensnél hányadik alkalommal történik a transzplantáció. Ez utóbbinak a jelentősége a saját vizsgálat szempontjából nem volt meghatározó, ezért külön nem részletezem. Műtét technikai szempontból az orthotopikusan végzett veseátültetés extrém kivételesnek számít, a heterotopikus transzplantáció műtétje a fossa iliaca a 60-as évek eleje óta kidolgozott, standard eljárás, amelyen belül különbség csak az ureter implantációjának módjában van[45]. A centrumok nagy többsége az antireflux technikával készített uretero-neocystostomiát preferálja, de több helyen – így a Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinikáján is - az uretero-ureteralis anasztomózis készítése a rutin eljárás[46, 47].

A veseátültetés korai vaszkuláris arteriális és vénás szövődvényeinek – néha a pontos kiindulópont meghatározhatatlansága miatt ún. vese-graft trombózisnak is nevezik – a kimenetele előnytelen, és ezek akár 30-50%-ban a vese-graft elvesztéséhez

vezethetnek. Az általában 1-2 centrum viszonylag nagyszámban végzett veseátültetése adatainak a vizsgálatán alapuló közlemények az előfordulás gyakoriságát általában 1% körülire adják meg, azaz a transzplantációs program eredményességében a hatásuk elhanyagolható[48-50]. A késői vaszkuláris szövődmények elsősorban a transzplantáltak 1,0-10,0% -ában, azaz nem ritkán előforduló vese-graft arteria sztenózisára (TRAS) korlátozódnak, amelyeknek a perkután radiológiai intervencióval történő kezelése gyakorlatilag mindig sikeres és ritkán vezet csak a graft elvesztéséhez[51].

Az ureter szövődmények előfordulása átlagosan 3-10% közötti, és elsősorban korai necrosis vagy más okból bekövetkező „urin leakage” és a késői sztenózis jellemzi[52-54]. Az urológiai szövődmények sem gyermekkorban sem pedig felnőttkorban nem meghatározói a graft elvesztésének[55-57]. Speciális sebészeti komplikációja a veseátültetésnek az átlagosan 2-10%-os gyakorisággal előforduló lymphocele, amely az immunszuppressziótól sem független: az mTOR inhibitorok de novo használata esetén a gyakorisága megnő, ezt először a sirolimussal kapcsolatosan írták le[58]. Noha a lymphocele az ureter komprimálásával átmeneti graft diszfunkciót okozhat és intervenciót igényelhet, a vese-graft túlélésben nem játszik szerepet[59].

2.2.2. Az alloreaktív immunválasz és a transzplantáció asszociált akut vesekárosodás (DGF)

2.2.2.1. A hisztokompatibilitás szerepe

Az átültetett szerv elfogadása vagy kilökődése egyértelműen öröklött tulajdonságok függvénye. A veseátültetés immunológiájában az MHC(Major Histocompatibility Complex) I. osztályába tartozó HLA(Humán Leukocyta Antigén)-A, -B, és az MHC II. osztályba tartozó HLA-DR antigéneknek van kiemelt klinikai szerepe. Ezek alapján lehet meghatározni a donor és a recipiens közötti HLA egyezést, pontosabban a nemzetközi irodalom alapján az egyezés hiányát (mismatch, MM). A donor és a recipiens közötti MM mértéke nagy betegség esetén egyértelműen meghatározó tényezője a vese-graft-túlélésnek. Az USA-ban 1987 és 1999 között végzett DD vesetranszplantáció esetén 7614 MM nélküli transzplantáció eredményét a 81364 MM-vel rendelkezőhöz viszonyítva a 10 éves vese-graft-túlélés 15%-kal volt jobb (MM nélkül: 52,0%, MM: 37,0 %) és a MM nélküli vesék kalkulált fél életideje 12,5 év volt,

szemben a MM-vesék 8,6 évnyi fél életidejével[60]. A recipiens idegen HLA antigénekkal szemben kialakult immunizáltságának mértékét rutinszerűen a legegyszerűbb módon az ún. „Panel reactive antibody, PRA” értékkel lehet megadni, az érték azt mutatja, hogy a recipiens széruma egy általában 50 idegen HLA antigént tartalmazó panellel szemben hányal ad pozitív reakciót. Ennek megfelelően a PRA érték 0 és 100% között változhat, és mesterségesen meghúzott határ alapján egységesen a 85% feletti PRA értékkel rendelkező recipienseket sorolják be magas immunológiai kockázatúnak, míg változóan 5% vagy 15% PRA érték alatt tartják az egyes programok a recipienst alacsony kockázatúnak.

Az akut rejekció gyakorisága és a vesegraft-túlélés összefüggést mutat a PRA érték nagyságával. Bár a PRA meghatározása szűrővizsgálatként ma is alkalmazható, vesetranszplantáció eredményességét pontosabban határozza meg a donor specifikus antitestek (DSA) historikus, aktuális vagy transzplantáció utáni jelenléte. Ha közvetlenül a veseátültetés előtt a recipiens rendelkezik DSA-val, akkor a donor lymphocitái pozitív keresztreakciót (XM) adnak a recipiens szérumával, ami kizárja a transzplantáció elvégezhetőségét mivel ez hiperakut rejekció fellépésével járna. A recipiensben kialakuló DSA-k pontos kimutatása és a megfelelő metodika összefügg az eredményekkel, mivel azonban az általam vizsgált anyagon a recipienseknél csak PRA szűrés és CDC módszerrel végzett XM vizsgálat történt, a terület további részletezésétől eltekintek[61].

A vese allografttal szembeni immunválaszban az MHC rendszer a legfontosabb, szerepe azonban nem kizárólagos. HLA identikus testvérek közötti veseátültetés után is előfordulhat akut rejekció, utalva arra, hogy az MHC-n kívül számos más gén régió által kódolt úgynevezett „minor” hisztokompatibilitási antigénnek is van - egyelőre nem pontosan körülhatárolt - szerepe az alloreaktív immunválasz során. Közülük a MICA (MHC class I-chain related gene A) által kódolt, a glomeruláris endothel és epithel sejtek felszínén expresszáldó igen polimorf antigének látszanak a legjelentősebbnek – az ellenük képződött antitestek titere szorosan korrelál az antitest közvetített akut rejectio szövettani képeinek előfordulásával és súlyosságával továbbá a vesegraft-túléléssel[62] .

2.2.2.2. *A természetes és az adaptív immunválasz*

A recipiens immunválaszában a transzplantációval együtt járó iszkémia-reperfúziós károsodás révén a veleszületett immunitás is szerepet kap[63]. A vese-graft keringésének megindulásával kialakuló iszkémia-reperfúziós károsodás egyik következménye, hogy aktíválódnak az apoptózishoz vezető intracelluláris mechanizmusok: súlyos formában ennek klinikai megnyilvánulása a veseátültetés után fellépő DGF háttérben álló tubulus-hám károsodás, klasszikus nevén akut tubuláris nekrozis[64]. Másik következménye, hogy aktíválódnak és a sejtmembrán felszínére kerülnek a sejtek chaperon fehérjéi, elsősorban az ún. hő-sokk fehérjék (HSP), amelyek a mononukleáris sejtek toll-like receptorainak, elsősorban a TLR2- és TLR4 –nek a ligandjai. A mononukleáris – főleg a dendritikus – sejtekben(DC) a TLR-en keresztül elinduló folyamat a NF- κ B transzkripció faktoron keresztül a sejtek aktíválódásához vezet, amely részben pro-inflammatórikus citokinek keletkezésében és a dendritikus sejtek másodlagos nyirokszövetekbe történő migrációjában, részben pedig a kostimulációs útvonal fehérjéi, elsősorban a CD40 és CD80/86 fokozott expressziójában nyilvánul meg[65, 66]. A transzplantációt követően így a szervezet természetes immunitása az ischaemia/reperfúziós hatás mértékével arányosan rögtön részt vesz az adaptív immunitáson alapuló immunválasz előkészítésében illetve megerősítésében[67].

A specifikus, adaptív immunválasz a donor MHC antigének felismerésén keresztül alakul ki, amelynek kutatása és tisztázása eredményeképpen nyílt lehetőség a különböző immunszuppresszív készítmények fő támadáspontjainak elkülönítésére és újabb készítmények fejlesztésére – a részleteket illetően kiterjedt irodalom áll rendelkezésre[68, 69].

2.2.2.3. Az allorekatív immunválasz a klinikumban

A recipiens szervezetének a transzplantált vese idegenségének felismerését követő, ennek elpusztítására törekvő alloreaktív immunológiai válaszreakcióját nevezzük rejekciónak. A folyamat időbeli lefolyása, intenzitása, kezelhetősége és hisztopatológiai jellemzői alapján lehet az egyes klinikai formákat meghatározni. Az egységes nemzetközi hisztológiai klasszifikációt az első, 1993-ban lezajlott ezzel foglalkozó konferencia helyszíne alapján nevezték el Banff klasszifikációnak. A hisztológiai osztályozás a graft az összes lényeges pathológiai folyamatát leírja, és az

utolsó 3 konferencián jelentős módosításokat hajtottak végre: megújítva rögzítették a rejekció antitest közvetített (ABMR, Antibody Mediated Rejection) és T-sejt közvetített (TCMR, T-Cell mediated Rejection) formáit valamint súlyossági fokozatait és bevezetve a nem immunológiai eredetű aspecifikus krónikus léziókra az interstitialis fibrózis/tubularis atrófia (IF/TA) fogalmát, törölték a sokáig használt krónikus allograft nefropátia (CAN) kifejezést[70-72]. A vese-allografttal szembeni tolerancia ritkán és, ma még lényegében ismeretlen módon alakul ki, noha a területe igen intenzív kutatások tárgya, és nagyon sok részeredményről számol be az irodalom.[43, 68, 73]. Ennek megfelelően mint az eredményeket meghatározó konkrét tényező ez egyelőre nem elemezhető.

Klinikai szempontból időbeli lefolyás alapján jól elkülöníthető entitás a hiperakut és az akut rejekció (AR) továbbá a progresszív krónikus graft dysfunkció (CAD), amelyet korábban krónikus rejekciónak, majd pedig több mint egy évtizeden keresztül krónikus allograft nefropátiának (CAN) neveztek. Az akut rejekció lehet szövettani vizsgálattal alátámasztott (BPAR, Biopsy Proven Acute Rejection), de erre számos centrumban a kortikoszteroidra reagáló esetek egy részében nem kerül sor[74]. Ebből a gyakorlatból kiindulva az irodalomban az akut rejekciót elfogadott úgy definiálni, hogy azt az eseményt jelenti, amelyre specifikus rejekció elleni terápiát alkalmaztak, míg a szövettani vizsgálattal történt diagnózist mindig külön kiemelik[75]. Az akut rejekció klinikai intenzitását a kezelés iránti szenzitivitása mutatja: így létezik kortikoszteroid szenzitív és kortikoszteroid rezisztens akut rejekció, míg a ma már igen ritka terápia rezisztens formát irreverzibilis akut rejekciónak nevezik – ennek szövettani hátterében mindig áll ABMR is[76, 77]. A kortikoszteroid rezisztens esetekben a további kezeléshez gyakorlatilag mindig történik vese-graft biopszia és szövettani diagnózis[78].

2.2.2.4. Az akut rejekció és a krónikus allograft diszfunkció jelentősége

A hiperakut rejekció a graft keringésének megindulását követően rögtön megkezdődik és legkésőbb 24 órán belül a vese pusztulásához vezet[68]. Az oka lehet a recipiensnek az alloantigénekkal szembeni immunizáltsága, preformált anti HLA-Ig-k jelenléte, valamint a veseér endothelen reprezentált AB0 vércsoport antigének miatt az AB0 vércsoport-inkompatibilitás. Mindkét esetben az antitestek kötődése az endothel

felszínéhez a komplement rendszert aktiválva az erek trombózisához és vaszkuláris nekrozishoz vezet. A már kialakult folyamat terápia rezisztens volta miatt a prevenciója a lényeges, ezt biztosítja, hogy az átültetés csak negatív X-M esetén végezhető el.

Az AR általában a transzplantáció utáni ötödik naptól lép fel, a 28. napig a leggyakoribb és a 3-12. hónap végéig szokás korai AR-nek tartani. (Ebben az irodalom nem egységes). A CNI alapú protokollok mellett a nem csak BPAR-t tartalmazó összefoglalókban az első évben jelentkező AR gyakorisága 51%-ról 31%-ra csökkent 1996 és 2005 között[79, 80]. A jelenlegi korszerű immunszuppresszív terápia mellett a korai akut rejeckió jelentősége mérséklődött, a BPAR előfordulási gyakorisága az első hat hónapban az egyes immunszuppresszív protokolloktól függően általában 10-25%, a már nem teljesen reverzibilisen gyógyuló úgynevezett kortikoszteroid-terápia rezisztens AR 2-3% alá mérséklődött, az irreverzibilis AR pedig igen ritkán fordul elő[78, 81].

A progresszív krónikus graft dysfunkció (CAD) fogalom klinikai gyűjtőfogalom, amely a kezdetben használt krónikus rejeckió fogalmát követő és a közelmúltig bő egy évtizeden át használt krónikus allograft nefropátia (CAN) elnevezést váltotta fel 2005-ben az irodalomban[70, 82]. A CAN szolgált az immunológiai eredetű – erre még megtartották alcsoportként a krónikus rejeckió (CR) entitást, - és a nem immunológiai eredetű, nagymértékben a CNI nephrotoxicitás következményének is tartott non-CR graft károsodás leírására. A 2009-ben jóváhagyott Banff klasszifikáció alapján a CAD háttérben lévő immunológiai folyamat gyakorlatilag ABMR, melynek feltétele a DSA kimutatása és amely a szövettani képben jellemzően, - bár ez nem diagnosztikus sine qua non, - peritubularis kapilláris C4d(Complement4d) depozícióval és általában C4d pozitív transzplantációs glomerulopátiával jár[72, 82]. A CAD etiológiájában elvi lehetőségként a klasszifikáció a krónikus TCMR lehetőségét is fenntartotta, de ennek elfogadottsága nem általános, vitatott entitás. A nem immunológiai károsodásra jellemző kép az IF/TA, amely a legújabb adatok alapján nem meghatározó eleme a vese-graft veszteségnek[83, 84]. Az IF/TA-hoz vezető, lényegében nem transzplantáció specifikus tényezőket később a megfelelő fejezetben tárgyalom. Speciális entitás viszont az IF/TA sejtes infiltrátummal – ami leginkább TCMR-nek elfogadható jelenség – amely szintén a transzplantáció specifikus vese-graft veszteséget meghatározó hisztológiai kép[85-87]. A legújabb koncepció kevésbé tulajdonít szerepet a transzplantáció specifikus CNI nephrotoxicitásnak az IF/TA kialakulásában, és ezt

inkább a graft parenchymát ért károsító hatások és az aktív szöveti regeneráció következtében fellépő epitheliális-mesenchymalis tranzíció végső eredményének tartja[88]. Az évek során a CNI készítmények használata során felhalmozódott klinikai tapasztalat jelentősen segítette ezek közel optimális alkalmazását. Ezt mutatja, hogy a 90-es években cyclosporin terápia mellett végzett vese-graft protokoll biopsziás anyagban már az átültetést követő 5. évnél az összes vese intersticiuma károsodott és a közepes és súlyos fokú arteriola hyalinosis az anyag 90%-ban már fennállt, míg ehhez képest az 1998 és 2004 között transzplantáltak tacrolimus immunszuppresszója mellett 5. évnél a vesék 38%-ában nem volt intersticiális eltérés, és a közepes/súlyos arteria hyalinosis előfordulása csak 19% volt[89-92]. A késői ABMR prevenciója és terápiás befolyásolása jelenleg még nem megoldott kérdés[77, 93].

2.2.2.5. A transzplantáció asszociált akut vesekárosodás (DGF)

A késve meginduló vesegrft működés – „delayed graft function, DGF” – lényegében egy klinikai szindrómának megfelelő fogalom, amely viszonylag homogén patológiai elváltozással jár. Hátterében a korábban már említett iszkémia-reperfúziós károsodás áll, amelynek súlyossága összefüggést mutat a még donorban kialakult vesepathológiai elváltozásokkal, a donor eredetével, - DD vagy LD – a meleg- és a hidegiszkémiás idő hosszával, az intra- és perioperatív hemodinamikai valamint a posztoperatív renális perfúziós viszonyokkal, továbbá más, a recipienssel asszociált tényezőkkel és az alkalmazott immunszuppresszióval[64, 94]. A DGF fogalmának 90-es évek előtti különböző definícióit követően az elmúlt évtizedben lényegében egyeduralgokodóvá vált meghatározás a transzplantáció után egy héten belüli dialízis kezelés szükségességével azonosítja a fogalmat[95]. A saját beteganyagunk elemzése során is a DGF definícióját ez utóbbi szerint definiáltuk. A DGF mögötti hisztopathológiai entitás az akut tubuláris nekrozis, ennek megfelelően a restitúció 2-6 hetet vesz igénybe, azaz ennyi idő után rendelkezik megfelelő vesefunkcióval a beteg ahhoz, hogy a dialízis kezelését el lehessen hagyni. A DGF korai AR fellépése nélküli eseteinek 1-3%-ában nem indul meg a veseműködés, ezeket „primary non-function” azaz PNF-ként ismeri az irodalom[94]. Bár a DGF besorolható az akut vesekárosodás (Acute kidney injury, AKI) fogalmkörébe, a folyamatra a más szervek transzplantációja kapcsán használt transzplantáció asszociált AKI kifejezés nem nyert teret. A DGF és a

hosszútávú eredményesség kapcsolata nem túl szoros, a terjedelem korlátai miatt nem részletezem.

2.2.3. Az immunszuppresszív terápia alkalmazásához kapcsolódó tényezők

2.2.3.1. Az immunszuppresszió hatékonysága

Az immunszuppressziót biztosító készítmények kifejlesztése nélkül nem válhatott volna a XX. századi orvostudomány egyik sikertörténetévé a szervátültetés. Az optimális elvárás egy erre a célra alkalmazott készítménytől, hogy egyrészt megakadályozza a graftot károsító alloreaktív immunválasz kialakulását és érvényesülését, másrészt viszont ne befolyásolja más területen az immunrendszer működését és ne rendelkezzen toxikus tulajdonságokkal. A jelen lehetőségek ettől még távol állnak, a szervátültetéshez szükséges hatékonyság ugyan sokat fejlődött, azonban az immunológiai szelektivitás és a toxicitás terén ezt már kevésbé lehet megállapítani. Fentiekből természetesen következik, hogy az immunszuppresszív készítmények és kombinációik összetett hatást gyakorolnak a hosszú távú beteg- és vese-graft túlélésre. A fejlődés alapján három történelmi periódust lehet elkülöníteni: az első korszak az 1960-70-es évekhez, az azathioprin és kortikoszteroidokhoz köthető, a második a 1980-as évek elejétől a cyclosporin és a T-sejt receptor elleni készítményekhez (ALG, ATG, OKT3), amíg a harmadik az 1990-es évek vége óta, a mikofenolát-mofetil, a tacrolimus, az mTOR inhibitorok –sirolimus és everolimus – és a kiméra, vagy humanizált anti-CD25-monoklonálisIgG – basiliximab,daclizumab – antitestek közel egyszerre zajló forgalomba kerülése óta tart. Az első korszakban, amely mindenhol hőskorszaknak is nevezhető, az 1 éves vese-graft túlélés 50-60%, a betegtúlélés 80-90% volt[47, 96]. Mindegyik további korszak az eredmények javulásával járt, ez először a cyclosporinhoz kötődően következett be, a korai AR 30-50% közé csökkent, az egy éves vese-graft túlélés 85%-ra javult és az első éves halálozás is 10% alá csökkent[97]. A harmadik korszakban látványos mértékre már nem maradt lehetőség, de így is tovább javultak az eredmények, jellemzően a korai AR 10-25% közé csökkenésével, LD Tx esetén 95%-os, DD Tx esetén 90%-os 1 éves vese-graft és LD Tx esetén 97%-os, DD Tx esetén 93-95%-os 1 éves betegtúléléssel[80].

A 3. korszak első mérföldköve a lymphociták purin szintézisében kulcsszerepet játszó IMPDH unkompetitív inhibitorának, a proliferáció gátló MMF-nek a belépése volt az immunszuppresszióba. A készítmény kifejezett előnye volt kezdettől fogva, hogy nincsenek anyagcserét érintő mellékhatásai. Az MMF a cyclosporin-kortikoszteroid terápiához hozzáadva illetve az azathioprin helyett adva mintegy 50%-kal csökkentette a BPAR előfordulását, és 50-60%-kal a kortikoszteroid-rezisztens AR előfordulását[98]. A fázis III. vizsgálatok kedvező eredményeinek köszönhetően 1996-97-ben a legtöbb transzplantációs programban állandó kezdő terápiás összetevő lett, így a Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinikáján is[99]. A fázis III. vizsgálatok 3 éves után követése a statisztikai erő hiányában trendként állapította meg az MMF terápiában részesülő betegeknél a vese-graft-túlélés és a betegtúlélés javulását.

Az első obszervációs vizsgálati eredmény Ojo és mtsainak az SRTR adatbázis alapján az 1988 és 1997 június 30 közötti 66774 vesetranszplantáltak retrospektív analízise volt, amelyben a 4 éves Kaplan-Meier szerinti vese-graft- és beteg túlélés szignifikánsan jobb volt az azathioprinhez viszonyítva (graft: MMF:85,6% vs. Aza: 81,9%, $p < 0,0001$, beteg: MMF: 91,4 vs. Aza: 89,8%, $p < 0,002$)[18]. Az analízist megismételve az 1998 és 2000 között 65 éves kor felett végzett vesetranszplantációkra azUSRDS-SRTR adatai alapján az MMF terápiát kapó betegek ($n=2490$) Kaplan-Meier szerinti 4 éves túlélése és vese-graft túlélése jobb volt az Aza terápiában ($n=2576$) részesülőkhez viszonyítva (graft: MMF: 68,9% vs. Aza: 63,2%, $p < 0,0001$, és beteg: MMF: 73,2% vs Aza: 69,2%, $p < 0,0001$)[100] A mikofenolát használata a 2000-es években a vesetranszplantáció immunszuppressziójában általánossá vált, pl. az USA-ban 2005-ben a de novo vesetranszplantáltak 87%-a kapta a készítményt[80]. A mikofenolát alkalmazási lehetősége a 2000-es évek elején tovább bővült az intestinosolvens mikofenolát-Na (MPA-EC) piacra kerülésével, amelyik az MMF-el azonos eredményességgel használható[101].

A 2000-es évek elejére a bázis CNI készítményeken belül a cyclosporinhoz viszonyítva egyre nagyobb teret hódított a tacrolimus használata. A tacrolimus fázis III vizsgálatai először azathioprinrel, majd MMF-vel kombinálva is alacsonyabb korai AR gyakoriságot igazoltak a cyclosporin hasonló kombinációihoz viszonyítva[102]. A tacrolimus toxicitási profilját tekintve – különösen az alkalmazásának kezdetén magasabban tartott cél vér-mélysintek esetén - NODAT terén előnytelenebb mint a

cyclosporin, azonban számos beteg komfortot érintő probléma – pl. fokozott szőrzetnövekedés, gingiva hyperplasia – viszont gyakorlatilag nem fordul elő a használata során. A megfelelő hatékonyságon és a később igazolódó kevésbé markáns nephrotoxicitáson túl ez játszott vezető szerepet abban, hogy a 2000-es évek közepére az USA-ban gyakorlatilag átvette a cyclosporin helyét a de novo vesetranszplantációban, 2005-ben már a betegek 79%-a tacrolimust kapott, míg csak 15%-uk cyclosporint[80].

Az USA-ban jellemzően a korai dóziszfüggő CNI nephrotoxicitás elkerülésének elméleti megfontolása alapján, de magas immunológiai kockázatú betegek (PRA>85%, illetve retranszplantáció) esetén gyakorlatilag minden transzplantációs programban a vesetranszplantáció kezdő immunszuppressziós terápiáját kiegészítik ún. antitest indukciós terápiával. Erre a célra a 90-es évek végéig vagy poliklonális ATG készítményt vagy OKT3-at adtak iv., ez egészült ki ekkor a klinikai vizsgálatokban a cyclosporin mellett az AR gyakoriságát és súlyosságát gyakorlatilag melléhatások nélkül 30-40%-kal csökkentő két monoklonális anti-CD25-IgG, a basiliximab és daclizumab adásának a lehetőségével[103, 104]. Ennek köszönhetően 1996 és 2005 között az USA-ban az indukciós terápiában részesülő betegek aránya 39-ről 74%-ra nőtt[80]. A Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinikájának programjában csak a magas immunológiai kockázatú recipiensek – az összes veseátültetettek kevesebb mint 15%-a - részesült ilyen kezelésben, ezért a különböző inductív terápiák eredményességének ismertetésétől és ezek összehasonlításától így eltekintek.

A 90-es évek végén került forgalomba az immunszuppresszióban egy, a T-sejt válasz jelátviteli útjait tekintve a CNI-hatásmechanizmussal szinergista, a 3. jelátviteli utat, egyben a proliferációs szignált gátló mTORC1 komplex inhibitor, a sirolimus. A sirolimus cyclosporinnal együtt alkalmazva szintén a korai AR gyakoriságának és súlyosságának az 50-60%-os csökkenéséhez vezetett a törzskönyvezéséhez szükséges fázis III. vizsgálatokban, azonban hamar igazolódott a kombináció additív nephrotoxicitása is[105, 106]. A rapamycin kémiai szerkezetének a gyorsabb metabolizmust lehetővé tevő módosításával kialakított, a sirolimussal azonos hatásmechanizmusú everolimus klinikai vizsgálatainál a nephrotoxicitást már figyelembe vették, és ennek kapcsán bizonyították, hogy a CNI mTOR gátló

szinergizmus nem toxikus, alacsony cyclosporin és everolimus expozíció mellett sem veszti el a hatékonyságát[107]. A transzplantációs immunszuppresszió céljából kutattat mTOR hatásmechanizmus egyébként a sejtek jelátviteli útjaiban és a sejtnövekedés szabályozásában teljesen új területre vezetett, szinte forradalmi távlatot nyitva az onkológiai terápiától kezdve a sejtproliferációval járó genetikai betegségek befolyásolásáig. A szerteágazó hatásoknak is köszönhető, hogy még keresik az mTOR inhibitorok optimális használatának a helyét a veseátültetés immunszuppressziójában, ahol is a hatékonyság és a változatos mellékhatás profil a kockázat és haszon szempontjából előnyösen aknázható ki[108-110].

Az évtizedfordulóra a veseátültetésben a domináló kezdő immunszuppresszív kombináció a TAC-MPA kombináció lett. Ebben bizonyosan szerepet játszik a 2000-es évek legnagyobb betegszámú PRCT-je, az ún. „ELITE-Symphony” vizsgálat, amelyben 1 évnél a TAC-MMF ág vese-graft túlélése szignifikánsan jobbnak bizonyult a konvencionális CSA-MMF és az SRL-MMF ágnál[19]. A TAC-MMF terápia aktuális jó eredményeihez hozzájárul az is, hogy míg az MMF-t alkalmazásának első évtizedében elég mechanikus, fix adagolással használták, addig két nagyobb betegszámmal végzett, optimális MPA expozíciót kereső PRCT (FDCC, OPTICEPT) eredménye alapján elkerülhető az első hónapok aluldozírozása[111-113].

A kortikoszteroidok tartós alkalmazásának mellékhatásai és hátrányai az orvoslásban jól ismertek, ezért előrelépésként értékelhető, hogy míg pl. az USA-ban a de novo veseátültetetteknek csak a 3%-a nem részesült hazabocsátáskor kortikoszteroid terápiában 1999-ben, addig 2004-re már ez az arány 23%-v volt. A kortikoszteroidok elkerülése szempontjából ebben a tanulmányban is a TAC-MMF kombináció bizonyult a legeredményesebbnek[114]. A TAC-MMF kombináció eredményessége lehetővé teszi gyermekek esetén is a csontrendszeri növekedést is gátló kortikoszteroidok elkerülhetőségét[115].

A CNI alapú immunszuppressziót végig kísérte a nephrotoxicitás problematikája, mivel ez esetben az alloreaktív immunválasz végpontja is a vese, a kérdést nem lehet elkülönítve kezelni az eredmények szempontjából. A cyclosporin estében a magas vérszintekkel járó afferens arteriola konstriktió és hemodinamikai hatás következménye a vesefunkcióra egyértelmű, és korán tisztázódott, hogy ennek elkerülésére törekedni kell[116, 117]. A tacrolimus terápiás vérszint tartományban

kevésbé befolyásolja az intrarenális hemodinamikát, azonban magas vérszint esetén szintén rendelkezik a GFR csökkenésében megnyilvánuló hemodinamikai hatással. A korábban krónikus allograft nephropátiaként interpretált entitás elfogadott etiológiai tényezője volt a hipertónia, a dyslipidemia és a NODAT(New Onset of Diabetes After Transplantation) is, amelyek provokáló vagy súlyosbító tényezője maga a cyclosporin vagy a tacrolimus volt[118-120]. A 90-es években a még magas vérszintek tartásával adott cyclosporin bizonyíthatóan összefüggött a krónikus vese-graft károsodás mértékével protokoll biopsziás anyagban[91]. Az évezredfordulóra kialakult, és a mikofenolát mellett alacsonyabban tartott cyclosporin vérszinteknek köszönhetően már több tanulmány a GFR stabilitásáról számolt be hosszú távon is[121, 122]. A legfrissebb protokoll biopsziás vizsgálatok az alacsonyabb vérszintek és különösen a tacrolimus és mikofenolát alkalmazása mellett pedig már nem erősítik meg a CNI nephrotoxicitás kiemelt szerepét a késői vese-graft károsodás és veszteség eredetében[92, 123].

2.2.3.2. Az immunszuppresszió mellékhatásai

A szervátültetés eredményességét befolyásolhatják az immunszuppresszió alkalmazásával összefüggő káros hatások. A nem specifikusan csak az alloreaktív immunválaszt gátló immunszuppresszív hatásból következik az infekciók elleni és a malignus folyamatok elleni védekezőképesség csökkenése. A hatás jelentőségét jól mutatja, hogy a kardiovaszkuláris okokat követően a működő grafftal bekövetkező halálozás 2. leggyakoribb oka az infekciók és egyes statisztikákban a 3. a malignus betegségek.

A CNI immunszuppresszió mellett a bakteriális infekciók súlyossága töredéke az első korszakban alkalmazott nagy dózisú azathioprine és kortikoszteroid kombinációénak – többek között a DWFG jelentős csökkenése adta a cyclosporin immunszuppresszió jó eredményeit. A bakteriális infekciók súlya a 2000-es évek immunszuppressziója mellett sem nőtt meg, a virális infekciók által okozott problémák azonban csak részlegesen megoldottak. A specifikus antivirális készítmény, a ganciclovir forgalomba kerülése előtt a cytomegalovírus (CMV) reaktívációja, különösen pedig a CMV szeronegatív betegek akár CMV pozitív donortól, akár egyéb úton aquirált de novo CMV betegsége akár halálos komplikációkkal járhatott[124]. A

90-es évek elején a pontos korai diagnosztika – PCR és az Immediate Early Antigenemia (IEA) teszt – kifejlesztése hozzájárult ahhoz, hogy az addigra iv. formában adható ganciclovir mellett a CMV szeronegatív betegek transzplantációja is biztonságossá vált[125]. Ezzel együtt, az MMF forgalomba kerülése előtt a CMV infekció szignifikáns kiváltó oka lehetett az akut rejekciónak[126]. Paradox módon, az MMF alkalmazása mellett a CMV infekció előfordulási gyakorisága megnőtt, különösen a magasabb immunológiai kockázatú betegekben, azonban a stabilabb immunszuppressziót biztosító CNI-MMF terápiának köszönhetően a CMV infekció és az akut rejekció kapcsolata gyengült[127, 128]. A CMV prevenciójában további előrelépés volt a korábbi igen rossz biológiai elérhetőséget biztosító po. ganciclovir továbbfejlesztése és a po. valganciclovir bevezetése a profilaxisba[129]. A jelenlegi diagnosztikus és terápiás lehetőségek mellett a CMV jelentősége a veseátültetés eredményességében marginalizálódott[130, 131]

A 2000-es években egyre nagyobb jelentőséget tulajdonítanak a BK-polyomavírus (BKV) reaktíváció szerepének a vesetranszplantáció eredményességében és ma már a BK-vírus a vese-allograft virális infekcióinak a vezető oka[132]. A saját vizsgálatok során BK-vírus reaktíváció vizsgálatára nem volt még lehetőség, így ezt a kérdéskört a továbbiakban nem részletezem, mint ahogyan a terjedelmere tekintettel a fentieknél ritkább infekciókat sem.

Az immunszuppresszió rontja a szervezetben a malignusan átalakult sejtekkel szembeni természetes védekezőképességet, ezért a szervátültetettekben a malignus betegségek előfordulásának kockázata 2-10-szerese az átlag populációénak és az egyes daganatos betegségek előfordulási spektruma is jellegzetesen megváltozik[133] Kiemelkedően gyakrabban fordulnak elő a napfény expozícióval arányosan a bőr basocellularis és spinocellularis carcinomája, továbbá sok esetben generalizált formában a Kaposi sarcoma, a non-Hodgkin lymphoma – amit ún. „post-transzplantációs lymphoproliferatív betegség, PTLD” néven jegyez a szakirodalom – a pajzsmirigy és a saját végstádiumú vese carcinomája. Az átlagosnál gyakrabban fordul még elő bronchus, colon, cervix, oro-pharyngeális, oesophagus és analis carcinoma, amíg a többi nőgyógyászati – emlő, uterus- tumor, valamint a prostata és rectum carcinoma. gyakorisága az átlagpopulációval lényegében azonos[134, 135]. Hasonló eredményt mutat a Semmelweis Egyetem Transzplantációs Klinikáján vesetranszplantált 2535

beteg malignus betegségének elemzése[136]. Az immunszuppresszív terápia készítményei közül az mTOR inhibitorok nem gátolják a természetes tumorsejt elleni védekezést, sőt a proliferációs jel gátló hatásuk kemoterápiás céllal is kihasználható. Transzplantált betegben kialakuló és az életkilátásokat befolyásoló malignus betegség fellépése esetén nemzetközi konszenzust élvez a transzplantációs immunszuppresszió konverziója mTOR inhibitorra[110, 137-139].

Az immunszuppresszív készítmények a direkt toxikus mellékhatások széles spektrumával rendelkeznek. Ezen belül a lymphocita proliferáció gátlók és a biológiai készítmények nem rendelkeznek a kardiovaszkuláris betegség kockázatát növelő metabolikus vagy hypertoniát fenntartó mellékhatással. Az azathioprin és a mycophenolate dózisfüggően myelotoxikus, ezen túl előbbi hepatotoxikus, míg utóbbit gastrointestinalis mellékhatások jellemzik, hepatotoxicitás nélkül – ezek a hatások a hosszútávú vese-graft túlélésben és betegtúlélésben nem jelentkeznek meghatározó tényezőként. A kortikoszteroidok hozzájárulnak a transzplantáltak hypertoniájához, dyslipidémiájához, az inzulinrezisztencia növelésén keresztül a NODAT kialakulásához és a korábbról fennálló diabetes romlásához, osteoporosis irányába befolyásolják a csontanyagcserét és még számos más, a vesetranszplantáció eredményességét nem befolyásoló mellékhatásuk van.

A CNI-k közül a cyclosporin jobban hozzájárul a hypertonia és a főleg LDL-koleszterin szint emelkedésben megnyilvánuló dyslipidemia fennállásához mint a tacrolimus, míg utóbbinak a dózisfüggő β -sejt toxikus hatása erősebb, ennek következtében a alkalmazása mellett gyakrabban fordul elő a szénhidrát anyagcsere zavara, ezen belül a NODAT[120, 140, 141]. Az mTOR inhibitoroknak szintén van diabetogén hatása, emellett gyakran jár az alkalmazásukkal kifejezett kevert dyslipidemia és a glomerulus podocita nephrin, podocin és actin gén expressziójának gátlása révén proteinuria[142-144]. Az immunszuppresszió ezek alapján hozzájárul a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás konvencionális kockázati tényezőihez, ez a hatás általában nem különíthető el utóbbiaknak a vese-graft- és betegtúlélésre gyakorolt hatásán belül.

2.3. A nem transzplantáció-specifikus tényezők szerepe az eredményességben

2.3.1. A transzplantáció előtti recipiens tényezők

Számos a transzplantáció előtti, valamint időpontjában illetve azután is jelenlévő recipiens tényező összefügg a veseátültetés eredményességével. A recipiens életkora a Tx időpontjában és későbbiekben is a DWFG független meghatározó tényezője, úgy az amerikai mint az európai elemzésekben, ezzel együtt a vesetranszplantációval idős korban is hosszabb a várható élettartam a várólistán lévő dializált betegekéhez viszonyítva[1, 4, 145, 146]. A nagyobb betegszámú regiszterek elemzése során kimutatható, hogy a férfi nem is a DWFG magasabb kockázatával jár, ez azonban nem igazolható a vese-graft túlélést illetően[146, 147]. Az etnikai eredetét illetően a kaukázusi rasszhoz viszonyítva az afro-amerikai rassz esetén alacsonyabb a DWFG, amíg magasabb a vese-graft veszteség kockázata[10, 146, 147]. A Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinikáján gondozott vesetranszplantáltak követése során a roma etnikumhoz tartozás 94 hónapos követési idő alatt a DWFG kétszeres kockázatával járt, és a vese-graft veszteség kockázata 77%-kal volt magasabb a nem roma populációhoz viszonyítva[148].

Korábbi, centrum specifikus elemzések a transzplantáció időpontjában fennálló obezitást az eredményességet rontó kockázati tényezőként mutatták be, bár ezt nem minden vizsgálat igazolta egyöntetűen[149-151]. A dializált betegek túlélésének elemzése során igazolt, „reverz epidemiológia”-ként megismert jelenség, hogy a magasabb BMI érték jobb tápláltsági állapottal, izomerővel és ehhez köthetően betegtúléléssel jár[152-154]. Ezt követően végzett regiszter analízisek közül az ANZDATA adatbázis elemzése többváltozós modellben nem igazolta a BMI előnytelen hatását, és a magas BMI esetén a transzplantáció előtti súlycsökkenés előnyös hatása sem igazolódott az SRTR adatbázis elemzése alapján[155, 156]. Friss, a DaVita dialízis szolgáltató és az SRTR összekapcsolásával nyert adatbázison végzett elemzés az alacsony BMI (BMI<22 kg/m²) magasabb halálozási kockázata mellett nem mutatta ki a magas BMI (BMI>35 kg/m²) halálozási kockázat növelő hatását és ebben a csoportban a magasabb becsült izomtömeggel rendelkező alcsoport túlélése és vese-graft túlélése jobb volt[157]. Hasonlóan friss tanulmány az obezitásban szenvedők transzplantáció előtti agresszív súlyvesztéssel járó BMI optimalizálás túlélésre gyakorolt kedvezőtlen hatását is kimutatta[158].

Az alacsony BMI kapcsán jelentkező magasabb halálozás kockázat mögött a legtöbb esetben malnutrició-inflammáció komplex szindróma (Malnutrition-Inflammation Complex Syndrome, MICS) és/vagy protein-energia veszteség szindróma (Protein-energy wasting, PEW) áll[159]. A probléma fontosságát támasztja alá, hogy a PEW-re és a MICS-re jellemző szérumban albumin szint a transzplantáció eredményeivel szintén szoros összefüggést mutat, minden 2 g/l értékkel való növekedése 13%-kal csökkenti az összhálózás és 7 %-kal a vese-graft veszteség és a halálozás összevont kockázatát[160].

A transzplantáció eredményessége összefügg az ESRD-hez vezető vesebetegséggel is. A legfejlettebb országokban az ESRD vezető oka a diabeteszes nephropátia, 2. helyen áll a hypertoniás eredetű vesekárosodás, ezt követi a krónikus tubulo-intersticiális nephritis(TIN), a krónikus glomerulonephritis (GN) és a felnőttkori polycystás vesebetegség (ADPKD). Hazai statisztikában és a saját anyagban is még a krónikus glomerulonephritis a leggyakoribb oka az ESRD-nek és ezt követi a diabeteszes nephropathia, a krónikus TIN és az ADPKD. Az összes transzplantáció adatbázisban elég magas hányadot, 25-42%-ot képvisel a nem pontosan meghatározott vagy nem ismert eredetű ESRD. Minden bizonnyal az alacsony komorbiditásnak köszönhetően a legjobb túlélési eredményeket az ADPKD alapbetegséggel rendelkezőknél lehet tapasztalni, ezt követik közvetlenül a krónikus GN miatt ESRD-be jutott betegek[147].

A krónikus glomerulonephritisek típusonként változó de nem jelentéktelen mértékben recidíválnak a transzplantált vesében[161]. Két nagyobb adatbázis – Renal Allograft Disease Registry, University of Wisconsin, 1987-1996, és az ANZDATA,1988-1997, - alapján a legnagyobb gyakorisággal az FSGS, az IgA-GN és a mesangio-capillaris GN (MCGN) recidívál. A University of Wisconsin anyagában a recidív FSGS többváltozós elemzésben a vese-graft elvesztésének a kockázatát 2,25-szörös, a recidív MCGN I. típusa 2,37-szeresére növelte ($p<0,0001$ és $p<0,003$). Az ANZDATA adatbázisa alapján a recidív FSGS a vese-graft veszteség kockázatát kétszeresére, a recidív MCGN 2,91-szeresére növelte ($p<0,009$ és $p<0,001$) és ebben az adatbázisban a recidív glomeruláris betegség a vese-graft veszteség 3. leggyakoribb oka volt ebben a periódusban[161, 162]. Egyes secundaer vesebetegségek recidíva hányada és kimenetele - pl. haemolyticus-uraemiás szindróma, HUS, Goodpasture sy., –az

előbbi betegségekhez viszonyítva sokkal magasabb és rosszabb, de ezek ritka előfordulásuk miatt nem jelentenek statisztikai tényezőt az összes vese-graft túlélését illetően. A krónikus glomerulonephritisek kimenetelét tekintve az immunszuppresszió típusa nem volt meghatározó tényező[163].

Az ESRD-hez vezető okok közül a legnagyobb hatást a betegek és a vese-graft túlélésére a diabetes mellitus gyakorolja. 1995 és 2008 között az USA-ban vesetranszplantációs várólistára került 264558 beteg 32,7%-ának volt diabeteses nephropathia az ESRD oka, és a diabetes mellitus diagnózissal a betegek 40,1%-a rendelkezett. Az OPTN/UNOS adatbázis alapján 2004 és 2007 közötti periódusban a diabetes mellitus a vesetranszplantáltak halálzásának 1,29 –szeres kockázatával járt, kanadai és francia adatbázis alapján ez 1981 és 1998 között 2,67-szeres illetve 2002 és 2005 között 1,39-szeres kockázat növekedésnek adódott[145, 147]. A diabetes mellitus I. típusának optimális megoldása, ha ez ESRD-hez vezetett, a szimultán vese-pancreas transzplantáció, azonban mivel a saját vizsgált betegek között SPK transzplantációban részesített nem volt, ezeket a vonatkozásokat nem részletezem.

A transzplantáció előtt kialakult komorbiditások közül kiemelkedő jelentőségű a kardiovaszkuláris megbetegedés. Az USRDS adatai alapján a dialízis kezelésben részesülő betegek haláloka 43%-ban kardiovaszkuláris, 7%-ban cerebrovaszkuláris eredetű[164]. A várólistára kerülő betegeknél a 3 éven belül bekövetkező akut myocardialis infarktus kumulatív incidenciája 8,7% és 16,7 % között adódott, és ugyanez a kumulatív incidencia a veseátültetést követően 4,7-11,1% volt[165, 166]. Az USRDS adatbázis alapján a 1997-2006 közötti első vesével transzplantáltak közül 14169 DWFG eset 30%-a kardiovszkuláris okból következett be, és így a DWFG-n keresztül a vese-graft veszteségnek is jelentős tényezője[167].

A bal kamra vesetranszplantáció előtt igazolt szisztolés dysfunkciója (LVSD) szintén túlélést befolyásoló tényező, többváltozós elemzés alapján 1,8-szorosára növekedett azoknak a transzplantáltaknak a halálzási kockázata, akiknek a bal kamra ejekciós frakciója 40% alatti volt, [168]. Ezzel együtt fontos tény, hogy a veseátültetést követően a bal kamra funkciója jelentősen javulhat és ezért az LVSD-ben szenvedő betegek életkilátása veseátültetéssel jobb, mint ha dialízis kezelésen maradnak[169, 170]. A vesetranszplantációra kerülő betegeknél fennálló pulmonalis hypertonia szintén rossz prognosztikai tényező, többváltozós elemzésben a vesetranszplantáció utáni

halálozás kockázata azoknak akiknek a jobb kamrai szisztolés nyomása 50 hgmm-nél magasabb volt, 3,75-szörösére nőtt[171].

A perifériás artériás érbetegség (PAD) fennállása szintén ismert kockázati tényezője a halálozásnak. Az OPTN/UNOS és a Medicare adatbázisának összekapcsolásával nyert adatbázison 1995 és 2003 közötti 43427 veseátültetett és 53309 várólistán lévő beteg adata alapján végzett többváltozós elemzés szerint a PAD a várólistán lévő diabeteses betegek esetén a halálozás kockázatát 2,92-szeresére, nem diabeteses betegek esetén 2,98-szorosára növelte. A kockázatnövekedés alacsonyabb szinten, de transzplantáció után is érvényesült, diabetes esetén a halálozás kockázata 1,83-szorosra, nem diabeteses betegekben 1,92-szeresre nőtt[172].

A kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás klasszikus kockázati tényezője a dohányzás. Több vizsgálat során is többváltozós modellben a dohányzás az anamnézisben illetve a transzplantáció időpontjában a DWFG kockázatának 2,1-szeres növekedésével és a vese-graft veszteség kockázatának 2-2,3-szoros növekedésével járt[173-175].

A veseátültetésre kerülő, várólistán lévő ESRD-ben szenvedő betegeknek általában egyidejűleg több társbetegsége és más kockázati tényezője is van, ami a vesetranszplantáció eredményességét befolyásolhatja. Ezeknek hatásoknak a felmérésére több pontrendszer is alkalmazható – OPTN, Charlson Comorbidity Index, Medicare Clinical Classifications Software, Elixhauser Comorbidity Score – és ezek elsősorban a betegtúlélést illetően elfogadható, a májtranszplantációban jelenleg használatos MELD-score-nál valamivel pontosabb becsléssel szolgálnak[176, 177].

A veseátültetés eredményességét befolyásoló tényező a vesére várakozási idő és az ESRD-összideje, továbbá a dialízis kezelésen töltött idő hossza, amit a saját anyaggal való kapcsolata miatt külön fejezetben részletezek.

2.3.2. A transzplantáció utáni recipiens tényezők

A vesetranszplantáció eredményessége nagyon sok, a veseátültetés után vizsgált recipiens tényezővel összefügg. A transzplantáltak halálozásában és a vese-graft veszteségben szerepet játszó tényező között megtalálható a kardiovaszkuláris mortalitás klasszikus konvencionális rizikótényezői mellett számos mára már jól ismert nem tradicionális tényező, többek között a veseátültetés utáni vesefunkció és az anémia,

amelyeket a saját anyaggal való kapcsolata miatt szintén külön fejezetben ismertetek. Az egyéb tényezőket is csak a saját vizsgálatok értékeléséhez szükséges mértékben részletezem.

A tradicionális kockázati tényezők közül az életkor, a nem és az etnikum hatása folyamatos, amit az előző fejezetben ismertettem. Az obezitás betegtúlélésre gyakorolt pozitív - reverz epidemiológiai - hatása a transzplantációt követően eltűnik. A sikeres veseátültetés után részben a kortikoszteroidok mellékhatása következtében, részben a dialízishez viszonyítva egészségesen megjavult étvágy hatására jellemzően 5-15 kg testtömeg gyarapodás következhet be[178, 179].

A 35 kg/m² feletti BMI érték esetén rosszabb a vese-graft túlélés az ennél alacsonyabb BMI-értékhez viszonyítva, ha azonban az eredményeket a BMI>30 kg/m² értékhatár feletti transzplantáltakra vizsgálták, a BMI nem volt hatással a beteg – és vese-graft túlélésre, de gyakrabban fordult elő szövődményes sebgyógyulás és NODAT. Az UNOS adatbázisában szereplő 1997 és 1999 között először transzplantált 27337 beteg adatainak elemzése alapján is a morbid obezitás, 35 kg/m² feletti BMI érték járt a DGF gyakoribb előfordulásával, hosszabb Tx utáni hospitalizációval és rosszabb vese-graft túléléssel[180]. Egy centrumban gondozott prevalens vesetranszplantáltak követése során a magas BMI és a kórosan magas haskörfogat együttesen rendelkezett a legnagyobb hatással a betegtúlélésre, mintegy kétszeresére növelve a halálozás kockázatát[181]. Ezt a megfigyelést megerősíti egy az átlagpopuláción stroke epidemiológiát vizsgáló frissen megjelentetett tanulmány is, amely a CKD stádiumot is figyelembe vette[182].

A transzplantáció előtt fennálló diabetes mellitus beteg- és vese-graft túlélésre gyakorolt negatív hatását korábbiakban tárgyaltam, ehhez viszonyítva kevésbé lezárt kérdés a NODAT hatása az eredményességre. Ennek oka részben a NODAT diagnosztikus kritériumaiban keresendő – lényegében a 2000-es évek elejéig a transzplantációs irodalomban a korábban poszt-transzplantációs diabetes mellitusnak (PTDM) nevezett NODAT egyet jelentett az inzulin vagy orális antidiabeticum kezelésre szoruló betegekkel[183]. A WHO szerinti orális glukóz terhelés diagnosztikus kritériumain alapuló diabetes mellitust is ide számítva a NODAT előfordulási gyakorisága akár 25%-is lehet[184].

A NODAT kialakulásának ismert kockázati tényezői az obezitás, az afro-amerikai etnikum, az anti-HCV pozitivitás, a thiazid diuretikumok használata, a tacrolimus immunszuppresszió a cyclosporinhoz viszonyítva, a sirolimus és a kortikoszteroidok használata, ez utóbbi esetén a hatás a kumulatív dózissal is összefügg[184, 185]. Még a korábbi PTDM diagnózisát használva azUSRDS és Medicare közös adatbázisában szereplő 11659 beteg adatainak retrospektív analízise során Cox többváltozós elemzésben a PTDM a vese-graft veszteség kockázatának 1,63-szoros, a halálózással korrigált graft veszteség 1,43-szoros és az összhalalozás kockázatának 1,87-szeres növekedésével járt[186]. Később, szintén azUSRDS és a Medicare adatbázisából származó, 1995-2002 közötti 27707 először vesetranszplantált beteg egy éven túli adatát vizsgálva Cox szerinti többváltozós retrospektív analízis alapján a vese-graft elvesztésének kockázata NODAT esetén 1,24-szeresére, AR esetén 1,43-szorosára, a DWFG kockázata NODAT esetén 1,41-szeresére AR esetén 1,15-szörösére, a halálózással korrigált graft veszteség kockázata NODAT esetén pedig nem nőtt szignifikáns mértékben míg AR esetén 1,6-szorosára nőtt.

Az OPTN/UNOS adatbázisában 2004 és 2007 között szereplő 37448, a transzplantáción egy évvel túli beteg többváltozós elemzése során a NODAT nem járt a halalozás és a vese-graft veszteség kockázatával, amíg az első éven belüli AR esetén a halalozásra korrigált graft veszteség esélye közel 1,9-szerese, a transzplantáció előtt fennálló diabetes mellitus esetén a halalozás esélye 1,67-szerese volt[187]. A vizsgálat korlátozott értékelhetősége elsősorban a vizsgálati periódus rövid idejével függ össze, illetve az összes vizsgálatnak továbbra is zavaró tényezője az adatbázisokban a NODAT egységes diagnosztikai kritériumainak a hiánya.

A hypertonia a veseátültetettek leggyakrabban előforduló komorbiditása, amely a transzplantáltak 70-90%-ában fennáll[188-190]. Az esetek többségében már a hypertonia már a krónikus vesebetegség során kezdődött, de fennmaradásához vagy transzplantáció utáni fellépéséhez az immunszuppresszió – a kortikoszteroidok és a CNI- készítmények - is hozzájárul elsősorban Na retenció, a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer és a szimpatikus idegrendszer aktivációja révén[191]. A hypertonia a saját vese károsodásához hasonlóan hozzájárul a transzplantált vese károsodásához és így a vese-graft veszteség, egyébként pedig kardiovaszkuláris hatásának következtében a halalozás kockázati tényezője[188, 189].

Az ACEI és ARB készítmények használata kezdetben részben az egy vesés, Goldblatt hypertonia modellben vesefunkció romlással járó hatás lehetősége miatt rendkívül alacsony volt, de az egyébként nyújtott renoprotektív és cardioprotektív hatásuk ismeretében az utóbbi évekre 30-40%-ra növekedett[190, 192]. Egy centrum 1990 és 2003 között veseátültetésben részesült 2031 betegének a retrospektív analízise több változós modellben a valaha ACEI/ARB kezelésben részesített 1250 betegből álló csoport halálozási kockázatának 43%-os és vese-graft vesztesége kockázatának 45%-os csökkenését mutatta ki[193]. A nemzetközi CTS adatbázis 1996 és 2000 között transzplantált 17209 beteg adatainak hasonló analízise nem tudta az ACEI/ARB szedés hatását megerősíteni sem a mortalitásra, sem pedig a vese-graft túlélésre, mindegyik betegcsoport esetén a vese-graft túlélés a szisztolés vérnyomás értékével mutatott összefüggést[194].

A vesetranszplantáltak lipid anyagcsere zavarának prevalenciája megközelíti a hypertoniáét[195, 196]. Az immunszuppresszív terápián kívül a dyslipidemia összefügg a vesetranszplantáltak obezitásával, a diabetes mellitus, a hypothyreosis, a proteinuria fennállásával valamint a thiazid diureticumok használatával. Az immunszuppresszív gyógyszerek közül a kortikoszteroidok dyslipidemiát okozó hatása régóta ismert, a CNI-készítmények – hangsúlyozottabban a cyclosporin - az LDL-koleszterin szintet növelik, az mTOR inhibitorok használata szintén kifejezett dyslipidemiával jár[197, 198]. Az, hogy cyclosporinnal kezelt betegekben az LDL-koleszterin a halálozás kockázati tényezője régóta ismert, kevésbé tisztázott a dyslipidemiának a vese-graft túlélésre gyakorolt hatása[199].

A dyslipidemia kezelése és a kardiovaszkuláris halálozás összefüggését vizsgálta a krónikus vesebetegekben a fluvastatin hatását placeboval összehasonlító ALERT RCT, amelyben 8,5 év alatt az akut myokardiális infarktus kockázata a fluvastatin ágban 35%-kal csökkent. A prospektív vizsgálat nem tudta kimutatni a fluvastatin kezelés előnyös hatását a vese-graft- és beteg túlélésre, ami összefügghet avval is, hogy a veseátültetettek kardiovaszkuláris halálozásáért több tényező felelős egyidejűen[200, 201]. A dyslipidemia kezelésének jelentőségét húzhatja alá, hogy egy centrum 1990 és 2003 között vesetranszplantált 2041 beteg adatainak többváltozós retrospektív analízise alapján a statin terápia 12 év alatt az összhála kockázatát 36%-kal csökkentette, a vese-graft túlélésre nem volt szignifikáns hatással[202].

A transzplantáció után a dohányosok egy része motivált arra, hogy elhagyja a dohányzást, azonban a veseátültetés utáni dohányzás és a vese-graft- illetve beteg túlélés kapcsolata nem tisztázott[203].

Bár kardiovaszkuláris a leggyakoribb haláloka a vesetranszplantáltaknak, ennek, valamint a major eseményeknek az előfordulását a tradicionális kockázati tényezőkön alapuló kockázat becslése, mint pl. a „Framingham risk score”, kevésbé pontos, és alulértékeli a kockázatot[204, 205]. Az atípusosnak tartott jelenség magyarázatául részben a becslési algoritmusból kimaradó, a transzplantáció előtt kialakult kardiovaszkuláris állapot továbbvitele, részben a nem tradicionális kockázati tényezők hatása szolgálhat.

A nem tradicionális tényezők közül, hasonlóan a krónikus vesebetegség kapcsán a mortalitásban játszott kiemelt szerepéhez, a proteinuria a vesetranszplantáltak halálozását tekintve is az egyik legerősebb kockázati tényező. Az átlagpopulációt illetően a világon 1 555 332 beteg adatát tartalmazó 45 kohorsz vizsgálat összesített elemzése alapján a közelmúltban tett javaslatot a KDIGO az albumin-kreatinin hányados (ACR) CKD stádiumokon alapuló kockázatbecslésbe történő beépítésre[23].

A proteinuria korábbi vizsgálatok alapján szoros kapcsolatot mutatott mind a vese-graft-, mind a beteg túléléssel[206]. Egy protokoll biopsziával is követett kohorsz vizsgálata során az 5 éven belül elvesztett graftok esetében a transzplantáció után egy évvel 77%-ban volt kimutatható proteinuria. A kohorszban az első év végén tapasztalt napi proteinuria mértéke is összefüggött a graft elvesztésének kockázatával: 150-500 mg között 4-szeresére, 500 mg felett 8-szorosára nőtt a kockázat[207]. Másik centrum 616, 1998 és 2005 között vesetranszplantált betegcsoportjának retrospektív vizsgálata során a microalbuminuria (30 mg <MAU < 300 mg/nap) a normális albuminuriához (MAU<30 mg) viszonyítva 62 hónapos átlagos követési idő alatt a graft elvesztés esélyének a 14-szeresére növekedését, macroalbuminuria (MAU>300 mg) esetén 16,4-szeresére növekedését igazolta. Ugyanez idő alatt a micro- és macroalbuminuria a halálozás kockázatát 5,5, illetve 4,1-szeresére növelte[208]. Ugyanezen betegcsoportban a nem-albumin proteinuria jelenléte is a graft elvesztésének 14,5-szörös esélyével járt és a halálozás kockázatát 5,4-szeresére növelte[209].

Amíg az krónikus vesebetegségben az ACEI és ARB készítmények prognózist javító hatására lényegében evidenciák állnak rendelkezésre, vesetranszplantált

populációban egy nagyobb, az ARB candesartan hatását vizsgáló RCT történt, amelyben a kezelt betegek 15%-ban fordult elő proteinuria, míg a placebo kapók között 27%-ban ($p < 0,001$). A vizsgálatban a végpontok – összhalálozás, kardiovaszkuláris halálozás, vese-graft elégtelenség - mindkét ágban olyan alacsony számban fordultak elő, ami előrevetítette a vizsgálat statisztikai elégtelenségét, ezért azt a tervezett idő előtt befejezték[210]. Nagyobb betegszámmal az ACEI/ARB hatás vizsgálatára jelenleg Kanadában zajlik PRCT[211].

A később részletezendő vesefunkció és anaemia hatásán túl hosszú ideig nyitott kérdés volt a a krónikus vesebetegekhez hasonlóan a vesetranszplantáltakban is gyakori hyper-homocysteinaemia hatása a kardiovaszkuláris mortalitásra. Ennek a felmérése a prevenció oldaláról megközelítve nemrég lezárult, 4110 beteget bevonó, kettős-vak PRCT a napi 5 mg folsav bevitel során elért szignifikánsan alacsonyabb homocystein vérszintek mellett átlagosan 4 éves követési idő mellett nem igazolt különbséget a végpontok előfordulásában, ami a hyper-homocysteinaemia szerepe ellen szól[212].

A vesetranszplantáció eredményessége több tanulmány alapján összefüggést mutat a krónikus vesebetegségben fennálló csontanyagcsere zavar egyes elemeivel. A veseátültetés előtt fennálló hyperparathyreosis 4 éves követés alatt rosszabb halálózásra korrigált vese-graft túléléssel járt, amíg az összhalálózással nem mutatott összefüggést[213]. Egy vizsgálatban 733 prevalens vesetranszplantált követése során szemben a magasabb Ca szintekkel a magasabb szérumszintű PO_4 és a magasabb $CaPO_4$ szorzatok a halálózásra korrigált vese-graft veszteség szignifikáns növekedésével jártak, amíg a halálózással nem mutattak összefüggést[214]. Az SRTR és a DaVita dialízis szolgáltató összekapcsolt adatbázisa segítségével végzett retrospektív analízis során 9384 először vesetranszplantált betegnél a transzplantáció előtti magasabb szérumszintű PO_4 szint a vese-graft veszteség, az összhalálozás és a kardiovaszkuláris halálozás megnövekedett kockázatával járt, míg nem volt hatással a DGF-re[215].

Egy friss tanulmányban a krónikus vesebetegségben a kalcium-foszfor anyagcserében vezető szerepet játszó foszfatonin, a FGF-23 magasabb szérumszintje 984 prevalens vesetranszplantált kohorsz követése során az összhalálozás és a vese-graft elvesztésének önálló prediktora volt, míg ebben a vizsgálatban a szérumszintű PO_4 és a PTH kapcsolatát az eredményekkel nem lehetett kimutatni[216].

A kardiovaszkuláris halálozás önálló rizikó tényezője a plazma ADMA szintje a krónikus vesebeteg populációban. Az ALERT vizsgálat post-hoc analízise során a plazma ADMA emelkedett szintje több mint 6 éves követési idő alatt többváltozós elemzésben 2,8-szorosára növelte a szérum kreatinin érték megduplázódásának, 2,6-szorosára a major kardiális végpontok előfordulásának, 6,6-szorosára a cerebrovaszkuláris események és 4,8-szorosára az összhalálozás előfordulásának a kockázatát[217].

A krónikus vesebetegségben és ezen belül a dializált populációban a malnutriciós-inflammációs komplex syndroma (MICS), illetve a protein-energia veszteség (PEW) fennállása a halálozás erős önálló prediktora[159]. A MICS fennállást jól követi az erre a célra létrehozott CKD specifikus pontrendszer, a Malnutrition-Inflammation Score, és hemodializált populációban prediktabilitása a halálozásra azonos volt a szérum IL-6 értékével és valamivel jobb volt, mint a CRP értéké[218]. Az korábban már említett ALERT vizsgálat beteg populációjának szintén post hoc analízise során az szérum IL-6 érték és az ultraszenzitív CRP (hsCRP) értéke a nagy betegszám mellett szignifikáns, de nem nagymértékű halálozási kockázat növekedéssel járt. Több mint 6 évig követett 710 prevalens vesetranszplantált beteg adatának elemzése kapcsán a hsCRP érték igen alacsony értékei is a halálozás kockázatának növekedésével jártak, ami a hsCRP és a halálozás kapcsolatának J-görbe jellegére utal[219]. A MIS pontrendszer a MICS jellemzésére jól használható vesetranszplantáltakban is, és 993 prevalens veseátültetett prospektív követése során többváltozós elemzésben a MIS emelkedett pontértéke az összhalálozás, a vese-graft veszteség és a halálozásra korrigált vese-graft veszteség kockázatának a növekedésével járt[220, 221].

A vesetranszplantáció eredményességére eddig viszonylag kevés vizsgált neuro-pszichiátriai tényezők is hatással vannak. Így például a kardiovaszkuláris halálozásban kockázati tényezőként jelenlévő obstruktív alvási apnoe szindróma (OSAS) a vesetranszplantáltakban sem fordul elő lényegesen ritkábban mint dializáltakban[222]. CES-D skálát alkalmazó, vesetranszplantált és várólistán lévő dializált betegeket összehasonlító vizsgálat során a depresszió a várólistán lévő betegek 33%-ában, míg a vesetranszplantáltak körében 22%-ban, azaz szintén elég magas arányban fordult elő[223]. A prevalens vesetranszplantált kohorsz követése során a

CES-D skálával igazolt depresszió jelenléte öt éves követési idő alatt a halálozás kockázatát 1,7-szeresére növelte, és a CES-D skálának a depresszióval arányos pontérték növekedése a halálozásra korrigált vese-graft veszteség szignifikáns növekedésével járt[224].

A pszichiátriai tényezők eredményességre gyakorolt hatása összefügghet az immunszuppresszív gyógyszeresedés pontosságában megnyilvánuló beteg együttműködéssel, az un. „adherenciá”-val[225]. A non-adherenciával járó pontatlan gyógyszeresedés a felnőttekben sem elhanyagolható, azonban a gyermek vesetranszplantációt követően a 15-24 éves életkorban jelent kiemelkedő problémát[226]. Az adherenciát a Medicare adatbázis segítségével a gyógyszerkiváltáson keresztül felmérő vizsgálat az adherens betegcsoport szignifikánsan jobb vese-graft túlélést igazolta[227]. A betegek együttműködési készsége már a transzplantáció előtti időszak alapján is megállapítható, így az ezen a téren fokozottabb kockázatú betegek kiemelt figyelemmel kísérhetők[228].

2.4. A dialízisen töltött idő és a vesetranszplantáció eredményességének kapcsolata

Hasonlóan ahhoz, ahogyan a 90-es évek végének klinikai epidemiológiai kutatásai tisztázták, hogy a CKD5 stádiumú krónikus vesebetegek számára a dialízis kezeléshez viszonyítva a veseátültetés lényegesen jobb beteg túléléssel jár, történtek az első törekvések annak tisztázására, hogy a dialízis kezelés időtartama befolyásolja-e veseátültetés eredményességét. Cosio és munkatársai az Ohio State University transzplantációs központjában 1984 és 1991 között cadaver veseátültetésben részesült 523 beteg túlélési adatainak retrospektív elemzése során állapították meg többváltozós Cox modellben, hogy a transzplantáció előtti dialízis kezelés időtartama az átlagosan 84 hónapnyi követési idő alatt a halálozás szignifikáns, független meghatározó tényezője volt. Ugyanebben az elemzésben a dialízis időtartama nem mutatott szignifikáns kapcsolatot a halálozásra korrigált vese-graft veszteséggel[229].

Ezt követően több retrospektív regiszter vizsgálat is napvilágot látott. Mange az USRDS adatbázis alapján 1819 preemptív és 6662 dialízis kezelést követő, 1994 és 1997 között történt élődonoros veseátültetés adatainak az elemzése során megállapította, hogy a preemptív veseátültetés szignifikánsan jobb halálozásra korrigált vese-graft

túléléssel jár, míg a betegek túlélésében nem volt különbség[17]. Ugyancsak az USRDS adatbázis alapján 10 éves periódus alatt (1988-1997) 73103 vesetranszplantált – ezen belül a preemptív részarány 15% volt – beteg túlélési adatainak az elemzése során Meier-Kriesche megállapította, hogy mind a betegek túlélése, mind pedig a vese-graft túlélés szoros, szignifikáns kapcsolatot mutatott a dialízis időtartamával, továbbá a dialízis kezelés elkerülésével. Az elemzésben a vese-graft veszteségért döntően a működő vesével bekövetkezett halálozás volt felelős, de az erre történő korrekciót követően is még szignifikáns maradt a transzplantáció előtti dialízis idő hosszának és a vese-graft túlélésnek a kapcsolata[14]. Egy esetleges szelekciós szisztémás hiba kiküszöbölése céljából az elemzést megismételték ugyanebben a betegkörben úgy, hogy ez csak az egy donorból származó vesepárok hosszútávú eredményeit vizsgálta. Ennek kapcsán sikerült megerősíteni, hogy retrospektív analízisben a transzplantációt megelőző dialízis időtartama a halálozásra korrigált vese-graft túlélés független meghatározó tényezője: a 10 éves túlélés 63% a 6 hónapnál alacsonyabb, és 29% a 24 hónapnál több dialízisen töltött idő esetén($p < 0,0001$)[230].

Fenti eredményeket későbbi vizsgálatok változó mértékben erősítették meg. Goldfarb-Rumyantzev szintén az USRDS adatbázisában rögzített, 1990 és 1999 között végzett 81130 veseátültetés túlélési adatainak a többváltozós Cox analízise alapján a transzplantáció előtti dialízis több mint 6 hónap időtartam után befolyásolta csak a vese-graft túlélést és 12 hónap időtartam után a beteg túlélést[231]. Az elemzés további érdekes része a hosszantartó dialízishez kötődik: míg a halálozás kockázata 3 év után is a dialízis idő növekedésével folyamatosan nő, a vese-graft veszteség kockázata 3 évnél egy platót ér el, és nem nő tovább. A szerzők magyarázatul a dialízis kezelésnek a folyamatos kardiovaszkuláris károsodással járó hatását vetik fel, míg a vese-graft túlélésben szerepet játszó tényezők – maradék vesefunkció elvesztése, oxidatív stressz, aberráns T és B-sejt válaszkészség és citokin termelés – hatás már egy évnél tetőzik[232].

Lényegében evidenciaként elfogadható tény, hogy a krónikus vesebetegség a kardiovaszkuláris halálozás független meghatározó tényezője, és a dialízis kezelés során az ehhez vezető mechanizmusok hatása erősebben érvényesül, azaz a dialízis kezelésre szoruló betegnél a halálozás kockázata már rövid időintervallum – akár 1-1 év – elteltével is szignifikánsan emelkedni képes[233, 234]. Ezt látszik alátámasztani Meier-

Kriesche egy vizsgálata, amelynek során 1995 és 2000 között az USRDS-ben regisztrált 60141 primer vesetranszplantált és 66813 várólistán lévő beteg túlélését retrospektíven elemezve igazolták, hogy a vesetranszplantációt követő első 3 hónap után a kardiovaszkuláris halálozás kockázata folyamatosan csökken, míg a várólistás betegek esetében a várólistán töltött idővel arányosan fokozatosan nő[16]. Az eddig ismertett retrospektív analízisekben a szocio-demográfiai hatásokat csak Goldfarb-Rumyantzev vette be az elemzésbe, az immunszuppresszió esetleges hatását egyik elemzés sem vizsgálta.

Az USRDS adatbázisával végzett klinikai epidemiológiai kutatások motíválták a hasonló kutatásokat európai ESRD betegcsoportokon. Francia transzplantációs adatbázisból 1997 és 2000 között 3464 cadaver veseátültetésben részesült beteg adatainak összehasonlítása során nem lehetett igazolni túlélési különbséget a preemptíven transzplantált (9,1%) és dializált (80,9%) betegek között, valamint ez utóbbiakon belül a dialízis időtartamával összefüggésben sem Kaplan-Meier sem egyváltozós Cox szerinti elemzésben. A dialízisen töltött idő többváltozós Cox modellben nem mutatott kapcsolatot a halálozásra korrigált vese-graft túléléssel, mindössze a preemptív transzplantáció járt a halálozásra korrigált vese-graft veszteség kockázatának csökkenésével[235].

Ugyancsak francia transzplantációs adatbázison alapuló, közelmúltban megjelent tanulmányban 4 centrum 2000 és 2004 között transzplantált 1585 betege követésének a feldolgozása után a preemptív vs. dialízisről történő veseátültetés szerint nem volt szignifikáns különbség a beteg és vese-graft 5 éves túlélésben (Kaplan-Meier analízis) és többváltozós Cox modellben sem a dialízisről történő transzplantáció, sem pedig a dialízis időtartama nem járt a halálozás illetve a halálozásra korrigált vese-graft veszteség megnövekedett kockázatával[236]. Portugál centrum retrospektív vizsgálata az 1989 és 2007 között cadaver vesével először transzplantált betegek Kaplan Meier szerinti túlélése szignifikánsan jobb volt, ha 2 évnél rövidebb ideig részesültek dialízis kezelésben, mint ha 2 évnél tovább. Cox szerinti többváltozós modellben a társváltozókra történt korrekciót követően már nem lehetett a dialízis időtartama és a betegek, valamint a vese-graft túlélése között kapcsolatot kimutatni[237].

2.5. A vese-graft funkció és a vesetranszplantáció eredményességének kapcsolata

2.5.1 A vesefunkció és a halálozás kapcsolata krónikus vesebetegségben

A 2000-es évek elejének jelentős változása volt a klinikai nephrológiában a National Kidney Foundation (NKF,US) égisze alatt létrejött nephrológiai szakmai ajánlás (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, K/DOQI) alapján a krónikus vesebetegség (CKD) fogalmának a bevezetése a szakirodalomba és a klinikumba továbbá a CKD stádiumainak a GFR értéken alapuló beosztása, amint ezt a dolgozat 2.1. fejezetében részleteztem[33]. Bár a vese működése és működési zavara rendkívül sok élettani és laboratóriumi paraméterrel jellemezhető, ezek közül a legjellemzőbb, fundamentális paraméter a GFR. A GFR meghatározásának klasszikus „gold standard”-ja az inulin clearance mérése, amelynek kivitelezése azonban rutin klinikai körülmények között igen nehézkes. Amennyiben a GFR pontos meghatározására van szükség – pl. klinikai gyógyszervizsgálatok, élő donor kivizsgálás,- erre részben izotóppal jelzett vegyületek alkalmasak, mint a ^{125}I -iothalamate, a $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA, a ^{51}Cr -EDTA, részben pedig a GFR meghatározás kritériumainak megfelelő és laboratóriumban jól mérhető röntgen kontrasztanyagok, mint az iothalamate és az iohexol[238].

A CKD stádiumbeosztás a GFR értékén alapul, tehát alapvető kívánalommal vált, hogy a GFR minden betegnél általánosan hozzáférhető és egyszerűen meghatározható legyen: erre nyújtanak lehetőséget a GFR becslésére szolgáló számítások. A GFR számítására legrégebben alkalmazott képletek a szérum kreatinin értékén alapulnak, de emellett figyelembe vehetik a testtömeget, a testfelszínt, a szérum albumin és urea értékét, az életkort és a nemet. Az első általánosan használt, alapvetően a kreatinin clearance becslésre szolgáló képlet a Cockcroft-Gault képlet volt, amelyet lényegében „leváltott” az MDRD vizsgálat során izotóp-clearance-szel mért GFR értékekhez kidolgozott többféle eGFR képlet[239]. Ezek közül a legpontosabb eredményt a 7 változós ún. MDRD7-GFR képlet adja, de megközelítően azonos pontossága és egyszerűsége alapján a rutinlaborokban a rövidített, 4 változós MDRD képlet terjedt el[33, 34]. A kreatinin Jaffé szerinti meghatározásával készült képletet 186-MDRD4-ként rövidítik azóta, hogy a szérum kreatinin enzimatis, vagy kinetikus Jaffé módszeren alapuló meghatározása is elterjedt, amely jobban közelíti az ebben „gold standard” IDMS (Isotope dilution mass spectrometry) eljárás során mért értékeket[240].

Az IDMS kreatinin alapú ún. „reexpressed” MDRD4 képletet 175-MDRD4-ként rövidíti a szakirodalom[241]. A saját vizsgálatainkban a szérum kreatinin meghatározása a klasszikus metodikán alapult, így az adatbázisban a 186-MDRD4 képlet alapján becsült GFR szerepel. Az MDRD képletekre jellemző, hogy 60 ml/perc/1,73m² GFR érték alatt meglehetősen pontosak, efelett azonban a valós értéknél alacsonyabbat mutatnak, tehát CKD1 stádiumra különösen nem relevánsak. A probléma kiküszöbölésére született meg a 2009-ben a szintén szérum kreatinin alapú CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) képlet, amely a CKD1-2 tartományban is jó közelítő GFR becslést ad[242].

A GFR becslése nem csak a szérum kreatinin érték alapján lehetséges, utóbbi években nő az irodalma a cisztein-proteáz-inhibitorok családjába tartozó cystatin-C és a prosztaglandin-D-szintetázként is ismert β -Trace-protein (BTP) meghatározásán alapuló becsléseknek. Ezek irodalmi részletezésére, mivel a saját vizsgálathoz szorosabb értelemben nem kötődnek, terjedelmi okokból nem térek ki[243].

A 2000-es évek nagy tanulmányai, amelyek a CKD progresszióját és a GFR-nek a halálózással, ezen belül kardiovaszkuláris halálózással mutatott összefüggését vizsgálták, már a 186-MDRD4 eGFR számításon alapultak. A vizsgálatok egy része a II. National Health and Nutrition Examination (NHANES) vesebeteg csoportjának a követésén alapult, és a proteinuria és a kardiovaszkuláris halálózás szignifikáns kapcsolatán túl megállapította, hogy a 70 ml/perc/1,73m² alatti GFR 16 éves követés során a kardiovaszkuláris halálózás 1,68-szoros növekedésével járt[244].

Nagy populáción végzett tanulmányban, 1120295 beteg 1996 és 2000 közötti követése során többváltozós modellben megállapítható volt, hogy a halálózás kockázata 60 ml/perc/1,73m² érték alatt kezdett el nőni és a CKD4 stádium kapcsán az összhalálózás kockázata 3,2-szeresére nőtt a GFR >60 ml/perc/1,73m² értékhez viszonyítva. A kardiovaszkuláris események előfordulásának kockázata hasonlóan változott, a CKD4 stádiumban lévő betegéknél a normálhoz viszonyítva 2,8-szoros volt[245]. A CKD és a kardiovaszkuláris halálózás kapcsolatában sok pathomechanizmus játszhat szerepet, közülük legjelentősebb a hozzájárulás az atherosclerosis progressziójához többek között az endothel dysfunkcióján, renális hypertonián és szekunder dyslipidémián keresztül, továbbá ezen, a renális anémián és a kalcium-foszfát anyagcsere zavarán keresztül a krónikus kardio-renális szindróma

kialakulásához[233, 246, 247]. A proteinuria és az újabb vizsgálati eredmények alapján a krónikus vesebetegség és a kardiovaszkuláris megbetegedés és halálozás kapcsolatában a GFR mellett az albuminuria - általában ACR-ként kifejezve - is lényeges prediktorként jelenik meg, ezért a KDIGO inkorporálta a CKD beosztásba az ACR értékét[23, 35, 244, 248, 249] (ld.2.1.fejezet) A becsült GFR és kardiovaszkuláris események valamint a halálozás kapcsolatát az irodalom metaanalízise során is megerősítették[250].

2.5.2 A vese-graft funkció kapcsolata a vesetranszplantáció eredményességével

A transzplantált vese funkciójának vizsgálatában a becsült GFR és a vonatkozó CKD stádiumok használata a 2000-es évek elején az NKF K/DOQI ajánlásának megjelenését követően gyorsan elterjedt. A GFR meghatározásának klasszikus „gold standard”-ja vesetranszplantáltakban is az inulin clearance mérése. Ennek nehézsége miatt a GFR pontos meghatározására hasonlóan a saját vese vizsgálatához, az izotóppal jelzett vegyületek alkalmasak, mint a ^{125}I -iothalamate, a $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA, a ^{51}Cr -EDTA, részben pedig itt is alkalmazhatók a GFR meghatározás kritériumainak megfelelő és laboratóriumban jól mérhető röntgen kontrasztanyagok, mint az iothalamate és az iohexol[243].

A mindennapi rutin számára a veseátültetett betegek vesefunkciójának jellemzésére is a GFR becslése használatos. A veseátültetettek körében is az első általánosan használt, alapvetően kreatinin clearance becslésre szolgáló képlet a Cockcroft-Gault képlet volt. Vesetranszplantált betegekben izotóp-clearance-szel mért GFR értékek alapján a testsúly, testmagasság, nem és a szérum kreatinin és urea értékével kombináltan a GFR becslésére Nankivell vezetett be új számítást, amely a Cockcroft-Gault számításnál kevésbé becsülte felül a mért GFR értéket[251].

A képlet használata éppen hogy kezdett elterjedni, amikor a nephrológiában bevezetett MDRD képletek 1-2 év alatt átvették a helyét. A későbbiekben a fenti eGFR képletek pontosságát $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA GFR meghatározással összevetve a legjobb becslést a MDRD6-os képlet adta, de egyformán elfogadható tartományon belül volt az MDRD7 és a 186-MDRD4 képlet, míg a Nankivell és a Cockcroft-Gault alacsony pontosságú volt[252]. Ezt követően a 186-MDRD4 képlet a GFR becslésére a vesetranszplantáltak körében szinte kizárólagosan használttá vált. A szérum kreatinin enzimikus, vagy

kinetikus Jaffé módszeren alapuló meghatározásának elterjedésével a vesetranszplantáltak GFR becslésébe is bevezették az IDMS kreatininre korrigált 175-MDRD4-ként rövidített ún. „reexpressed” MDRD4 képletet[253]. A 186-MDRD4 képlet jó pontosságát a CKD3-4 tartományban izotóp clearance GFR meghatározással konfirmálva immunszuppressziós klinikai vizsgálatokban is megerősítették, és az irodalom metaanalízise kapcsán is igazolták[254, 255]. A GFR becslésére 2009-ben közölt CKD-EPI formula vesetranszplantáltakban a betegek jellemző CKD2-4 stádiumban a GFR becslésére nem bizonyult pontosabbnak[256]. A kreatinin alapú meghatározásokon kívül a veseátültetettek GFR értékének becslésére történtek vizsgálatok cystatin-C-vel és BTP-vel is, azonban jelenleg az elterjedésük költség-haszon reláció alapján minimális[243].

Az első nagyobb betegpopuláción végzett elemzés a transzplantáció után elért vesefunkció és a vese-graft túlélés kapcsolatának tisztázására Hariharan nevéhez fűződik. Az OPTN/UNOS adatbázisában szereplő, 1988 és 1998 között vesetranszplantációban részesített 105742 beteg adata alapján többváltozós elemzésben a transzplantáció utáni első év végén mért szérumszintű kreatinin minden 1 mg/dl-rel történő növekedése a vese-graft öszveszteségnek (tehát nem halálra korrigált) az 1,63-szoros kockázatával járt[24].

Ezt követően jelent meg Meier-Kriesche tanulmánya, amelyben retrospektív elemzés során az USRDS adatbázisban szereplő, 1988 és 1998 között első veseátültetésben részesült 58900 beteg halálát vizsgálta a transzplantáció utáni első év végén mért vesefunkció függvényében. Többváltozós modellben a társváltozókra történt korrekció után a szérumszintű kreatinin 1,5 mg/dl feletti értéke progresszív, szignifikáns kapcsolatot mutatott a kardiovaszkuláris halál kockázatával[25]. A betegek immunszuppresszív terápiáját az elemzésben 3 kategóriába sorolta: CNI, hozzáadott készítmény (AZA,MMF) és indukció – az ezt a periódust érintő, USRDS adatbázison történt más vizsgálatok alapján adódik, hogy az ún. hozzáadott készítmény közel 90%-ban azathioprin volt[18].

A fenti két vizsgálat incidens betegcsoportjával szemben később prevalens betegkohorszonnal végzett elemzés során is vizsgálták a halál és a vesefunkció kapcsolatát. Az Assessment of Lescol in Renal Transplantation (ALERT) prospektív randomizált klinikai vizsgálat célja a fluvastatin kardiovaszkuláris végpontokra és a

halálózásra gyakorolt hatásának a felmérése volt[200]. A 6 és fél évig tartó, majd még + két év követéssel kiegészített vizsgálat prevalens betegcsoportjain számos későbbi analízis történt, többek között a placebo kontroll csoport 1052 beteg adatain elemezték a vesefunkció és a halálozás továbbá a kardiovaszkuláris események előfordulásának a kapcsolatát. A betegcsoportban a 200 $\mu\text{mol/l}$ fölötti kezdeti szérumszintű kreatinin érték a követési idő alatt többváltozós modellben a kardiovaszkuláris és az összhálózás gyakoriságának a szignifikáns növekedésével társult, és a kreatinin érték 100 $\mu\text{mol/l}$ -es tartományonkénti emelkedése a kardiovaszkuláris halálozás kockázatának a 2,94-szeres, az összhálózás 2,5-szörös növekedésével, továbbá a vese-graft veszteség kockázatának a 3,14-szeres növekedésével járt. Az elemzésekben nem vizsgáltak gyulladás-malnutricióval kapcsolatos – szérumszintű CRP és albumin – paramétereket és a cyclosporin terápián lévő betegeknek csak 15,1%-a részesült egyúttal mikofenolát kezelésben[257, 258]. A szérumszintű lipideknek és a terápiás ágban a lipidcsökkentő kezelésnek nem volt hatása a halálózásra korrigált vese-graft veszteségre[259].

De Mattos 2006-ban közölt, egy centrum 922, 1991 és 1998 között transzplantált incidens betegének a követése során többváltozós modellben nem volt kapcsolat a vese-graft funkció – 3. hónap végén mért szérumszintű kreatinin érték és a halálozás továbbá, a cerebrovaszkuláris eseményeket kivéve, a kardiovaszkuláris események gyakorisága között. Az analízisben az immunszuppresszióból csak a CNI-k szerepét vizsgálták, a cyclosporin terápiát a tacrolimus terápiával összehasonlítva nem találtak különbséget a halálózásban és a kardiovaszkuláris eseményekben[260].

A fentiekén kívül 2010-ig viszonylag kevés közleményben elemezték a vese-graft funkció és a veseátültetés eredményességének a kapcsolatát. Az Irish Renal Transplant Registry-ben szereplő, 1989 és 2005 között transzplantált 1110 incidens beteg 10 éves követése során Cox szerinti többváltozós elemzésben az első év végén mért 229 $\mu\text{mol/l}$ feletti szérumszintű kreatinin érték és a 27 $\text{ml/perc}/1,73\text{m}^2$ alatti eGFR érték mutatott szignifikáns kapcsolatot a halálózásra korrigált vese-graft vesztséggel[261]. Az elemzésben csak néhány transzplantáció specifikus változót vettek figyelembe, az immunszuppressziót már nem és lényeges, a kimenetelt potenciálisan befolyásoló tényezőkre nem vizsgáltak, úgymint cukorbetegség és hypertonia jelenléte, proteinuria, transzplantációt megelőző dialízis időtartama.

Az Egyesült Királyságon belül mikroemulziós cyclosporin terápiában részesülő veseátültetett betegek 64 központban zajló, obszervációs vizsgálatában (Long Term Efficacy and Safety Surveillance, LOTES) 3859 prevalens beteg átlagosan 4,03+-1,6 éves követése során vizsgálták a vesefunkció és az anémia halálózásra korrigált vese-graft és beteg túlélésre gyakorolt hatását[262]. A betegcsoportra jellemző volt, hogy cyclosporin mellett 85%-uk részesült kortikoszteroid, 64%-uk azathioprine és 1,2%-uk mikofenolát terápiában és eGFR szerint a betegek 14%-a CKD2, 60%-a CKD3 és 24,4%-a CKD4-5 stádiumba tartozott. A bevonáskor rögzített eGFR a követési idő alatt töbvváltozós modellben csak a halálózással mutatott szignifikáns kapcsolatot, a halálózásra korrigált vese-graft túléléssel nem, az analízisben nem vizsgálták a transzplantáció előtti dialízis időtartamot és a terápia homogenitása miatt az eredmények a CSA-AZA-kortikoszteroid immunszuppresszió mellett tekinthetők érvényesnek. A tanulmány anémiával kapcsolatos eredményeire a következő fejezetben térek ki. A transzplantált vese funkciója – a szérum kreatinin érték, vagy az eGFR – és a betegek halálózása, különösen a kardiovaszkuláris halálózás közötti kapcsolat létezése a 2008 előtti irodalom alapján annyira nem számítottott evidensnek, hogy a vesetranszplantáltak kardiovaszkuláris betegségének összefoglalásában kockázati tényezőnek csak a proteinuriát említik[263].

Fentieknél is kevesebb tanulmány foglalkozik a fenntartó immunszuppresszió és a GFR változás kapcsolatával. Gill az 1987 és 1996 között első vesével transzplantált, legalább 2 évnyi vese-graft túléléssel rendelkező, az USRDS adatbázisában szereplő 40963 beteg adatainak elemzése során megállapította, hogy a cyclosporinhoz viszonyítva szignifikánsan alacsonyabb a tacrolimus terápiában részesülő betegek éves eGFR csökkenése (-1,60 ml/perc/1,73m², 95% CI:1,22-1,97, p<0,001), továbbá a CNI terápiához viszonyítva a CNI terápiában nem részesülő betegeké (-0,82 ml/perc/1,73m², 95% CI: 0,08-1,56, p=0,03) valamint az azathioprinhez viszonyítva az MMF terápiában részesülőké (-0,61 ml/perc/1,73m², 95% CI: 0,14-1,08, p=0,01)[264].

A „Spanish Late Allograft Dysfunction Study retrospektív analízise során 4682 2005-ig követetett, az 1990, 1994, 1998 és 2002-ben transzplantált, legalább egy éves vese-graft működést elért és legalább két év követési idővel rendelkező betegek adatait elemezték[265]. A vizsgálat során évenkénti 1,12+-0,05 ml/perc átlagos eGFR csökkenést állapítottak meg és a GFR csökkenéssel a cyclosporin immunszuppresszió

mutatta a legerősebb kapcsolatot. A GFR csökkenése nem mutatott összefüggést a kezdeti CKD stádiummal. A betegcsoport adatbázisa alapján Hernandez a recipiensek várható 3 éves halálozásának a becslésre dolgozott ki pontrendszert, az ehhez alkalmazott egy- és többváltozós modellben a transzplantáció utáni első év végén mért szérum kreatinin érték erős összefüggést mutatott a halálozással (RR: 1,7 95%CI: 1,5-2,1, $p < 0,001$), míg az első év végén alkalmazott MMF terápia a halálozás esélyének a csökkenésével járt (RR:0,4 95% CI:0,3-0,6, $p < 0,001$)[266]. A GFR és a vesetranszplantáció eredményességének kapcsolatával foglalkozó további tanulmányok a saját közlemény után láttak napvilágot, ezért ezeket az eredmények megbeszélésénél tárgyalom.

2.6. A poszt-transzplantációs anémia és a vesetranszplantáció eredményességének kapcsolata

2.6.1 Az anémia és a halálozás kapcsolata krónikus vesebetegségben

A krónikus vesebetegség és az anémia kapcsolata régóta ismert tény, és evidenciaként kezelhető, hogy a GFR progresszív csökkenésével párhuzamosan kialakuló eritropoietin (EPO) hiány és sok esetben az endogén EPO alacsonyabb hatékonysága – EPO rezisztencia, relatív EPO hiány – képezi a patomechanizmus gerincét a közkeletűen renális anémiának nevezett kórképnek. A renális anémia kezelésében közel az inzulin alkalmazásához hasonlítható áttörést jelentett a géntechnológiával előállított humán rekombináns EPO terápias bevezetése az 1980-as évek végén, amely lényegében megszüntette a dialízisre szoruló, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek rendszeres transzfúzió igényét. A krónikus vesebetegségben jelentkező anémia gyakoriságának az irodalmi összefoglalása során szükséges annak figyelembe vétele is, hogy az anémia definíciója mind a mai napig nem egységes.

A NKF K/DOQI 2001-ben megjelent „Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: Update 2000” a renális anémiát a $Hb < 120\text{ g/l}$ férfiak és $Hb < 110\text{ g/l}$ nők értékkel definiálta[267]. Később ezt módosította az NKF és a K/DOQI 2006-ban megjelent definícióját használja azóta sok friss elemzés, eszerint az anémia kritériuma ha a $Hb < 135\text{ g/l}$ férfi, és $Hb < 120\text{ g/l}$ nő esetén[268]. A WHO érvényes kritériuma alapján ha a $Hb < 130\text{ g/l}$ férfi és $Hb < 120\text{ g/l}$ nő esetén értékektől áll fenn

anémia[269]. Ez utóbbi definíciót vette át kezdettől fogva a poszt-transzplantációs anémia (PTA) diagnosztikai kritériumaként az American Society of Transplantation (AST) és ennek kapcsán gyakorlatilag egységesen a transzplantációs szakirodalom[270].

Az európai nephrológia tudományos-szakmai egyesület, az European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) irányelveit fejlesztő European Renal Best Practice testület anémiával foglalkozó munkacsoportja (Anaemia Working Group) 2009-ben kiadott állásfoglalásában pedig az anémiát $Hb < 130$ g/l férfi, és a nők esetében a korábbi $Hb < 115$ g/l –ről $Hb < 120$ g/l –ra módosított értékekkel definiálta, kiemelve hogy ez az 1500 m tengerszint feletti magasságig érvényes[271]. Lényeges még, hogy az EPO kezelés elkezdéséhez szükséges, az anémiát súlyosnak meghatározó Hb értéket < 110 g/l – ben határozták meg úgy az NKF mint az ERA-EDTA részéről egészen a közelmúltig.

Az anémia előfordulásának a gyakorisága a CKD stádiummal párhuzamosan nő. A 3., az USA lakossága egészségi és tápláltsági állapotának felmérése céljából reprezentatív populáción rendszeresen - 1988-1994 között 3. alkalommal - végzett NHANES adatainak elemzése alapján az anémia WHO szerinti gyakorisága a CKD1-2 stádiumban 5%, a CKD3 stádiumban 15%, a CKD 4 stádiumban 60% volt[272, 273]. Más, krónikus vesebetegeket tartalmazó statisztikák valamivel még magasabb eredményt mutattak, McClellan anyagában a CKD3 stádiumban 40%, a CKD4 stádiumban 55%, a CKD5 stádiumban 80% volt[274]. Még frissebb vizsgálatok, az 1999 és 2004 között zajló ismételt NHANES és egy másik, a krónikus vesebetegség kockázati tényezőivel – diabetes, hypertonia, vagy ezek és krónikus vesebetegség a családi kórtörténetben – jellemzett 70000 fős populáció vizsgálata (Kidney Early Evaluation Program, KEEP) a fenti gyakoriságot megerősítette[269].

A renális anémia a legsúlyosabban károsodott vesefunkciójú CKD5 betegcsoportot, azon belül is a dialízisre szoruló betegeket érinti legjobban. A renális anémia és a dialízissel kezelt betegek halálozásának a kapcsolatát sikerült először tisztázni - többek között a multicentrikus közel 11000 beteget bevonó DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) vizsgálatban - és igazolni, hogy az anémia EPO kezeléssel történő korrekciója és a 110 g/l feletti hemoglobin érték elérése javítja a betegek életkilátását, hospitalizációjának gyakoriságát és életminőségét[275, 276]. A

későbbiekben azonban az is tisztázódott, hogy a súlyos anémia korrekcióján túl a vérkép normalizálására való törekvés nem jár előnnyel, sőt, inkább előnytelen a betegek mortalitása szempontjából[27, 277]. A dializált populáció tekintetében, úgy is, mint a hemodialízisben részesülő, és friss adatok alapján úgy is, mint a peritoneális dialízisben részesülő betegek számára a 120-130 g/l közötti hemoglobinszint látszik optimálisnak az életkilátások szempontjából[278, 279]. A dializált betegekben a renális anémia és halálozás, különösen a kardiovaszkuláris halálozás kapcsolatának igen széles irodalma van, de ennek további részletezésére nem térünk ki tekintettel arra, hogy nem ez, hanem a CKD3-4 stádiumba tartozó betegek anémiája komparábilis a vesetranszplantált betegek anémiájával.

A krónikus vesebetegek anémiájában noha specifikus patogén szerepe az EPO-nak van, számos más tényező is kapcsolatban áll ezzel, úgymint az életkor, a női nem, a társbetegségek ezen belül jellemzően a pangásos szívelégtelenség, egyes adatok szerint az ACEI terápia, a mellékpajzsmirigy funkció és kiemelten az egymással részben kapcsolódó vashiány és MICS illetve PEW szindróma.

A renális anémia szoros kapcsolatot mutat a bal kamra hipertrófia és a szisztolés dysfunkció kialakulásával. Levin és mtsai már a 90-es években igazolták, hogy előrehaladott krónikus vesebetegségben a vér hemoglobinszintének 10 g/l-rel való csökkenése 6 %-kal, míg a kreatinin clearance 5 ml/perc-cel való csökkenése 3%-kal növelte a bal kamra hipertrófia esélyét[280]. Későbbi vizsgálatok megerősítették, hogy a renális anaémia szoros összefüggésben áll a dialízis megelőző krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek kardiovaszkuláris morbiditásával és mortalitásával[281, 282]. Ez a tényt látszott megerősíteni, hogy pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegek halálozása magasabb volt, ha egyúttal krónikus vesebetegségük volt renális anémiával, amit a tanulmány szerzője, Silverberg kardio-renális anémia szindrómának nevezett el[283, 284]. Az ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) vizsgálat közel 15000 betegének 12 éves követése során nem csak a CKD3 stádium volt számos társváltozóra történt korrekció után a kardiovaszkuláris halálozás és az összhálaózás független prediktora, hanem ezen belül az anémia jelenléte is[247]. A CKD4 stádiumban lévő betegekben az anémia és a halálozás kapcsolatát friss európai adatok is megerősítették[285].

Az EPO piaca kerülésével reálisnak látszott, hogy a dializált betegeken túl a nem dializált krónikus vesebetegek anémiájának a korrekciója a betegek éltkilátásainak a javulásához vezethet. Ezt a kezdetben megjelent tanulmányok igazolni látszottak. A dialízis előtt már EPO-val kezelt betegek későbbi halálozása hemodialízis kezelés mellett 20%-kal bizonyult alacsonyabbnak az EPO-val nem kezelt betegekéhez viszonyítva és ez az előny több mint másfél évig érvényesült[29]. Xue és mtsai a Medicare adatbázisának segítségével közel 90000 idős krónikus vesebeteget bevonó vizsgálatukban hasonló eredményről számoltak be[286]. A későbbiekben az EPO kezelés megfelelő időzítésének elemzése során a már 100-110 g/l értéknél elkezdett kezelés nem jelentett a betegek számára túlélési előnyt az ennál alacsonyabb hemoglobin értéknél elkezdett EPO terápiához viszonyítva[287].

Noha a renalis anémia és a kardiovaszkuláris morbiditás valamint mortalitás kapcsolata nem vitatott az irodalomban és az anémia EPO-val történő korrekciójának kedvező hatását fenti eredményekhez hasonlóan több, egy centrumban végzett vizsgálat is megerősítette, a CKD4 stádiumba tartozó betegek anémiájának a kezelése a hemoglobin célérték és az EPO terápia kivitelezése szempontjából 3 közelmúltban lezárt PRCT eredménye alapján mind a mai napig szakmai viták tárgya. A 2000-es évek renális anémiával foglalkozó vizsgálatainál mindenekelőtt meg kell említeni, hogy az egyes vizsgálatok különböző EPO hatású készítményekkel történtek.

A piacon a humán rekombináns eritropoietin alfa (epoetin-alfa) és béta (epoetin-beta) injekció mellett már módosított aminosav sorrendű és poliszaharid oldallánc tartalmú készítmény, a darbepoetin-alfa is megjelent, és azonos hatékonyságot ritkább adagolással biztosító tulajdonsága miatt széles körben használttá vált. Ugyancsak a ritkább adagolás érdekében került forgalomba a pegilált epoetin-beta, az ún. „continuous erythropoiesis receptor activator, C.E.R.A.” Ennek megfelelően módosult, és az EPO hatású készítményeket új összefoglaló néven tartja nyilván az irodalom, ESA (Erythropoiesis Stimulating Agents) néven.

Terjedelmi okokból a részletek mellőzésével, az epoetin alfával kezelt, 1432 beteget bevonó CHOIR (Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency) és a közel 600 epoetin betával kezelt beteget bevonó CREATE (Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin-beta) PRCT-k nem igazolták, hogy a 130 g/l feletti Hb érték klinikai előnnyel járna, és ezekben a

magasabb hemoglobin célértékű ágakban a nem kívánt események gyakorisága megkérdőjelezhetővé tette ennek a törekvésnek a biztonságosságát. A CHOIR vizsgálatot 16 hónap medián követési idő utáni interim analízis eredménye alapján a tervezett idő előtt leállították a kompozit végpontoknak (halálozás, akut myocardialis infarktus, hospitalizáció szívelégtelenség miatt és stroke) a magasabb cél Hb ágba való gyakoribb előfordulása miatt (17,5% vs. 13,5%, HR=1,34 95% CI: 1.03-1,74, p=0,03)[288]. A CREATE vizsgálatban a magasabb Hb ág az alacsonyabbhoz viszonyítva nem járt különböző kardiovaszkuláris esemény gyakorisággal – a várt eredmény az alacsonyabb gyakoriság lett volna – viszont ebben a betegcsoportban a dialízisre kerülés gyakrabban fordult elő. (127 vs. 111, p=0,03)[289].

A szakmai vita még nem zárult le a két vizsgálat értelmezéséről, amikor napvilágot látott a 4038 CKD4 stádiumban lévő cukorbeteg bevonó, kettős vak, placebo kontroll mellett darbepoetin-alfával végzett PRCT, a TREAT (Trial to reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy) eredménye[290]. A vizsgálatban a darbepoetin-alfa kezelés nem járt a várt terápiás előnnyel és a kardiovaszkuláris események továbbá a dialízisre kerülés gyakorisága nem különbözött a placebo ágtól, azonban a terápiás ágban gyakoribb volt a stroke és a thromboembóliás események előfordulása. Mindezen túl azokon a betegeken belül akiknek a kórtörténetében malignus betegség szerepelt, a terápiás ágban az ehhez köthető halálozás szignifikánsan nagyobb volt (darbepoetin-alfa: 7,4% vs. 0,62%, p=0.002).

A három vizsgálat betegpopulációja jelentősen különbözött egymástól, és más és más volt a terápiás készítmény is, ami nehezíti a közös konzekvenciák levonását, egy megfigyelés kivételével: mindegyik vizsgálatban a szövődményes betegek magas ESA dózist igényeltek, azaz a szövődményes betegek valamilyen relatív ESA rezisztenciát fenntartó patológiás állapottal rendelkeztek[291-293]. A plauzibilis okokon túli – vashiány, ismert vagy okkult vérveszteség – az ESA rezisztencia mögött álló, vezető probléma a mortalitással is szoros kapcsolatban álló MICS és PEW fennállása, amelynek további tisztázása az ESA optimális terápiájának meghatározásában is segítséget nyújthat[294]. A vizsgálatok hozadéka volt, hogy a renális anémia kezeléséről készült irányelvek az ESA kezelés biztonságosságát szem előtt tartva a hemoglobin céltartomány felső határát 120 g/l-nél húzták meg[295]

A közelmúlt másik érdekes megfigyelése volt a hemoglobin érték hosszabb periódus, általában egy év alatt megfigyelhető variabilitása (Hb cycling)[296, 297]. Ezen belül jellegzetes jelenség több betegnél a 8 hetes periódusok alatti, 15 g/l változással járó Hb érték „oszcilláció”[298]. Az először hemodializált betegek körében felismert, de CKD betegekben is fennálló jelenség mögött az ESA kezelésben részesülőknél a túl gyors és nagy dóziszváltoztatások is állhatnak, azonban a jelenség pontos hátterét és a klinikai kimenetelt érintő hatását tekintve egyelőre nem állnak rendelkezésre elégséges adatok[299, 300].

2.6.2 Az anémia és a halálozás kapcsolata vesetranszplantált betegek körében

2.6.2.1. A poszt-transzplantációs anémia előfordulása és okai.

Bár az azathioprine immunszuppresszióval összefüggésben az anémia problematikája kezdettől fogva jelen volt, a vesetranszplantáció számtalan orvosi komplikációján belül mint renális anémia viszonylag későn került az érdeklődés homlokterébe. A tudományos érdeklődés első hulláma a renális anémia és a vesetranszplantáció kapcsolatának tisztázására az EPO terápiába kerülésével kezdődött, egyúttal ekkor vált hozzáférhetőbbé a szérum eritropoietin szint meghatározása is. Az első közlemények egyrészt a transzplantált vese EPO-termelő képességét vizsgálták, másrészt a dializált betegek EPO kezelésének az esetleges hatását a veseátültetés eredményességére.

A radioimmunoassay-n alapuló meghatározásokkal igazolták, hogy az átültetést követően az EPO termelés rögtön megindul, és az EPO vérszintje pozitív korrelációt mutat a Hb és a Ht értékkel[301-303]. Bár néhány korai, kis esetszámot feldolgozó tanulmány a veseátültetés előtt EPO kezelésben részesült recipienseknél a DGF gyakoribb előfordulásáról számolt be, ezt később nem erősítették meg[304, 305]. A korábban politranszfundált dializált betegeknel egyértelmű volt viszont az EPO kezelés előnyös hatása a recipiensek immunizáltságának csökkentése terén[306, 307]. A PTA-val a 90-es években néhány tanulmány foglalkozott csak, és elsősorban a vashiánnyal és a vasanyagcserével való összefüggését vizsgálták[308, 309]. Miután már nem csak a dializáltak számára volt hozzáférhető az EPO, néhány egy centrumos vizsgálatban sikerrel alkalmazták a PTA korrekciójára, mind a korai posztoperatív szakban, mind pedig a nephrológiai gondozás során[310-312].

A PTA második hullámban a 2000-es évek elején került be a tudományos érdeklődés sodrába. Két tanulmányban is, - amely egy-egy centrum beteganyagát vizsgálta, - kapott hangsúlyt, hogy a PTA a vesetranszplantáltak között gyakori. Yorgin és mtsai vizsgálatában a posztoperatív szakban a betegek 30%-a volt anémiás míg 5 évvel a veseátültetés után 26%-uk[313]. Mix és mtsai 240 beteg adatainak a retrospektív vizsgálata során megállapították, hogy a veseátültetést követő első év végén a betegek 21%-a, és a negyedik év végén 36%-a anémiás[314].

Az első reprezentatív felmérés a PTA előfordulásáról a 2000-2001-ben lebonyolított TRESAM (Transplant European Survey of Anemia Management) vizsgálat volt, amely az anémia gyakoriságát az AST WHO-val megegyező diagnosztikus kritériumai szerint elemezte[30]. Az adatbázisba 16 országból 72 transzplantációs centrum 4263 beteg adata került be, és a betegek 38,6%-a bizonyult anémiásnak, hasonló gyakorisággal mindkét nem esetében. Az anémia a legerősebb kapcsolatot a vese-graft funkcióval mutatta, de ezen túl az anémia magasabb esélyével járt az azathioprin, az MMF immunszuppresszió és az ACEI és ARB használat is, a vasanyagcsere elemzésére nem sikerült megfelelő minőségű adatot gyűjteni.

A PTA prevalenciájának az európai felmérésére 2008-2009-ben egy újabb vizsgálat történt amely 10 nagy centrum 5834 betegének adatát elemezte, ugyancsak az AST (WHO) kritériumok alapján. Molnár, Mucsi, Goldsmith és mtsai anyagában az anémia prevalenciája 42%-nak bizonyult, és többváltozós modellben az eGFR, a szérumszulfat, a ferritin értéke, az életkor, a női nem, a transzplantáció óta eltelt idő és a centrum effektus mutatott kapcsolatot az anémiával[315]. A TransQol-HU vizsgálat egyik célkitűzése az anémia prevalenciájának és az életminőségre gyakorolt hatásának felmérése volt. A Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinikájának nephrológiai ambulanciáján gondozott betegek 34%-a volt anémiás 2002-2003-ban, a vizsgálatba történő bevonáskor. Molnár és mtsai tanulmányában többváltozós modellben az anémia összefüggést mutatott az eGFR, a TSAT(vashiány), a szérumszulfat és albumin értékével és nem mutatott kapcsolatot az immunszuppresszióval és az ACEI/ARB használatával[31].

A veseátültetést követően kialakult anémia etiológiájának tisztázására is történtek törekvések. A PTA alapvetően renális anémiának sorolható be, és minden elemzésben szoros összefüggést mutat a vesefunkcióval (szérumszulfat, eGFR és

CKD) és a szérum EPO szinttel[316, 317]. Ezen túlmenően vesetranszplantáltakban is megállapíthatók azok a járulékos etiológiai tényezők, mint a nem transzplantált krónikus vesebetegekben, így a vashiány, az ehhez vezető vérvesztéses állapotok, a folsav és B12 vitamin hiány, az életkor és a női nem, a fennálló malignus társbetegség és a krónikus gyulladás, pontosabban a MICS és a PEW.

Mivel az anémia veseátültetés eredményességében játszott szerepét vizsgáló saját anyag 2007-ben készült és alapvetően ezt követően történtek – részben hazai – vizsgálatok a MICS szerepének tisztázására, ezeket az összefüggéseket a megbeszélés kapcsán vizsgálom. A vesetranszplantált betegekben előfordulhat fokozott vörösvértest destrukció miatti anémia – jellegzetes példa rá a cyclosporinnal vagy OKT3-mal asszociált thrombotikus mikroangiopátia – ritka és egyedi esetekről lévén szó, lényegüket tekintve nem tartoznak a PTA tárgyköréhez[317].

Nehezebb kérdés az immunosuppresszió és az anémia kapcsolatának megállapítása. Hatásmechanizmusuk alapján a proliferációs szignál inhibitorok, azaz mTOR inhibitorok és a purin metabolizmus hamis gátló szere, az azathioprin alkalmazása mellékhatásként dóziszfüggő anémiával járhat és noha elméleti szempontból szelektív lymphocita proliferáció gátló készítmény, a gyakorlatban ez gyakran fordul elő a mikofenolát alkalmazása során is, amint ezt még a fázis III vizsgálatai során meg lehetett állapítani[98]. Ez utóbbi tény a többi immunosuppresszív készítmény anémiára gyakorolt hatásának felmérést nehezíti, mert a használata a terápiában rendkívül domináns, jelenleg mindenhol a transzplantáltak 75-80%-a kap mikofenolát-ot.

Feltehetőleg ezzel függhet össze, hogy amíg a 90-es évek első felében az ún. poszt-transzplantációs erythrocytózis a veseátültetett betegek közel 10%-át érintette, ez a 2000-es évek óta gyakorlatilag nem fordul elő. Ráadásul az újabb készítmények vizsgálata során a mikofenolátot vagy minden ágban alkalmazzák, vagy pedig a kontroll ág terápiájában szerepel, így pl. az everolimus összefüggését az anémiával a fázis III vizsgálatokban nem mutatták ki, holott az azonos hatásmechanizmusú sirolimus alkalmazása az anémia szignifikáns gyakoriságával járt cyclosporin-kortikoszteroid kontrollcsoporthoz viszonyítva[105, 107, 318, 319]. Mivel 2000-2001-ben számos régen transzplantált beteg még nem szedte, Európában a mikofenolát hatását reálisan utoljára a TRESAM felmérésben lehetett vizsgálni.

Forgalomba kerülését követően a 1990- es években alig jelent meg közlemény a PTA EPO terápiajáról. Ennek részben magyarázatául szolgálhat az a tény, hogy a krónikus vesebetegekhez viszonyítva még a súlyosan anémiás veseátültetett betegeknek is csak alacsony hányada kapott EPO, majd ESA kezelést – ez a TRESAM vizsgálatban 17%, a TransQol-Hu vizsgálatba bevont betegek súlyos anémiája esetén 28% volt – és ez a helyzet 2008-ra lényegében nem változott, egy nagy becszámú európai felmérésben a súlyosan anémiás vesetranszplantáltaknak csak 24%-a kapott ESA-t. Az ESA készítmények egyébként probléma mentesen használhatóak a vesetranszplantáció immunszuppressziója mellett, ezt úgy az epoiteín-alfa és béta, mint a darbepoietin alfa és a C.E.R.A esetében igazolták[320-322]. A CKD populációhoz viszonyítva alacsony ESA használat okára az irodalom nem ad támpontot.

2.6.2.2. A poszt-transzplantációs anémia és a vesetranszplantáció eredményességének kapcsolata

A poszt-transzplantációs anémiának a vesetranszplantáció eredményességére gyakorolt hatásáról csak a 2000-es évek közepén jelent meg tanulmány, Winkelmayer és mtsai nem találtak összefüggést a veseátültetettek Hb értéke, az anémia és a vese-graft elvesztése és a halálozás között, amíg ez szignifikáns kapcsolatban volt a hipokróm vörösvértetek előfordulási arányával[323]. Egy alapvetően az ACEI és ARB készítményeknek a hatását vizsgáló retrospektív tanulmányban Heinze és mtsai összefüggést találtak az anémia és a betegek halálozása között[193].

Saját anyagunk megjelenése alatt látott napvilágot Imoagene-Oyedeji és mtsai közleménye, amelyben a veseátültetést követő első évben a PTA előfordulását és az első év végi fennállásának a hosszú távú eredményekre gyakorolt hatását vizsgálta CNI-mikofenolát immunszuppressziót mellett[324]. Az anémia prevalenciája 20% volt az első év végén, és Kaplan-Meier szerinti analízisben 70 hónap alatt szignifikánsan rosszabb volt az anémiás betegek túlélése ($p < 0,02$) míg a vese-graft túléléssel nem találtak összefüggést. A PTA és a vesetranszplantáció eredményességét valamint ezzel összefüggésben az ESA készítmények hatékonyságát vizsgáló további közlemények a saját vizsgálat lezárása után láttak napvilágot, ezeket a saját anyag megbeszélése kapcsán elemzem.

3. Hipotézisek, célkitűzések

Jelen dolgozat a veseátültetést megelőző dialízis idő hosszának, a transzplantált vese funkciójának és a poszt-transzplantációs anémiának a vesetranszplantáció eredményességére gyakorolt hatásával foglalkozik. Tanulmányaim középpontjában az eredményességet kifejező két legfontosabb tényező, a veseátültetést követő beteg túlélés és a vese-graft túlélés fentiekkel való összefüggésének vizsgálata állt.

A vizsgálatokat megelőzően a veseátültetést megelőző dialízis idő hosszának hatásával kapcsolatosan a következő hipotéziseket állítottam fel:

1, Feltételeztem, hogy a transzplantációt megelőző dialízis idő hossza előnytelenül befolyásolja a betegek életkilátásait és hogy ez a hatás hosszú távon is érvényesül.

2, Feltételeztem, hogy a transzplantációt megelőző dialízis idő hossza előnytelenül befolyásolja a vese-graft túlélést és hogy ez a hatás hosszú távon is kimutatható.

A transzplantált vese funkciójának a veseátültetés eredményességére gyakorolt hatásának a vizsgálata kapcsán a következő hipotéziseket állítottam fel:

1, Feltételeztem, hogy a transzplantált vese funkciója pozitív összefüggést mutat a transzplantált betegek hosszú távú túlélésének esélyével.

2, Feltételeztem, hogy a transzplantált vese funkciója pozitív összefüggést mutat a hosszú távon kialakuló vese-graft elégtelenség gyakoriságával.

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

Vizsgálataim során elemeztem a vesetranszplantált betegek anémiájának a hatását a veseátültetés eredményességére, melynek során a következő hipotéziseket ellenőriztem:

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

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

4. Módszerek

4.1. Betegek, adatgyűjtés

Az értekezésemben ismertetett hipotéziseket három vizsgálat során ellenőriztem. A három vizsgálat betegpopulációja egy nemzetközi szinten is elismert, számos tényezőt elemző keresztmetszeti vizsgálatból és ennek a beteg kohorsznak a prospektív követéséből származik.

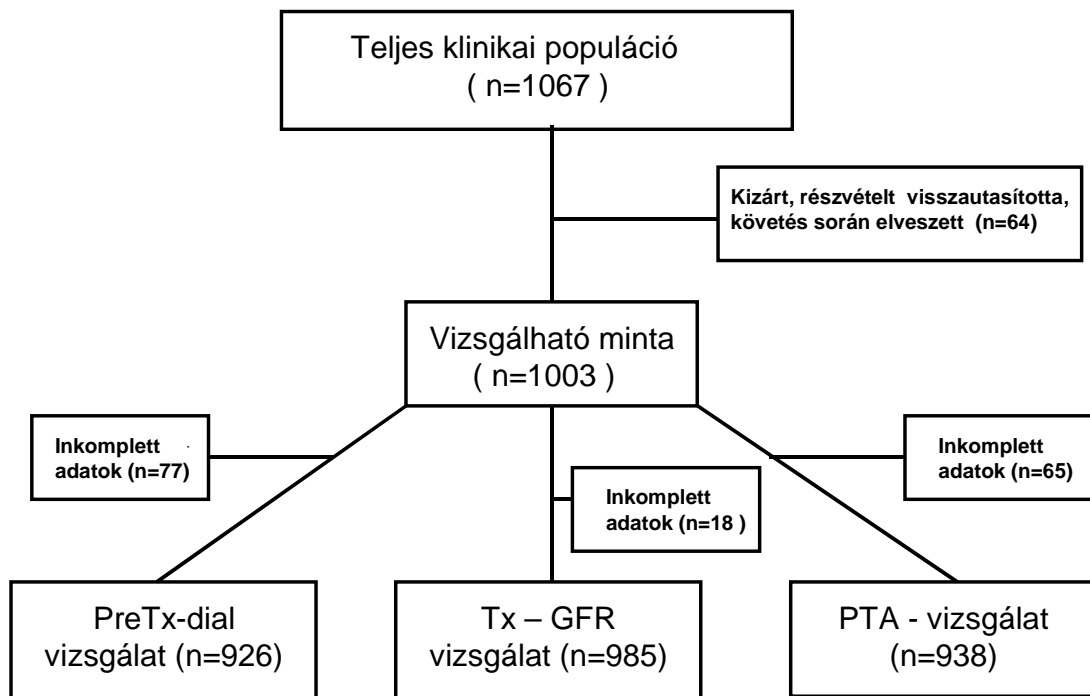
A „Transplantation and Quality of Life-Hungary Study, - TransQoL-HU Study” vizsgálat kiterjedt a vesetranszplantáltak életminőségére, alvás- és hangulatzavaraira, a „restless leg syndrome, RLS” előfordulására továbbá a poszt-transzplantációs anémia előfordulására és ezek összefüggésire. A vizsgálatba bekerült betegek a Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinikájának nephrológiai gondozásában álltak. Működésének kezdete, 1994-óta a klinika európai szinten is nagy központnak számít az átlagosan évi 150-160 veseátültetés elvégzésével. A TransQoL-HU vizsgálat kezdetekor, 2002 augusztusában a klinika már közel 1100 veseátültetett beteget gondozott, ami nagyjából 2/3-a volt az akkor hazánkban működő vese-grafttal élőknek.

A betegek bevonása 2003 februárjáig tartott és minden 18. életévét betöltött és 2002-ig vesetranszplantált beteg lehetőséget kapott a vizsgálatban való részvételre. A vizsgálat kapcsán kizárási kritérium volt a 3 hónapon belüli veseátültetés, az 1 hónapon belül lezajlott akut rejeckió vagy szignifikáns infekció. Az összes felnőtt gondozott betegből (1067) a kizárási kritériumok, a vizsgálatban való részvétel visszautasítása és a követés során való elvesztés miatt nem került be a vizsgálatba 64 beteg. Az értekezésemben felállított hipotézisek ellenőrzésére a betegcsoportok elemzéséhez szükséges adatok hiányossága miatt nem került be az analízisbe 77, 18 illetve 65 beteg – a vizsgálatonkénti beteg-elrendeződést az 1. ábra mutatja.

A rendelkezésre álló dokumentációból a következő anamnesztikus és demográfiai adatok kerültek rögzítésre: életkor, nem, az ESRD-hez vezető alapbetegség, cukorbetegség jelenléte, hypertonia jelenléte, a transzplantációt megelőző dialízis kezelés és annak időtartama továbbá a részletes szocio-demográfiai adatok. A dialízis idő rögzítésénél nem választottuk külön a kezelési modalitásokat (hemodialízis és peritoneális dialízis). A laboratóriumi paraméterek közül kigyűjtésre került a szérum kreatinin, a szérum karbamid-nitrogén, a szérum albumin, a szérum C-reaktív protein a vér hemoglobin koncentrációja, a szérum vas és transferrin érték, a teljes vaskötő

kapacitás és a hepatitisz szerológiai státusz, amelyek meghatározása standard laboratóriumi eljárásokkal történt.

Betegek vizsgálatba kerülésének sémája



1.ábra: a betegek vizsgálatba kerülésének sémája és az egyes vizsgálatok betegpopulációja.

A vizsgálat a Semmelweis Egyetem Tudományos és Kutatási Etikai Bizottságának engedélyével történt(67/2002 és 70/2002). A betegek a TransQoL-HU vizsgálatba történő beválasztáskor részletes szóbeli és írásbeli tájékoztatást kaptak a vizsgálati protokollnak megfelelően. Az alvászavarok és hangulatzavarok szűrésére és az egészséggel kapcsolatos életminőség mérésére a betegek specifikus kérdőívet töltöttek ki, amelyhez ha szükséges volt, előképzésben részesült asszisztentstől kaptak segítséget, és ugyanekkor történt a komorbiditások kikérdezése, amely az ESRD-SI szerint lett regisztrálva[325]. A vizsgálat során a komorbiditások ESRD-SI szerinti

értékének összegével kalkuláltunk. A módszer több elemzés alapján is megbízhatónak bizonyult vesetranszplantáltakban és szignifikáns korrelált az általános klinikai állapottal[224, 326-329]

4.2. Transzplantáció-specifikus adatok

A transzplantáció specifikus paraméterek egy része a transzplantációs program klinikai adatbázisából került legyűjtésre, így mint a donor neme, életkora, a donor típusa, a donor és a recipiens HLA MM, a recipiens vércsoportja, a legmagasabb és a transzplantáció előtti PRA értéke, a hideg-iszkémiás idő (CIT), a transzplantáció dátuma és az azóta eltelt idő, az akut rejeckió jelenéte és a transzplantációt követő DGF jelenléte. A DGF meghatározása a vizsgálat során a nemzetközi irodalomban közel egységesen használt definíció szerint a transzplantáció utáni első héten belüli dialízis kezelés szükségessége volt[95]. Az akut rejeckiót, mivel szövettani megerősítés csak az esetek kisebb hányadában történt, a szakirodalom gyakorlata alapján a rejeckió elleni terápia használata alapján definiáltuk[74, 75]. A vizsgálat során nem különítettünk el korai és késői akut rejeckiót, hanem ezt összevontan értékeltük.

A betegek immunszuppresszív és egyéb gyógyszeres terápiaja szintén a rendelkezésre álló dokumentációból lett kigyűjtve. A klinika standard immunszuppressziós protokollja 1997-ig cyclosporin és prednizolon kombinációján alapult, amely mellett az ismételt transzplantációra kerülő illetve a >85% PRA értékkel rendelkező betegek egyben TCR-elleni induktív antitest terápiában (ATG, OKT-3) is részesültek. A tradicionális cyclosporin készítmény 1994-ben a jobb farmakokinetikai profilt nyújtó mikroemulziós formulára (Sandimmun-Neoral) lett a betegeknél kicserélve. A kezdő immunszuppressziós protokoll 1997 elején kiegészült a mikofenolát-mofetil-lel, illetve 2000 után a betegek egy része cyclosporin helyett tacrolimus CNI kezdő bázisterápiában részesült. Szintén ekkortól a nem magasan immunizált, retranszplantációra kerülő betegek anti-CD25 monoklonális antitest terápiát kaptak a korábbi TCR ellenes antitest készítmény helyett. Klinikai vizsgálatban illetve egyedi indikációval néhány beteg sirolimus terápiát kapott, everolimus a betegbevonás idejében nem volt hazai használatban. A vizsgálatba bevont betegek közül 8 beteg mikofenolát-mofetil helyett enterosolvens mikofenolát-Na készítményt kapott, a terápiás egyenértékűség alapján ezeket a betegeket a MMF csoportba soroltuk. A poszt-

transzplantációs anémiát elemző vizsgálatunkban az EPO-t kapó betegek a bevonáskor és a követés során is egyégesen epoetin-beta terápiában részesültek.

4.3. A becsült GFR számítása és a betegek besorolása

A becsült GFR-t az MDRD4 – 186-os formulával számítottuk[33] :

becsült GFR (ml/perc/1,73m²)= 186 x (szérum kreatinin)^{-1,154} x (életkor)^{-0.203} (x 0,742 nőknél)

A vese-graft funkció és a túlélési végpontok vizsgálatához az NKF-K/DOQI krónikus vesebetegség stádium beosztása alapján a GFR érték szerint a betegeket a következő csoportokba osztottuk:

1. csoport: GFR ≥ 60 ml/perc/1,73m² (CKD 1-2 stádium)
2. csoport: 60 ml/perc/1,73m² > GFR ≥ 30 ml/perc/1,73m² (CKD 3 stádium)
3. csoport: : GFR < 30 ml/perc/1,73m² (CKD 4-5 stádium)

4.4. Az anémia definíciója

Az Amerikai Transzplantációs Társaság (American Society of Transplantation) definíciójának megfelelően az anémiát a következőképpen definiáltuk: férfiak esetében 130 g/l-nél; nők esetében 120 g/l-nél alacsonyabb szérum hemoglobin szint[270].

4.5. A betegek követése

A betegek prospektív követése során a dialízis idő és a GFR hatásának vizsgálatához két kimeneti végpont, a működő vese-grafttal történő halálozás és a dialízisre való visszakerülés (= halálozásra korrigált vese-graft túlélés) dátumát gyűjtöttük és számítógépes adatbázisban rögzítettük, az anémia hatásának vizsgálatához fenti két végpont mellett még egy, a két végpontból képzett kombinált végpontot is használtuk. (Ez utóbbi végpont a dolgozat alapját képező közleményben szerepel, mivel azonban az eredményekhez nem ad hozzá többlet információt, ezért a dolgozatban nem részletezem) A halál okát a beteg dokumentációjának megfelelően a következő csoportokba soroltuk: kardiovaszkuláris esemény, infekció, malignus betegség és egyéb. A dialízis idő és a GFR hatásának vizsgálata során a betegek követési ideje közel 5 év volt (medián/interquartilis tartomány/: 58, 10 hónap) illetve az anémia hatásának vizsgálata során közel 4 év(medián/interquartilis tartomány/: 46, 6 hónap) volt.

4.6. 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 leíró paraméterek átlagát (\pm szórás) adtuk meg, ha az eloszlás eltért a normál megoszlástól, akkor a mediánt (min-max) adtuk meg. A folytonos változók összehasonlítása kétmintás t-teszttel, Kruskal-Wallis H teszttel vagy Mann-Whitney U 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 egyváltozós illetve többváltozós Cox analízist használtunk valamint Kaplan-Meier szerinti túlélés számítását Log rank teszttel. A többváltozós modellben minden, az egyváltozós modellben $p < 0,15$ értéket elért változót vizsgáltunk. A transzplantációt megelőző dialízis idő hatásának a vizsgálatára a halálozás relatíve alacsony száma és a sok - tizenhárom - függő változó miatt a többváltozós elemzést három modell alkalmazásával végeztük. Az első modellben az életkor és a nem, a második modellben ehhez még a komorbiditás, a transzplantációtól eltelt idő és a becsült GFR hatását, a harmadik modellben mind a 13 változót vizsgáltuk.

Adatainkat az ún. “left truncation” módszerrel, azaz balra korrigált Cox modellel is elemeztük. A rizikó proporcionálisát Schoenfeld reziduálisok segítségével ellenőriztük. A független változók közötti esetleges kolinearitást varianciahatás faktorok (VIF) segítségével teszteltük.

5. Eredmények

5.1. Az egyes vizsgálatokba bevont betegek demográfiai jellemzői

A három vizsgálat beteg populációja egy számos tényezőt elemző keresztmetszeti vizsgálatból, a TransQoL-HU vizsgálatból és ennek a beteg kohorsznak a prospektív követéséből származik. A vizsgálatba bekerült betegek egy centrumban, a Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinikáján álltak nephrológiai gondozásában.

Az egyes saját vizsgálataimba történő bevonás menetét az 1. ábrán vezettem le. A jobb áttekinthetőség érdekében célszerűnek tűnik a három vizsgálat betegcsoportjának lényeges demográfiai adatait együttesen is bemutatni. (1. táblázat)

Az egyes elemzések nem teljesen egy időben történtek. Az anémia vesetranszplantáció eredményességére gyakorolt hatásának vizsgálata szoros folytatása volt a TransQoL-HU vizsgálaton belül az anémia prevalenciáját a vesetranszplantált populáción belül felmérő keresztmetszeti vizsgálatnak[31]. A kohorsz közel 4 éves prospektív követése után már igazolható volt az anémia és a transzplantált vese és betegek túlélésének a kapcsolata, ennek megfelelően ez az analízis ezzel lezárásra került. A transzplantáció előtti dialízis idő és a veseátültetés eredményességének illetve a transzplantált vese funkciójának és a veseátültetés eredményességének az analízise a kohorsz közel 5 éves követése után történt. Ezekhez az analízisekhez a betegek adatbázisát sikerült további transzplantáció specifikus adatokkal – HLA-MM, PRA, stb.- jelentős mértékben kiegészíteni, amely adatokat a konkrét elemzésekhez kötődően ismertetem.

A három vizsgálat betegcsoportjának demográfiai jellemzői közül látható, hogy noha az egyes vizsgálatok kapcsán eltérő mennyiségű, inkomplett adatok miatt kismértékben különbözik is az egyes vizsgálatok betegszáma, a hipertonia előfordulásának gyakoriságát kivéve alapvető jellemzőik tekintetében nincs klinikailag számottevő különbség. A hipertonia diagnózisához a gyógyszeres terápia jelenléte volt az egyik kritérium és a PTA vizsgálat adatbázisának összeállításánál a diureticum önálló alkalmazását is ide soroltuk. A transzplantált vesére jellemző napszaki – délelőtti – diurézis ingadozás miatt nem hypertoniás betegek is kaptak kisdózisú diuretikus terápiát, ezért a későbbi analízisekben a diureticum önálló használatát már nem tekintettük diagnosztikus kritériumnak, így ezekben a hipertonia előfordulása közel 20%-kal alacsonyabbnak adódott.

1. táblázat: A betegcsoportok demográfiai jellemzői a vizsgálatokba bevonás idejében

	PreTx-dial vizsgálat (n=926)	Tx – GFR vizsgálat (n=985)	PTA - vizsgálat (n=938)
Életkor (átlag±SD) (év)	49 ± 13	49±12	49±13
Férfiak aránya (%)	59	60	59
Transzplantáció óta eltelt idő (medián, IQR) (hónapok)	55, 60	59, 60	55, 63
Társbetegségek száma (medián; min.-max.)	2 (0-7)	2 (0-7)	2 (0-7)
Diabetes mellitus (%)	17	15	17
Hypertonia (%)	63	65	82*
Imunszuppresszív terápia: n (%)			
Kortikoszteroid	759 (82%)	858 (87%)	823 (88%)
MMF	554 (59,8%)	605 (61%)	585 (62%)
Cyclosporin	603 (65%)	713 (72%)	657 (70%)
Tacrolimus	154 (16,7%)	135 (14%)	160 (17%)
Azathioprin	105 (11,3%)	134 (14%)	117 (12%)
Sirolimus	19 (2%)	17 (1,7%)	20 (2%)
eGFR (ml/perc/1,73m ²) (átlag±SD)	50±22	49±19	49±22
Dialízisen töltött idő (medián, IQR) (hónapok)	23; 29	22; 30	23; 29
Vér Hb (átlag±SD) (g/l)	132±19	133±19	-
Szérum CRP (medián, IQR) (mg/l)	3; 6	3; 6	3; 6
Szérum albumin (átlag±SD) (g/l)	42±3	41,5±3,4	42±3
Donor típusa (élő: %)	3,2	3,2	3,2
Retranszplantált (%)	9	8	9

*Id. szöveges rész.

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

5.2.1. A betegcsoport részletes demográfiai jellemzői

A teljes betegcsoport részletes demográfiai jellemzőit a 2. és 3. táblázat foglalja össze. Az átlagéletkor 49 ± 13 év (szélsőértékek: 18 és 76 év) volt, 59%-uk volt férfi, 17%-ban fordult elő társbetegségként diabetes mellitus. A betegek átlagos becsült GFR értéke 50 ± 22 ml/perc/1.73m² és a vesetranszplantációtól eltelt idő mediánja 55 hónap volt. A recipiensek végstádiumú krónikus veseelégtelenségéhez vezető betegség krónikus glomerulonephritis volt 17%-ban, nephropathia diabetica 14%-ban, krónikus tubulo-interstitialis nephritis 11%-ban, ADPKD szintén 11%-ban, hypertensiv nephropathia 8%-ban és 39%-ban más, vagy ismeretlen oka volt. A transzplantációk legnagyobb számban 3 HLA mismatch mellett történtek, az átlagos CIT 22 óra volt, és a DGF kumulatív prevalenciája 28% volt. 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. A betegcsoportban az akut rejekció kumulatív prevalenciája 45% volt.

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 eseményhez volt köthető, 28%-ban infekció következménye volt, 19% következett be malignus betegség miatt és 32%-ban más, nem specifikált ok miatt következett be vagy a halálok ismeretlen volt.

2. táblázat: A teljes betegcsoport részletes demográfiai jellemzői a transzplantáció előtti dialízis idő hossza és a vesetranszplantáció eredményessége kapcsolatának elemzéshez – I.

	PreTx-dial vizsgálat (n=926)
A transzplantációt megelőző, dialízisen töltött idő hossza (hónapok) (medián; interquartilis tartomány (IQR))	23; 29
Férfi (% (n))	59 (549)
Életkor (évek) (átlag±SD)	49±13
Diabetes mellitus (% (n))	17 (134)
Hypertonia (% (n))	63 (503)
A transzplantációtól eltelt idő hossza (hónapok) (medián; IQR)	55; 60
eGFR (ml/perc/1.73m ²) (átlag±SD)	50±22
Társbetegségek száma (medián; (min.-max.))	2 (0-7)
Szérum albumin (g/l) (átlag±SD)	42±3
Vér hemoglobin (g/l) (átlag±SD)	132±19
CRP (mg/l) (medián; IQR)	3; 6
Testtömeg Index (kg/m ²) (átlag±SD)	25±4

3. táblázat: A teljes betegcsoport részletes demográfiai jellemzői a transzplantáció előtti dialízis idő hossza és a vesetranszplantáció eredményessége kapcsolatának elemzéshez – II.

	PreTx-dial vizsgálat (n=926)
Donor típusa (élő:) (%)	3.2
Retranszplantált (%)	9
Donor életkor (évek) (átlag±SD)	41±14
Hideg iszkémiás idő (CIT) (percek) (átlag±SD)	1299±317
Panel reaktív antitest (PRA) (%) (medián; IQR (min.-max.))	0; 0 (0-100)
Késői vese-graft működés (Delayed graft function) (%)	28
Akut rejekeció kumulatív prevalenciája (%)	45
HLA mismatch (MM) gyakoriság (%):	
0	1
1	5
2	24
3	47
4	20
5	3
6	0
Halálozás (n (%))	152 (16%)
Visszakerülés dialízisre (n (%))	106 (11%)

5.2.2. A transzplantáció előtti dialízis idő hosszának és a vizsgálati végpontok, a halálozás és a vese-graft veszteség kapcsolata.

A transzplantáció előtti dialízis idő hosszának, mint folyamatos változónak a vizsgálatához azért, hogy jobban bemutatható eredményeket nyerjünk, dialízis idő hossza alapján három csoportot képeztünk. Az első csoportba kerültek betegek kevesebb mint 1 évig részesültek dialízis kezelésben, a második csoportban lévő betegek dialízis ideje 1 és 3 év között volt és a harmadik csoportba kerültek azok a betegek akik több mint 3 évig részesültek dialízis kezelésben. A három betegcsoport demográfiai jellemzői kevés kivételtől eltekintve, mint a társult betegségek száma, az élődonor részarány, a CIT idő hossza és a DGF prevalenciája, nem különböztek. Az egyes betegcsoportok demográfiai és klinikai paramétereit a 3. és 4. táblázatban összegeztem.

Az első csoport (dialízis idő <1 év) halálozási rátája alacsonyabb volt a 2. csoporthoz (1 év < dialízis idő < 3 év) és a 3. csoporthoz (dialízis idő > 3év) viszonyítva: 12% vs. 15% vs. 23%, (p=0,001). A halálozásra korrigált vese-graft veszteség az első csoportban tendenciáját tekintve alacsonyabb volt mint a 2. és a 3. csoportban: 8% vs. 13% vs. 13%, azonban ez nem érte el a statisztikai szignifikancia szintjét.

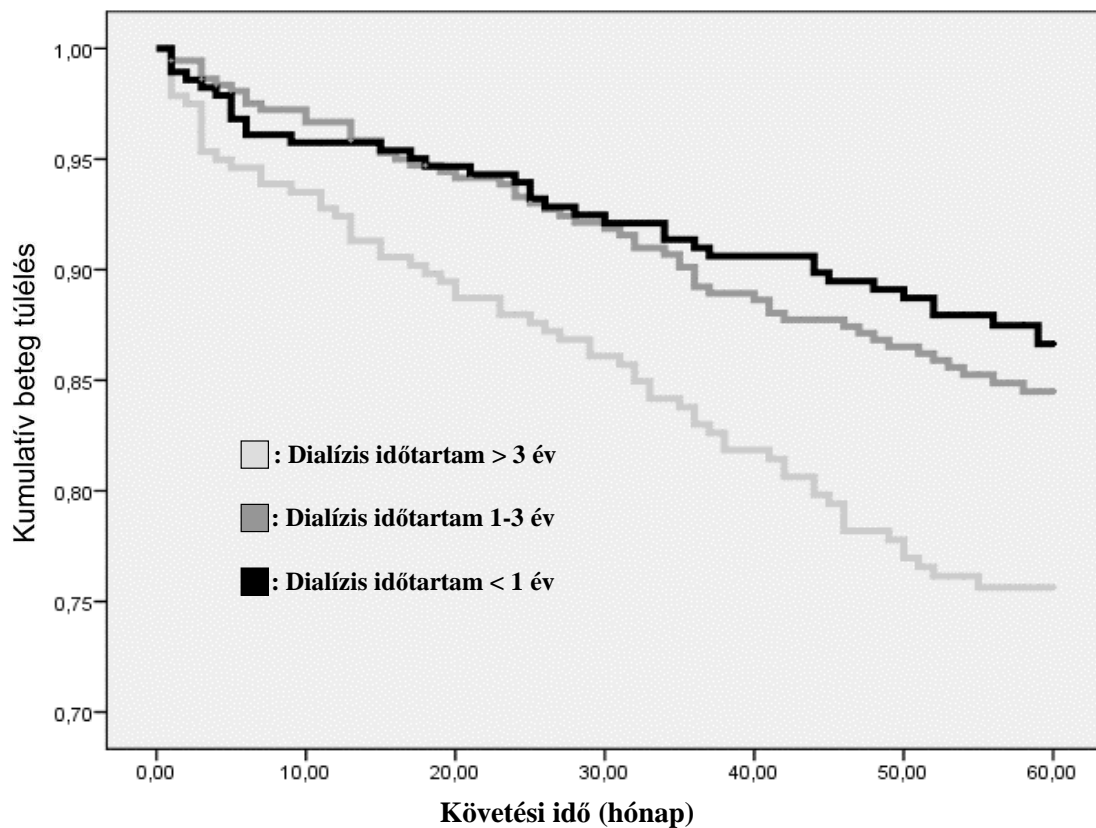
4. táblázat: A betegek dialízis idő hossza alapján történt besorolása és a betegcsoportok demográfiai és klinikai jellemzői- I.

	Dialízis idő ≤ 1 év (n=282)	1 év < Dialízis idő ≤ 3 év (n=364)	Dialízis > 3 év (n=280)	p érték
Férfi (%)	61	58	59	NS
Életkor (év) (átlag±SD)	49±12	48±13	49±12	NS
Diabetes mellitus (%)	14	17	19	NS
Hypertonia (%)	65	65	60	NS
Transzplantációtól eltelt idő hossza (hónap) (medián; interquartilis tartomány (IQR))	53; 55	56; 62	50; 60	NS
eGFR (ml/perc/1,73m ²) (átlag±SD)	49±18	51±27	49±27	NS
Társbetegségek száma (medián;(min.-max.))	1 (0-7)	2 (0-7)	2 (0-7)	<0.01
Szérum albumin (g/l) (átlag±SD)	42±3	42±3	41±3	NS
Vér hemoglobin (g/l) (átlag±SD)	132±17	132±19	132±20	NS
CRP (mg/l) (medián; IQR)	3; 6	3; 6	2; 5	NS
Testtömeg Index (kg/m ²) (átlag±SD)	25±4	25±5	25±5	NS

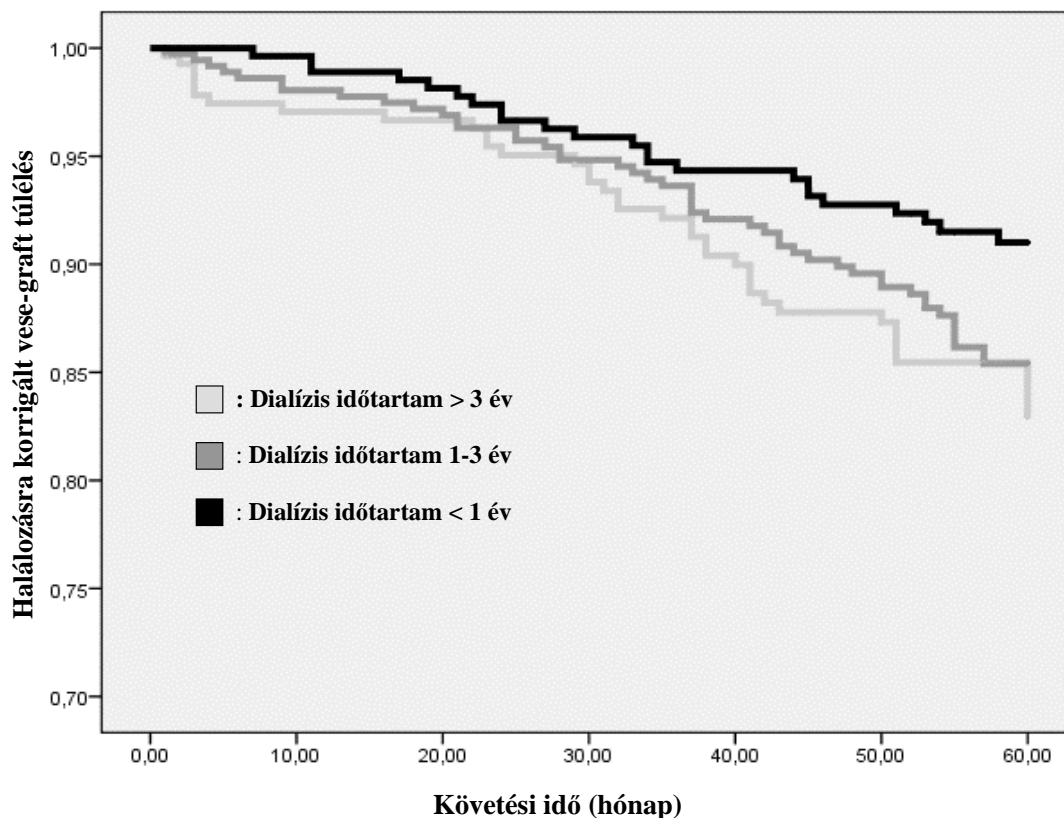
5.táblázat: A betegek dialízis idő hossza alapján történt besorolása és a betegcsoportok demográfiai és klinikai jellemzői- II.

	Dialízis idő ≤ 1 év (n=282)	1 év < Dialízis idő ≤ 3 év (n=364)	Dialízis > 3 év (n=280)	p érték
CNI terápia (%)	89	84	89	NS
MMF terápia (%)	70	58	65	NS
PRA (%) (medián; IQR (min.- max.))	0; 0 (0-85)	0; 0 (0-85)	0;0 (0-100)	NS
CIT (perc) (átlag±SD)	1227±378	1331±297	1333±252	<0.01
Acute rejekció kumulatív prevalenciája (%)	47	44	42	NS
Donor típusa (élő) (%)	6.8	2	0.8	<0.001
Donor életkora (év) (átlag±SD)	41±14	41±15	42±14	NS
DGF (%)	22	30	31	<0.05
HLA-MM gyakorisága (%):				NS
	2	0	0	
	5	5	5	
	20	25	26	
	48	47	47	
	21	20	20	
	3	3	2	
	1	0	0	
Halálozás (%)	12	15	23	0.001
Visszakerülés dialízisre (%)	8	13	13	0.08

Kaplan-Meier szerinti túlélési elemzésben a dialízisen töltött idő hossza szignifikánsan összefügg a betegek halálozásával. (2.ábra) Ugyanez tendenciaként látható a dialízisen töltött idő és a halálozásra korrigált vese-graft vesztesség kapcsolatában.(3.ábra)



2. Ábra: A transzplantáció előtt dialízisen töltött idő és a vesetranszplantált betegek túlélésének kapcsolata. (Kaplan-Meier, $p=0,001$)



3. Ábra: A transzplantáció előtt dialízisen töltött idő és a halálózásra korrigált vese-graft túlélés kapcsolata. (Kaplan-Meier, $p=0,07$)

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

A mintában a kimeneteli végpontokra negatív hatással lévő tényezők azonosítását egyváltozós Cox szerinti analízissel végeztük. A transzplantáció előtt dialízisen töltött idő szignifikáns kapcsolatot mutatott a halálózással. ($HR_{\text{minden hónappal}} = 1.007$; 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 hipertónia jelenléte és a transzplantáció óta eltelt idő mutatott kapcsolatot a halálózással. (6. és 7. táblázat)

A transzplantáció előtt dialízisen töltött idő egyváltozós Cox szerinti analízisben szignifikáns kapcsolatot mutatott a halálózásra korrigált vese-graft túléléssel. ($HR_{\text{minden hónappal}} = 1.007$; 95% CI: 1.003-1.012; $p = 0.002$) Az egyváltozós modellben az életkor, a CNI mentes terápia, az akut rejkció jelenléte, az alacsonyabb becsült GFR, és

az alacsonyabb hemoglobin érték mutatott kapcsolatot a halálózásra korrigált vese-graft túléléssel. (6. és 7. táblázat)

6. táblázat: A transzplantáció előtti dialízis időtartamának és a vesetranszplantáció eredményességének a kapcsolata; a halálózással és a halálózásra korrigált vese-graft veszteséggel kapcsolatban vizsgált tényezők egyváltozós modellben (Cox analízis)- I.

	Halálózás			Vese-graft veszteség		
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	P
A Tx előtti dialízis idő (+1 hó növekedés)	1.007	1.003-1.011	<0.001	1.007	1.003-1.012	0.002
Életkor (+1 év növekedés)	1.056	1.040-1.072	<0.001	0.972	0.958-0.987	<0.001
Nem (férfi)	1.481	1.054-2.081	0.024	0.891	0.608-1.307	0.556
Diabetes (jelenlét)	3.110	2.166-4.466	<0.001	1.397	0.824-2.368	0.214
Hypertonia (jelenlét)	1.543	1.037-2.295	0.032	1.319	0.842-2.066	0.226
eGFR 1ml/min/1,73m ² csökkenés	1.022	1.012-1.033	<0.001	1.021	1.008-1.034	0.001
BMI (1 kg/m ² növekedés)	0.983	0.944-1.024	0.410	0.997	0.951-1.045	0.897
Hb (1 g/l csökkenés)	1.009	1.000-1.019	0.051	1.020	1.010-1.031	<0.001
Albumin (1 g/l csökkenés)	1.131	1.080-1.184	<0.001	1.045	0.982-1.111	0.164
CRP (1 mg/l növekedés)	1.006	1.001-1.012	0.016	1.004	0.996-1.012	0.303
Társbetegségek száma (+1 betegség)	1.192	1.086-1.307	<0.001	1.050	0.933-1.181	0.422

7. táblázat: A transzplantáció előtti dialízis időtartamának és a vesetranszplantáció eredményességének a kapcsolata; a halálozással és a halálózásra korrigált vese-graft vesztéssel kapcsolatban vizsgált tényezők egyváltozós modellben (Cox analízis)- II.

	Halálozás			Vese-graft vesztés		
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
MMF (nincs)	1.244	0.889-1.741	0.203	1.395	0.939-2.073	0.099
CNI (nincs)	1.391	0.890-2.174	0.148	1.809	1.108-2.953	0.018
HLA mismatch (+1 MM)	1.001	0.835-1.202	0.988	1.226	0.977-1.539	0.078
PRA (1% növekedés)	1.006	0.995-1.017	0.268	1.005	0.992-1.019	0.448
CIT (1 óra növekedés)	1.014	0.981-1.049	0.414	1.014	0.973-1.057	0.517
Donor típusa (DBD)	1.484	0.473-4.660	0.499	0.970	0.307-3.065	0.958
Donor életkor (1 év növekedés)	1.000	0.989-1.012	0.946	1.001	0.987-1.015	0.893
Akut Rejekció (jelenlét)	1.216	0.869-1.703	0.254	3.742	2.345-5.972	<0.001
DGF (jelenlét)	1.217	0.849-1.746	0.284	1.434	0.928-2.215	0.104
Tx-től eltelt idő (+1 hó növekedés)	1.004	1.001-1.008	0.010	1.001	0.996-1.005	0.732

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

A transzplantációt megelőző dialízisen töltött idő hossza és a halálozás független kapcsolatának vizsgálatára többváltozós elemzést alkalmaztunk, ahol a többváltozós modellben minden, az egyváltozós modellben $p < 0,15$ értéket elért változót vizsgáltunk.

A halálozás viszonylag alacsony száma és a sok - tizenhárom – függő változó miatt a többváltozós elemzést három egymásra épülő Cox modell alkalmazásával végeztük. Az első modellben az életkor és a nem, a második modellben ehhez még a komorbiditás, a transzplantációtól eltelt idő és a becsült GFR hatását vizsgáltuk. A harmadik, végső modellben fentiekén túl minden további társváltozóra, a szérum albumin, a szérum CRP, a vér hemoglobin értékére, a cukorbetegség és a hypertonia jelenlétére, a CNI terápia használatára és a társbetegségek számára végeztünk elemzést, kiegészítve a donor életkorával és a donor típusával is.

Lényegét tekintve mindhárom modell hasonló eredményt adott. (ld. 8. táblázat) A végső modell alapján a transzplantációt megelőző dialízisen töltött idő hossza a vesetranszplantált betegek halálozásának szignifikáns, független kockázati tényezője volt. (HR_{minden hónapnyi növekedéssel} = 1.011; 95% CI: 1.006-1.016; p<0.001).

8. táblázat: Többváltozós Cox modell, a transzplantációelőtti dialízis kezelés egy hónapjának hatása a halálózásra és a vese-graft veszteségre.

	Halálozás			Vese-graft veszteség		
	HR	95 % CI	p	HR	95 % CI	p
Modell 1	1.008	1.004-1.013	<0.001	1.007	1.002-1.012	0.003
Modell 2	1.009	1.004-1.014	<0.001	1.008	1.003-1.013	0.002
Modell 3	1.011	1.005-1.016	<0.001	1.008	1.001-1.015	0.025

Korrekció a következő társváltozókra:

Modell 1: életkor, nem

Modell 2: Modell 1 + eGFR, társbetegségek száma, transzplantációtól eltelt idő hossza

Modell 3: Modell 2 + szérum albumin, vér hemoglobin, szérum CRP, CNI terápia, hypertonia jelenléte, donor típus és életkor, és halálozás vizsgálatánál: cukorbetegség jelenléte, vese-graft veszteség vizsgálatánál: akut rejeckió kumulatív prevalencia.

Mindhárom modell alapvetően azonos eredményt mutatott a dialízisen töltött idő és a másik kimeneti végpont, a halálózásra korrigált vese-graft veszteség elemzése során. (ld. 5. táblázat) 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. Adatainkat ellenőrzésként az ún. “left truncation” módszerrel, azaz balra korrigált Cox modellel is elemeztük, amely azonos végeredményt igazolt.

5.3. A transzplantált vese és a betegek túlélésének kapcsolata a vese-graft funkcióval

5.3.1. A betegcsoportok részletes demográfiai jellemzői, az egyes CKD csoportok és a vizsgálati végpontok, a halálózás és a vese-graft veszteség kapcsolata.

A teljes betegcsoport részletes demográfiai jellemzőit a 9. és a 10. táblázat foglalja össze. Az átlagéletkor 49 ± 12 év (szélsőértékek: 18 és 76 év) volt, 60%-uk volt férfi, 15%-ban fordult elő társbetegségként diabetes mellitus és 60%-ban hypertonia. A betegek átlagos becsült GFR értéke 49 ± 19 ml/perc/ $1,73m^2$, a vesetranszplantációtól eltelt idő mediánja 59 hónap volt és átlagosan 22 hónapig részesültek a veseátültetés előtt dialízis kezelésben.

A recipiensek végstádiumú krónikus veseelégtelenségéhez vezető betegség krónikus glomerulonephritis volt 17%-ban, nephropathia diabetica 14%-ban, krónikus tubulo-interstitialis nephritis 11%-ban, ADPKD szintén 11%-ban, hipertenzív nephropathia 8%-ban és 39%-ban más, vagy ismeretlen oka volt. A transzplantációk legnagyobb számban 3 HLA mismatch mellett történtek, az átlagos CIT 21,5 óra, a DGF kumulatív prevalenciája 27% volt és a betegek 8%-a volt retranszplantált. A betegcsoportban az akut rejekeció kumulatív prevalenciája 45% volt.

A vizsgálatba történő bevonás idejében a transzplantáltak közül 858 (87%) beteg szedett kortikoszteroid készítményt, 605 (61%) MMF-t, 713 (72%) beteg immunszuppressziója cyclosporin, 135 (13,6%) betegé tacrolimus alapú volt, azaz 848 (85,6%) beteg szedett CNI készítményt. Korábbi beállítás illetve korábbi klinikai vizsgálati protokoll alapján 134 (13,4%) beteg szedett azathioprint és 17 (1,8%) beteg kapott sirolimust. Az immunszuppresszív készítmények megoszlása többségében azonos volt az egyes CKD alapján képzett csoportokban, kivéve a CKD4-5 csoportot, ahol közel minden beteg részesült kortikoszteroid terápiában és az egyébként elenyésző számban alkalmazott sirolimust is ebben a csoportban kapták legtöbben. A betegek közül összesen csak 149-en (15%) részesültek angiotenzin-konvertáló enzim inhibitor (ACEI) vagy angiotenzin-receptor blokkoló (ARB) kezelésben.

A kohorsz átlagos követési ideje közel 5 év, (medián: 58 hónap. IQR: 10) volt és 3964 beteg életév alatt 163 (16%) beteg halt meg (nyers halálozási ráta: 41/1000 beteg életév) és 3629 beteg életév alatt 120 (12%) beteg került vissza dialízis kezelésre (nyers vese-graft veszteség ráta: 33/1000 beteg életév). A halálokok közül 23% kardiovaszkuláris eseményhez köthető volt, 26%-ban infekció következménye volt, 17% következett be malignus betegség miatt és 34%-ban más, nem specifikált ok miatt következett be vagy a halálok ismeretlen volt.

A vese-graft funkció és a vizsgálati végpontok kapcsolatának vizsgálatához három csoportot képeztünk tekintettel arra, hogy a CKD1 és a CKD5 stádiumú vesebetegség kategóriába kerülő transzplantáltak száma az elemzéshez túl alacsonynak bizonyult volna. Az első csoportba került betegek (n=265, 27%) vese-graft funkciója a kifejezetten jónak mondható összevont CKD1-2 stádiumnak felelt meg. A második csoportban lévő betegek vese-graft funkciója CKD 3 stádiumnak felelt meg, és ebbe a csoportba tartozott a betegek legnagyobb hányada (n=561, 57%). A harmadik csoportba kerültek azok a betegek akiknek a vese-graft funkciója CKD4-5 stádiumba tartozott (n=159, 16%). A betegcsoportok demográfiai és klinikai paramétereit a 9. és 10. táblázatban összegeztem, az egyes csoportok közötti különbségeknek a végpontokra gyakorolt hatását az egyváltozós elemzésben részletezem.

9. táblázat: A betegek CKD stádium alapján történt besorolása és a betegcsoportok demográfiai és klinikai jellemzői – I.

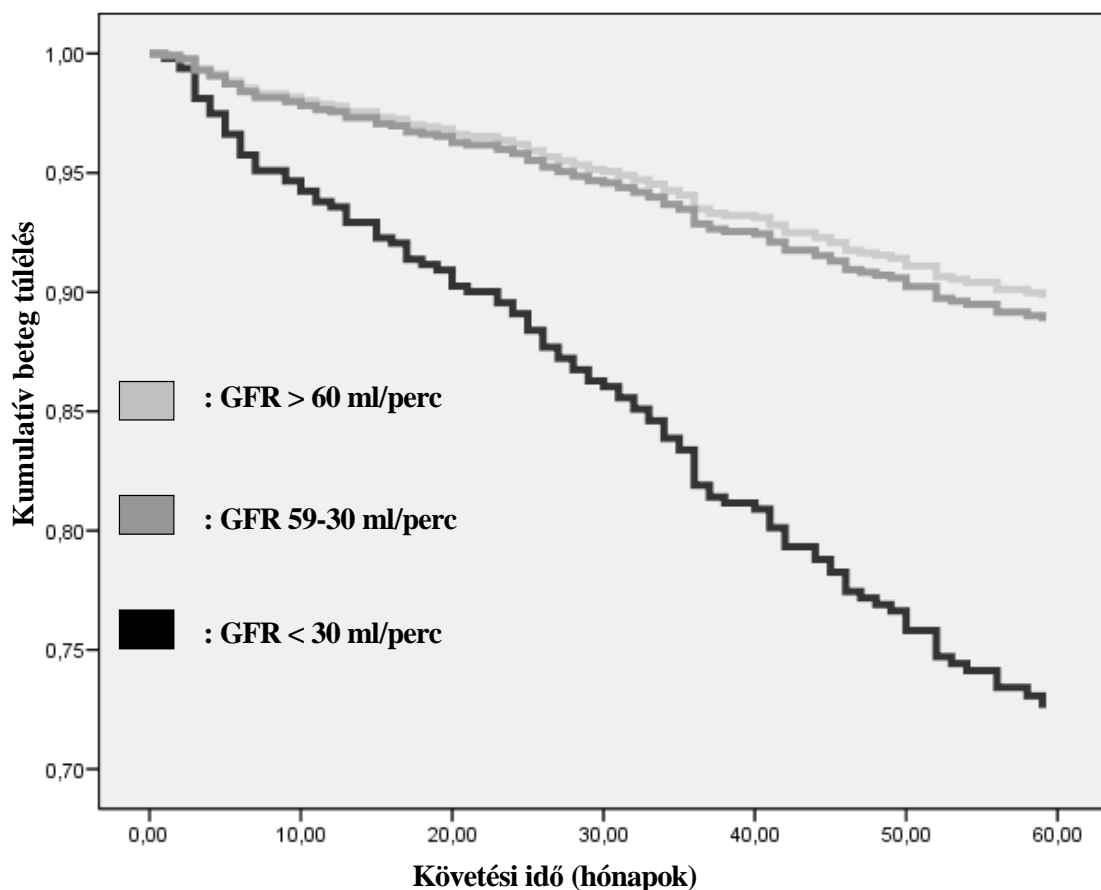
	Összes beteg (n=985)	CKD 1-2 (n=265)	CKD 3 (n=561)	CKD 4-5 (n=159)	p érték
EGFR (ml/perc/1.73m ²) (átlag±SD)	49±19	72±12	45±8	22±6	<0.001
Életkor (év) (átlag±SD)	49±12	46±14	50±12	50±11	0.001
Férfi (%)	60	74	59	39	<0.001
Diabetes (%)	15	4	14	21	0.072
Hypertonia jelenléte (%)	65	60	66	72	0.017
Társbetegségek száma (átlag; (medián); min.-max.)	2.04; (2); 0-7	1.87; (2); 0-7	2.03; (2); 0-7	2.41; (2); 0-7	0.01
Szérum Albumin (g/l) (átlag±SD)	41.5±3.4	41.8±3.5	41.6±3.3	40.7±3.3	<0.01
Szérum CRP (mg/l) (medián; IQR)	3; 6	2; 6	3; 6	4; 9	0.001
Vér Hb (g/l) (átlag±SD)	133±19	139±18	133±18	121±18	<0.001
Transzplantáció óta eltelt idő (hónap,medián;IQR)	59; 60	54; 51	57; 57	75; 62	<0.001
A transzplantációt megelőző dialízis idő (hónap, medián; IQR)	22; 30	24; 31	29; 27	35; 34	<0.05

10. táblázat: A betegek CKD stádium alapján történt besorolása és a betegcsoportok demográfiai és klinikai jellemzői – II.

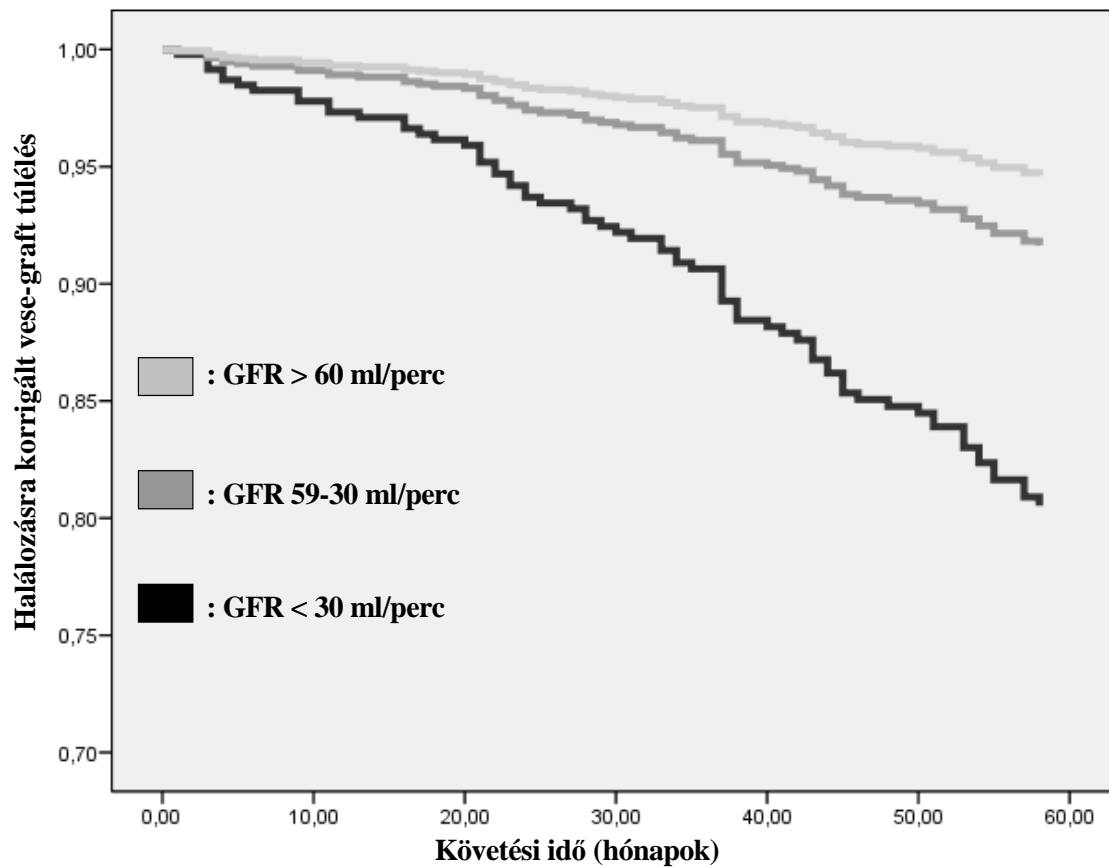
	Összes beteg (n=985)	CKD 1-2 (n=265)	CKD 3 (n=561)	CKD 4-5 (n=159)	p érték
CIT (perc) (átlag±SD)	1295±332	1285±338	1284±332	1356±318	0.057
Donor életkora (év) (átlag±SD)	40±14	34±14	42±14	45±14	<0.001
Donor neme (férfi, %)	66	67	64	68	NS
DGF előfordulása (%)	27	22	28	35	<0.01
Akut rejekció kumulatív prevalenciája (%)	45	33	45	64	<0.001
HLA mismatch (%)					NS
0	1	1	1	0	
1	5	8	4	6	
2	24	23	24	24	
3	47	45	47	49	
4	20	18	21	20	
5	3	5	2	1	
6	0	0	1	0	
AZA használat (%)	14	12	14	15	0.54
Szteroid használat (%)	87	84	87	94	0.006
MMF használat (%)	61	65	62	55	0.17
CNI használat (%)	86	90	85	82	0.04
Visszakerülés dialízisre (%)	12	8	11	24	<0.001*
Halálozás a követési idő alatt (%)	16	14	14	31	<0.001*

*: Log Rank teszt

A CKD4-5 csoport halálozási rátája magasabb volt a másik két csoporthoz viszonyítva: 31% vs. 14% vs. 14%, ($p < 0,001$). A halálásra korrigált vese-graft veszteség a CKD4-5 csoportban magasabb volt mint a CKD3 és CKD1-2 csoportban: 24% vs. 11% vs. 8%, ($p < 0,001$). Kaplan-Meier szerinti túlélési elemzésben a CKD4-5 stádiumhoz tartozás a betegek szignifikánsan magasabb halálozásával továbbá szignifikánsan magasabb halálásra korrigált vese-graft veszteségével jár. (4. és 5. ábra.)



4. Ábra: A vese-graft funkció és a vesetranszplantált betegek túlélésének kapcsolata.
(Kaplan-Meier, $p < 0,001$)



5.Ábra: A vese-graft funkció és a halálózásra korrigált vese-graft túlélés kapcsolata. (Kaplan-Meier, $p < 0,001$)

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

A halálózásra és a vese-graft veszteségre hatással lévő tényezők azonosítását egyváltozós Cox szerinti analízissel végeztük. Az egyváltozós elemzésben a becsült GFR a halálozással erős kapcsolatot mutatott. ($HR_{\text{minden 10 ml/perc csökkenés}} = 1.262$; 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 hipertónia jelenléte, a transzplantációt megelőző dialízis kezelés időtartama, a transzplantációtól eltelt idő a társbetegségek száma, a szérum albumin, a szérum CRP és a vér hemoglobinn értéke is egyaránt a halálozás prediktorának bizonyult. Nem volt kapcsolat a PRA és a CIT értéke, a retranszplantáció, a CNI, az MMF terápia használata továbbá a kortikoszteroidok és azathioprin alkalmazása, valamint a donor típusa és életkora és halálozás között (11. és 12. táblázat)

Az egyváltozós elemzés alapján a becsült GFR a vese-graft veszteséggel is erős kapcsolatot mutatott. ($HR_{\text{minden 10 ml/perc csökkenés}} = 1.385$; 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 rejeckió jelenléte a kórtörténetben, a vér hemoglobinn értéke, a HLA-MM és a nem CNI alapú terápia. Nem volt kapcsolat a vese-graft veszteség és a PRA értéke, a CIT, a retranszplantáció, a donor típusa és életkora, az MMF, az azathioprin és a kortikoszteroidok használata között. (11. és 12. táblázat)

11. táblázat: A transzplantált vese funkciója és az eredményesség kapcsolata; a halálózással és a halálózásra korrigált vese-graft veszteséggel kapcsolatban vizsgált tényezők egyváltozós modellben (Cox analízis)-I.

	Halálózás			Vese-graft veszteség		
	HR	p érték	95% CI	HR	p érték	95% CI
CKD 1-2 (referencia)	1.000	-	-	1.000	-	-
CKD 3	1.028	NS	0.692 – 1.526	1.386	NS	0.843-2.278
CKD 4-5	3.046	<0.001	1.983 – 4.679	4.390	<0.001	2.581-7.469
eGFR (10ml/perc/1,73 m ² csökkenés)	1.262	<0.001	1.151 – 1.384	1.385	<0.001	1.239 – 1.549
Férfi nem	1.449	0.027	1.044 – 2.011	0.953	NS	0.663 – 1.368
Életkor (1 év növekedés)	1.052	<0.001	1.037 – 1.067	0.972	<0.001	0.958 – 0.985
Diabetes (jelenlét)	2.385	<0.001	1.692 – 3.364	1.376	NS	0.859 – 2.204
Dialízis idő(1 év növekedés)	1.096	<0.001	1.046 – 1.148	1.091	0.003	1.030 – 1.155
Tx óta eltelt idő (1 év növekedés)	1.056	<0.001	1.018 – 1.096	1.023	NS	0.976 – 1.072
Társbetegségek száma (+1 betegség)	1.180	0.001	1.072 – 1.299	1.043	NS	0.926 – 1.175
Hypertonia (jelenlét)	1.581	0.024	1.063-2.352	1.510	0.085	0.944-2.414

12. táblázat: A transzplantált vese funkciója és az eredményesség kapcsolata; a halálózással és a halálózásra korrigált vese-graft veszteséggel kapcsolatban vizsgált tényezők egyváltozós modellben (Cox analízis)-II.

	Halálózás			Vese-graft veszteség		
	HR	p érték	95% CI	HR	p érték	95% CI
Hemoglobin (1 g/l csökkenés)	1.013	0.001	1.005 – 1.021	1.027	<0.001	1.019 – 1.036
Albumin (1 g/l csökkenés)	1.119	<0.001	1.076 – 1.164	1.051	0.057	0.999 – 1.107
CRP (1 mg/l csökkenés)	1.007	0.006	1.002 – 1.012	1.002	NS	0.991 – 1.012
DGF (jelenlét)	1.165	NS	0.825-1.644	1.588	0.021	1.072-2.352
Akut rejekeció (jelenlét)	1.058	NS	0.771-1.452	3.460	<0.001	2.445-5.782
HLA mismatch (+ 1 MM)	0.972	NS	0.825-1.156	1.241	0.040	1.010-1.524
AZA használat	1.029	NS	0.662-1.599	0.883	NS	0.514-1.517
Kortikoszteroid használat	1.648	NS	0.953-2.841	1.303	NS	0.733-2.318
MMF használat	0.790	NS	0.580-1.077	0.793	NS	0.553-1.138
CNI használat	0.769	NS	0.509-1.163	0.606	0.028	0.387-0.947

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

A vese-graft funkció és a halálózás független kapcsolatának vizsgálatára többváltozós elemzést alkalmaztunk, ahol a többváltozós modellben minden, az egyváltozós modellben a halálózással és/vagy a vese-graft veszteséggel szignifikáns értéket elért változót vizsgáltunk. A modellben a becsült GFR a halálózás független, szignifikáns meghatározó tényezőjének bizonyult. A becsült GFR minden 10 ml-rel történő csökkenése a halálózás 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.(13. táblázat)

13. táblázat: Többváltozós Cox modell; a becsült GFR és a CKD stádium hatása a halálózásra és a vese-graft veszteségre.

	Halálozás			Vese-graft veszteség		
	HR	p érték	95% CI	HR	p érték	95% CI
Becsült GFR (10ml/perc/1,73 m ² csökkenés)	1.271	<0.001	1.121-1.440	1.355	<0.001	1.157-1.588
	Halálozás			Vese-graft veszteség		
	HR	p érték	95% CI	HR	p érték	95% CI
CKD 1-2 (referencia)	1.000	-	-	1.000	-	-
CKD 3	0.906	0.688	0.560-1.467	1.508	0.233	0.768-2.902
CKD 4-5	2.678	0.001	1.494-4.802	3.631	0.001	1.672-7.884

Korrekcióval a következő társváltozókra: életkor, nem, szérum albumin, vér hemoglobin, szérum CRP, transzplantáció óta eltelt idő, transzplantációt megelőző dialízis időtartam, társbetegségek száma, hypertonia jelenléte, DGF előfordulása, akut rejeckió kumulatív prevalencia, HLA mismatch és calcineurin inhibitor terápia

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 modellben a becsült GFR helyett 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.(13.táblázat)

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

5.4.1. A betegcsoportok részletes demográfiai jellemzői, a poszt-transzplantációs anémia és a vizsgálati végpontok, a halálozás és a vese-graft veszteség kapcsolata.

A teljes betegcsoport részletes demográfiai jellemzőit a 14. táblázat foglalja össze. Az átlagéletkor 49 ± 13 év (szélsőértékek: 18 és 76 év) volt, 59%-uk volt férfi, 17%-ban fordult elő társbetegségként diabetes mellitus és 82%-ban hypertonia. A betegek átlagos becsült GFR értéke 49 ± 22 ml/perc/ $1,73\text{m}^2$, a vesetranszplantációtól eltelt idő mediánja 55 hónap volt, átlagosan 23 hónapig részesültek a veseátültetés előtt dialíziskezelésben és a betegek 8%-a volt retranszplantált. A recipiensek végstádiumú krónikus veseelégtelenségéhez vezető betegség krónikus glomerulonephritis volt 18%-ban, nephropathia diabetica 14%-ban, ADPKD 12%-ban, krónikus tubulo-interstitialis nephritis 11%-ban, hypertensiv nephropathia 8%-ban és 37%-ban más, vagy ismeretlen oka volt.

A vizsgálatba történő bevonás idejében a transzplantáltak közül 823 (88%) beteg szedett kortikoszteroid készítményt, 585 (62%) MMF-t, 713 (72%) beteg immunszuppressziója cyclosporin, 135 (13,6%) betegé tacrolimus alapú volt, azaz 848 (85,6%) beteg szedett CNI készítményt. Korábbi beállítás illetve korábbi klinikai vizsgálati protokoll alapján 117 (12%) beteg szedett azathioprint és 20 (2%) beteg kapott sirolimust. A betegek közül összesen csak 149-en (15%) részesültek angiotenzin-konvertáló enzim inhibitor (ACEI) vagy angiotenzin-receptor blokkoló (ARB) kezelésben.

A betegeket a módszertani részben ismertetett kritériumok alapján soroltuk be az anémia jelenléte vagy hiánya szerint. Ennek alapján 317 (33,7%) vesetranszplantált bizonyult anémiásnak a vizsgálatba történő bevonáskor. Az anémiás betegcsoport becsült GFR értéke és szérum albumin értéke szignifikánsan alacsonyabb, szérum CRP értéke szignifikánsan magasabb volt a nem anémiás betegcsoporthoz viszonyítva. Erythropoietin terápiában az anémiás csoporton belül 63 (20%) beteg részesült, míg a nem anémiás betegek közül 18(3%)

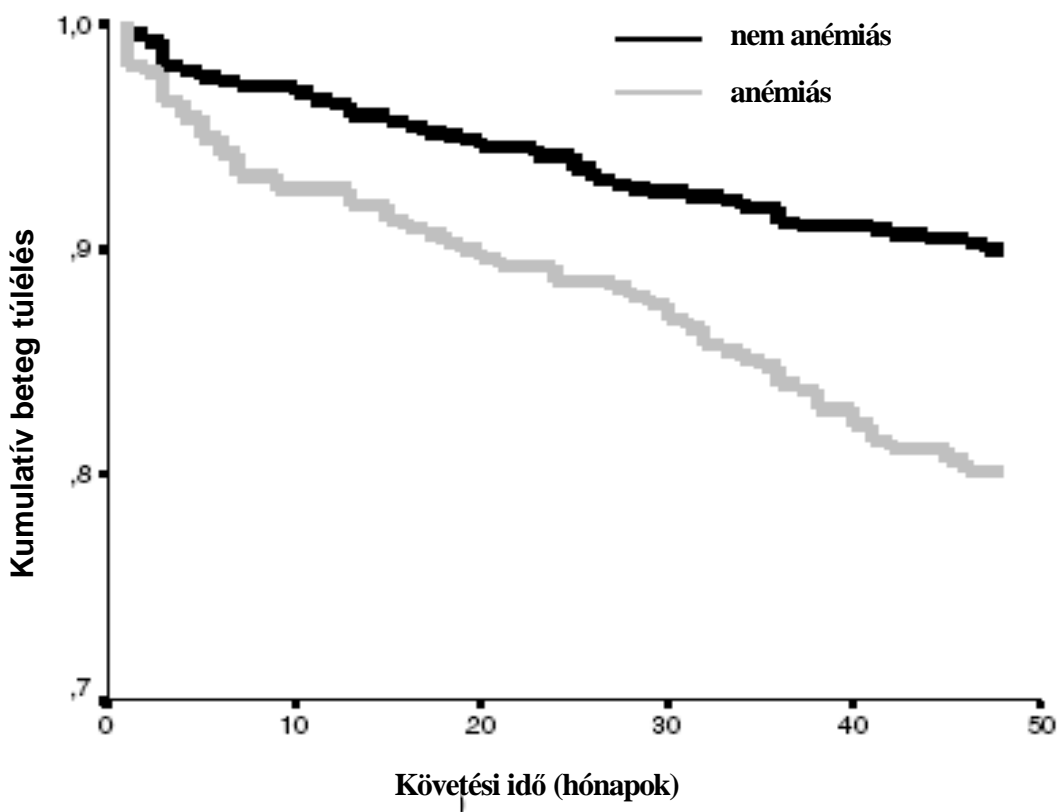
A kohorsz átlagos követési ideje közel 4 év, (medián: 46 hónap) volt és 3188 beteg életév alatt 118 (13%) beteg halt meg (nyers halálozási ráta: 37/1000 beteg életév) és 2998 beteg életév alatt 79 (10%) beteg került vissza dialízis kezelésre (nyers vese-graft veszteség ráta: 26/1000 beteg életév). A halálokok közül 23% kardiovaszkuláris eseményhez köthető volt, 30%-ban infekció következménye volt, 18% következett be malignus betegség miatt és 29%-ban más, nem specifikált ok miatt következett be vagy a halálok ismeretlen volt. Az egyes betegcsoportok demográfiai és klinikai jellemzőit a 14. táblázat mutatja be.

14. táblázat: A betegeknek az anémia jelenléte alapján történt besorolása és a betegcsoportok demográfiai és klinikai jellemzői

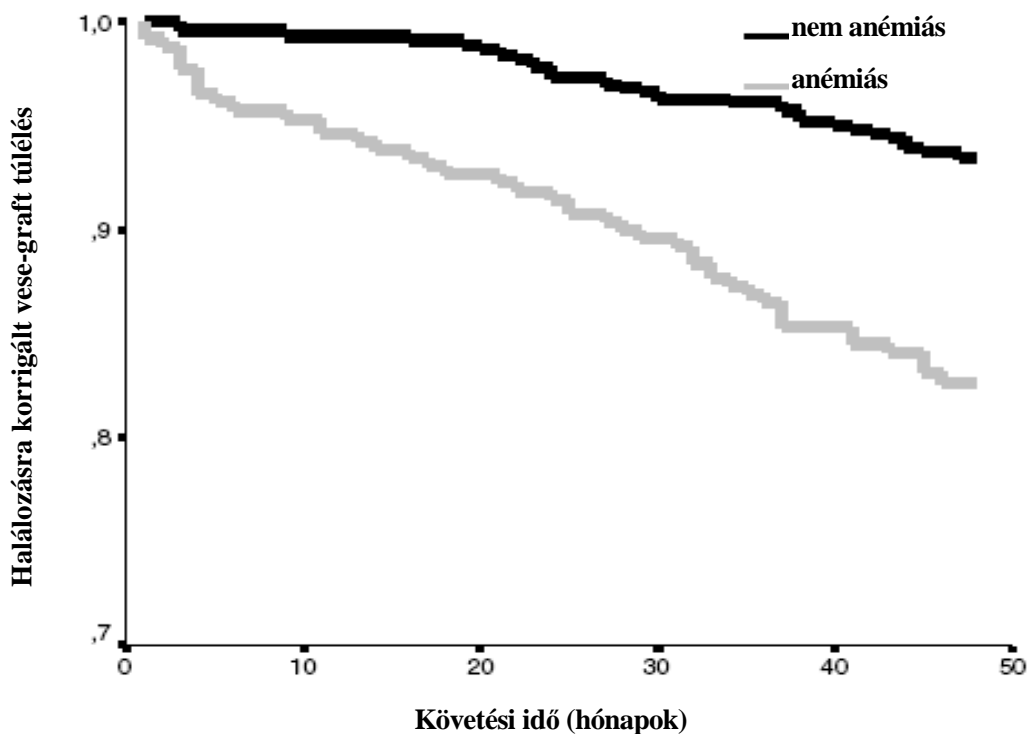
	Teljes populáció (n=938)	Anémiás betegek (n=317)	Nem-anémiás betegek (n=621)	P érték
Férfi (%)	59	57	60	NS
Életkor (év) (átlag±SD)	49±13	48±13	49±12	NS
Diabetes mellitus (%)	17	18	16	NS
Transzplantációtól eltelt idő (hónap)(medián; interquartilis tartomány (IQR))	55; 63	56; 73	54; 58	NS
Transzplantáció előtti dialízis idő (hónap) (medián; (IQR))	23; 29	23; 28	23; 30	NS
eGFR (ml/perc/1.73m ²) (átlag±SD)	49±22	43±20	53±22	<0.001
Társbetegségek száma (medián; (min.-max.))	2 (0-7)	2 (0-7)	2 (0-7)	NS
Szérum albumin (g/l) (átlag±SD)	42±3	41±3	42±3	<0.001
Szérum CRP (mg/l) (medián; interquartilis tartomány)	3; 6	4; 7	2; 5	0.001
Testtömeg Index (kg/m ²) (átlag±SD)	25±4	25±5	25±4	NS
Erythropoietin terápia (%)	8	20	3	<0.001
ACEI or ARB terápia (%)	17	14	19	NS
Vashiány (TSAT < 20%)	11	12	10	0.59
Halálozás (n (%))	118 (13%)	58 (18%)	60 (10%)	<0.001
Visszakerülés dialízisre (n (%))	79 (10%)	44 (17%)	35 (6%)	<0.001

Az anémiás betegcsoport halálozási rátája magasabb volt a nem anémiás betegcsoporthoz viszonyítva: 18% vs. 10 (p<0,001). Az anémia jelenléte a követési időtartam alatt a betegcsoport szignifikánsan magasabb halálozásra korrigált vese-graft veszteségével járt a nem anémiás betegcsoporthoz viszonyítva: 17% vs. 6% (p<0,001).

A Kaplan-Meier szerinti túlélési elemzés grafikus megjelenítése a 6. és 7. ábrán látható



6. Ábra: A poszt-transzplantációs anémia és a vesetranszplantált betegek túlélésének kapcsolata (Kaplan-Meier, p<0,001)



7.Ábra: A poszt-transzplantációs anémia és a halálózásra korrigált vese-graft túlélés kapcsolata (Kaplan-Meier, $p < 0,001$)

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

A halálózásra és a vese-graft veszteségre hatással lévő tényezők azonosítását egyváltozós Cox szerinti analízissel végeztük. Az egyváltozós elemzésben a vér hemoglobin értéke a halálózással szignifikáns kapcsolatot mutatott. ($HR_{\text{minden } 1g/l \text{ csökkenésre}} = 1.016$; 95% CI: 1,007-1,025, $p=0,001$) Hasonlóan szignifikáns kapcsolatot mutatott a halálózással 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 szérumban CRP értéke, a társbetegségek száma, a cukorbetegség és a hipertónia 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 immunoszuppresszív készítmények használata és a halálozás között. (15. táblázat)

Az egyváltozós modellben a vér hemoglobinszintje szignifikáns kapcsolatot mutatott a halálozásra korrigált vese-graft veszteséggel is. (HR_{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 szérumban albumin értéke mutatott szignifikáns kapcsolatot. A követési időtartam alatt az ACEI és ARB használata valamint az egyes immunoszuppresszív készítmények használata nem mutatott kapcsolatot a halálozásra korrigált vese-graft veszteséggel. (15. táblázat)

15. táblázat: A poszt-transzplantációs anémia és a veseátültetés eredményességének a kapcsolata; a halálózással és a halálózásra korrigált vese-graft veszteséggel kapcsolatban vizsgált tényezők egyváltozós modellben (Cox analízis)

	Halálózás			Vese-graft veszteség		
	HR	95% CI	p-érték	HR	95% CI	p-érték
Hb (1 g/l csökkenés)	1.016	1.007-1.025	0.001	1.027	1.016-1.038	<0,001
Anémia jelenléte	2.092	1.458-3.003	<0.001	2.934	1.882-4.574	<0,001
Életkor (1 év növekedés)	1.044	1.027-1.061	<0.001	0.981	0.967-0.997	0.024
Nem (férfi)	1.552	1.052-2.289	0.027	0.928	0.595-1.446	0.740
Diabetes (jelenlét)	3.087	2.063-4.618	<0.001	1.890	1.081-3.306	0.026
eGFR (1ml/min/1,73m ² csökkenés)	1.027	1.016-1.038	<0.001	1.022	1.008-1.035	0,001
Testtömeg Index (1 kg/m ² növekedés)	1.001	0.958-1.046	0.967	0.975	0.923-1.030	0,365
Szérum albumin (1 g/l csökkenés)	1.143	1.092-1.197	<0.001	1.074	1.008-1.145	0,028
Társbetegségek száma (+1 betegség)	1.183	1.065-1.315	0.002	1.084	0.949-1.238	0,234
Transzplantáció előtti dialízis idő (+1 hónap növekedés)	1.008	1.003-1.012	<0.001	1.008	1.003-1.014	0,003
Transzplantáció óta eltelt idő (+1 hónap növekedés)	1.004	1.001-1.008	0.017	1.003	0.998-1.008	0,193
Hypertonia (jelenlét)	1.615	1.054-2.473	0.028	1.402	0.848-2.318	0,188
Szérum CRP (+1 mg/l növekedés)	1.007	1.002-1.012	0.008	1.002	0.991-1.014	0,698

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

A poszt-transzplantációs anémia és a halálozás független kapcsolatának vizsgálatára többváltozós elemzést alkalmaztunk, ahol a többváltozós modellben minden, az egyváltozós modellben a halálozással és/vagy a vese-graft veszteséggel szignifikáns értéket elért változót vizsgáltunk.

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 hemoglobinszintje szintén szignifikáns kapcsolatot mutatott a halálozással, a vér hemoglobinszintjének 1 g/l-rel történő csökkenése a halálozás kockázatának 1,011-szeres növekedésével járt. (p=0,033; 95% CI: 1,001-1,022) (16. táblázat)

16. táblázat: Többváltozós Cox modell; az anémia jelenlétének és a vér hemoglobinszintjének a hatása a halálozásra és a vese-graft veszteségre.

	Halálozás			Vese-graft veszteség		
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
Hb (1 g/l csökkenés)	1.011	1.001-1.022	0.033	1.019	1.006-1.032	0.003
Anémia jelenléte	1.690	1.115-2.560	0.013	2.465	1.485-4.090	<0.001

Korrektcióval a következő társváltozókra: életkor, nem, becsült GFR, szérumszintű albumin, szérumszintű CRP, diabetes mellitus és hypertonia jelenléte, transzplantáció előtti dialízis időtartama, transzplantáció óta eltelt idő, társbetegségek száma

A többváltozós Cox modellben az anémia jelenléte a többi társváltozóra történt korrekció után is a halálzásra 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 halálzásra korrigált vese-graft veszteséggel is szignifikáns kapcsolatot mutatott, értékének 1 g/l-rel történő csökkenése a halálzásra korrigált vese-graft veszteség kockázatának az 1,019-szeres növekedésével járt. ($p = 0,003$, 95% CI: 1,006-1,032)

6. Megbeszélés

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

A fejezetben ismertetett megbeszélés eredeti forrása az I. számú első szerzős közleményem. Jelen vizsgálat célja a vesetranszplantációt megelőző dialízis időtartam és vesetranszplantáció eredményessége, nevezetesen a beteg túlélés és a halálózásra korrigált vese-graft túlélés kapcsolatának a tisztázása volt. A vizsgálat betegpopulációja egy nemzetközi szinten is jól ismert, számos tényezőt elemző keresztmetszeti vizsgálatból, a „TransQoL-HU Study”-ből és ennek a beteg kohorsznak a prospektív követéséből származott. Vizsgálatunkban kimutattuk, hogy a veseátültetést megelőző dialízis kezelés idejének hossza prevalens beteg kohorszban számos társváltozóra történt korrekciót követően a betegek halálózásának és halálózásra korrigált vese-graft veszteségének szignifikáns, független meghatározó tényezője volt.

Minden dialízisen töltött hónap a veseátültetést megelőzően a betegcsoportban a halálózás és a halálózásra korrigált vese-graft veszteség kockázatának 1%-os növekedésével járt öt éves követési idő alatt. Bár az egyes, transzplantációt megelőző dialíziskezelés időtartama szerint képzett betegcsoportok (dialízis idő kevesebb mint 1 év, 1 és 3 év között, több mint 3 év) demográfiai és klinikai jellemzőikben hasonlóak voltak, a csoportok öt év alatti halálózása szignifikánsan különbözött. Eredményeink alapján az 1 egy évnél rövidebb ideig dializált betegek halálózási kockázata csak 50%-a a veseátültetés előtt 3 évnél hosszabban dialízis kezelésben részesülő betegekének. A saját megállapításaink megerősítik Meier-Kriesche korábbi és Goldfarb-Rumyantzev korábbi, regiszter adatok retrospektív elemzése során nyert eredményeit. Ugyan a preemptív veseátültetés túlélésre gyakorolt hatásában a két tanulmány különböző következtetést vont le, a több mint egy évnél hosszabb veseátültetés előtti dialízis kezelési időtartamnak az eredményességet negatívan befolyásoló hatását mindkét tanulmány egyöntetűen igazolta[14, 231].

Lényegében az összes ismert, az irodalomban szereplő tanulmány incidens betegcsoportok adatainak retrospektív elemzésén alapul, amíg a saját vizsgálatunkban prevalens betegcsoport prospektíven gyűjtött túlélési adatait vizsgálatuk, akikre jellemzően a transzplantáció óta eltelt idő mediánja 55 hónap, azaz közel öt év volt. Irodalmi evidencia, hogy a vesetranszplantációt követően az első évben – ezen belül a

poszt-transzplantációs első 3 hónapban különösen - a legmagasabb a betegek halálozása és a vese-graft vesztesége, és ez elsősorban a magas kardiovaszkuláris kockázatú betegek megnövekedett halálozásához köthető[16]. Ebből kiindulva a saját vizsgálatunkban elemzett betegcsoportban a magas kardiovaszkuláris kockázatú betegek elvileg alulreprezentáltak lehetnek egy incidens betegcsoporthoz viszonyítva. Ez a reálisan feltételezett tény méginkább aláhúzza a vesetranszplantáció előtt végzett dialízis kezelés időtartamának a jelentőségét a vesetranszplantáció eredményességét illetően.

A dialízis kezelés hosszának az eredményekre gyakorolt előnytelen hatását számos tényező magyarázhatja, amelyek közül vezető szerep minden bizonnyal a dialízisnek a kardiovaszkuláris megbetegedésre és mortalitásra gyakorolt hatásának jut. A transzplantáció előtt kialakult komorbiditások közül kiemelkedő jelentőségű a kardiovaszkuláris megbetegedés. AzUSRDS adatai alapján a dialízis kezelésben részesülő betegek halál oka 43%-ban kardiovaszkuláris, 7%-ban cerebrovaszkuláris eredetű[164]. A várólistára kerülő betegeknel a 3 éven belül bekövetkező akut miokardiális infarktus kumulatív incidenciája 8,7% és 16,7 % között adódott, és ugyanez a kumulatív incidencia a veseátültetést követően 4,7-11,1% volt[165, 166]. AzUSRDS adatbázis alapján a 1997-2006 közötti első vesével transzplantáltak közül 14169 DWFG eset 30%-a kardiovaszkuláris okból következett be, és így a DWFG-n keresztül a vese-graft veszteségnek is jelentős tényezője[167].

A bal kamra vesetranszplantáció előtt igazolt szisztolés dysfunkciója (LVSD) szintén túlélést befolyásoló tényező, többváltozós elemzés alapján 1,8-szorosára növekedett azoknak a transzplantáltaknak a halálozási kockázata, akiknek a bal kamra ejekciós frakciója 40% alatti volt[168]. A bal kamra szisztolés dysfunkciója összefügg a dialízis kezelés kapcsán gyakori anémiának és a következményes keringési hyperkinézisnek bal kamra hypertrófiát kiváltó hatásával és a hemodialízis kezelése közötti interdialitikus hypervolémiával[164, 330-332]. A dialízis kezelés időtartamával összefügg az atheroszklerózis atípusos progressziója és a kalcium-foszfor anyagcsere zavar fennállásához kapcsolódó vaszkuláris kalcifikáció is[333, 334]. A kalcium-foszfor anyagcsere zavar és a vaszkuláris kalcifikáció hátterében megtalálható FGF23 egyben a bal kamra hypertrófia, az urémiás cardiomyopátia és a szisztolés diszfunkció közös tényezője és nem csak a krónikus vesebetegek, hanem a vesetranszplantáltak

halálózásának is független prediktora[216, 335, 336]. Számos urémiás toxin hozható még okkal összefüggésbe a dializált betegek morbiditásával és halálózásával, amelyekkel a transzplantáció eredményeit érintően nem történt még vizsgálat, azonban reálisan feltételezhető a dialízis időtartamával arányos, a transzplantáció után is érvenyesülő negatív hatásuk[337].

Európai ESRD betegcsoportokon végzett egyes elemzések eltérő eredménnyel zárultak mint azUSRDS adatbázisával végzett klinikai epidemiológiai kutatások és mint a saját eredményeink. Francia transzplantációs adatbázisból 1997 és 2000 között 3464 cadaver veseátültetésben részesült incidens beteg adainak összehasonlítása során nem lehetett igazolni túlélési különbséget a preemptíven transzplantált (9,1%) és dializált (80,9%) betegek között, valamint ez utóbbiakon belül a dialízis időtartamával összefüggésben sem Kaplan-Meier sem egyváltozós Cox szerinti elemzésben. A dialízisen töltött idő többváltozós Cox modellben nem mutatott kapcsolatot a halálózásra korrigált vese-graft túléléssel, mindössze a preemptív transzplantáció járt a halálózásra korrigált vese-graft veszteség kockázatának csökkenésével[235].

Az eltérő eredmények magyarázatául több tényező is felelős lehet. Különböző lehet az egyes országok várólistára helyezési gyakorlata a recipiens alkalmasságának megítélésében, amelynek eredményeként alacsonyabb kardiovaszkuláris kockázatú, társbetegségekkel kevésbé terhelt vesebetegek részesülnek veseátültetésben. Erre utal a tanulmányban a cukorbetegség kirívóan alacsony, mindössze a betegek 3%-át érintő előfordulása. Az elemzésben nem szerepel a hipertonia előfordulása és a társbetegségek előfordulása sem, lényeges transzplantációs faktorok közül pedig a DGF és az akut rejekeció előfordulása sem.

Ugyancsak francia transzplantációs adatbázison alapuló, közelmúltban megjelent tanulmányban 4 centrum 2000 és 2004 között transzplantált 1585 betege követésének a feldolgozása után a preemptív vs. dialízisről történő veseátültetés szerint nem volt szignifikáns különbség a beteg és vese-graft 5 éves túlélésben (Kaplan-Meier analízis) és többváltozós Cox modellben sem a dialízisről történő transzplantáció, sem pedig a dialízis időtartama nem járt a halálózás illetve a halálózásra korrigált vese-graft veszteség megnövekedett kockázatával[236]. Az incidens kohorszban a cukorbetegség prevalenciája 15 % volt, a társbetegségeket és a hipertonia előfordulását nem vizsgálták, a fenntartó immunszuppressziót nem elemezték, viszont eltérően más

országok gyakorlatától, a 4 centrumban a betegek 85%-a részesült a vesetranszplantáció kapcsán indukciós immunterápiában. A betegcsoport Kaplan-Meier szerinti 5 éves kumulatív betegtúlélése 92,9%, vese-graft túlélése 89,% volt, ami kimagaslóan jó túlélési eredmények számít incidens kohorsz esetén, azaz feltételezhetően ebben a környezetben a dialízis idő hatása statisztikai szempontból a követési időtartam alatt nem juthatott érvényre. A nagyon jónak számító túlélési eredmények háttérében álló tényezőket a szerzők nem vizsgálják, azonban az optimális centrum effektus mellett – lényegében egyforma, nagy transzplantációs aktivitású négy egyetemi központ – feltételezhető a francia populáció táplálkozási és életmódbeli sajátosságaiból következő, népegészségügyi statisztikákban is megjelenő alacsonyabb kardiovaszkuláris morbiditás.

Az irodalomban hozzáférhető tanulmányok az immunszuppresszív terápia típusát és szerepét a dialízis időtartam vesetranszplantáció eredményességére gyakorolt hatásának a vizsgálata során nem elemezték, bár ez incidens populáció esetén is potenciális confounderként jelenhet meg. Saját vizsgálatunk során kitértünk az immunszuppresszió szerepére is. A prevalens kohorsz követése során a mikofenolát használata az egyváltozós analízisben nem mutatott kapcsolatot a túlélési eredményekkel, míg ugyanekkor a calcineurin inhibitorok használatának a kerülése a vese-graft elvesztésének a kockázatával szignifikáns kapcsolatban volt. A saját vizsgálatunk erőssége továbbá, hogy az immunszuppresszió hatásán túl további lényeges, a túléléssel összefüggő tényezőket is beemelt a többváltozós modellbe, mint a vér hemoglobin, a szérum albumin és a szérum CRP értéke, a testtömeg index, a hypertonia és a cukorbetegség jelenléte és a társbetegségek száma az ESRD-SI szerint.

Az eredményeink reális értékeléséhez figyelembe kell venni a saját vizsgálataink korlátait is. A társbetegségek hatásának az elemzéséhez az ESRD-SI kiválasztása tetszőleges volt, bár a módszernek az ESRD populáción belüli validitását korábban igazolták, és más, a TransQol-HU Study ugyanezen a betegcsoportján végzett elemzések is alátámasztották[224, 325-328]. Ennek alapján úgy gondoljuk, hogy az ESRD-SI a klinikai állapotról valós képet mutat és az ennek alapján megállapított társbetegségek száma vizsgálatunkban a halálozás erős prediktorának bizonyult. A vizsgálat eredményei egy transzplantációs centrum betegcsoportjának az elemzésén alapulnak, ezért az eredmények általánosításánál a centrumspecifikus tényezőket sem

lehet elhanyagolni. Az akut rejekció jelenlétét az egy és a többváltozós modellben társváltozóként figyelembe vettük, de ennek értékeléséhez hangsúlyozni kell, hogy ez a diagnózis a rejekció kezelésén és nem szövettani megerősítésen alapult. Az ezen alapuló akut rejekció előfordulási gyakorisága a mikofenolát 1997-ben terápiába történt beépítése előtt magasabb volt, mint ezt követően. (50% vs. 39%, $p < 0,001$). A gyakoriság egyébként nem tér el számos más tanulmányban szereplő, a fenti diagnózison alapuló rejekciós gyakoriságtól)[79, 80, 99].

Az eredményeink értékelésénél figyelembe kell venni azt is, hogy több olyan változót nem vizsgáltunk a rendelkezésre álló adatbázis ezeket érintő hiányosságai miatt, mint a mikroalbuminuria és a proteinuria, a dyslipidemia, a dohányzás és a kardiológiai státusz (bal kamra hipertrófia, EKG, stb.).

Különböző kohorszok eredményeinek összehasonlításakor arra is tekintettel kell lenni, hogy a vizsgálók legjobb törekvése mellett is létezhetnek olyan általuk fel nem ismert tényezők, amelyeknek az eredményekre befolyásoló hatása lehet. Ezt a saját eredményeinket érintően sem lehet teljesen kizárni.

Vizsgálatunkban prevalens betegkohorsz prospektív követése során kimutattuk, hogy a veseátültetést megelőző dialízis kezelés időtartamának a hosszúsága összefügg a vesetranszplantált betegek halálozásának a kockázatával és a vese-graft elvesztésének kockázatával. Eredményeink alapján felvethető, hogy a hazai ESRD populáción belül azok a betegek, akiknél hosszantartó dialízist követően történik a veseátültetés, szignifikánsan rosszabb túlélésre és ettől függetlenül rövidebb ideig tartó vese-graft működésre számíthatnak a jelenleg leghatékonyabbnak tartott calcineurin-inhibitor és mikofenolát immunszuppresszió alkalmazása mellett is.

Eredményeink megerősítik, hogy a vesetranszplantáció eredményességének javításához a transzplantációt megelőző dialízis kezelés idejének lehetőség szerinti mérséklése is hozzájárulhat, ami aláhúzza egyben, hogy az eredményesség javulását szolgálja mind a donorszám növelése, mind pedig a betegek időben történő várólistára helyezése.

6.2. A transzplantált vese és a betegek túlélésének kapcsolata a vese-graft funkcióval

A fejezetben ismertetett megbeszélés eredeti forrása az II. számú első szerzős közleményem. Jelen vizsgálat célja a transzplantált vese funkciójának és a vesetranszplantáció eredményessége, nevezetesen a beteg túlélés és a halálózásra korrigált vese-graft túlélés kapcsolatának a tisztázása volt. A vizsgálat betegpopulációja egy centrum, a Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinika gondozott vesetranszplantált betegeinek egy számos tényezőt elemző keresztmetszeti vizsgálatból, a „TransQoL-HU Study”-ből és ennek a beteg kohorsznak a prospektív követéséből származott.

Vizsgálatunkban kimutattuk, hogy a transzplantált vese funkciója prevalens beteg kohorszban a vesetranszplantált betegek halálózásának és halálózásra korrigált vese-graft veszteségének szignifikáns, független meghatározó tényezője volt. Többváltozós modellben, számos társváltozóra történt korrekció után a CKD4-5 csoportba tartozó betegek 5 év alatti halálózásának a kockázata 2,7-szerese volt a CKD1-2 csoportba tartozó betegekének. Ugyanebben a modellben a CKD4-5 csoportba tartozó betegek halálózásra korrigált kockázata a transzplantált vese elvesztésére közel 4-szerese volt a CKD1-2 csoportba tartozó betegekéhez viszonyítva. A becsült GFR minden 10 ml-rel történő csökkenése 5 év alatt 27%-kal növelte a halálózás kockázatát és 34%-kal a transzplantált vese elvesztésének és a dialízisre visszakerülésnek a kockázatát.

Az eredményeinket az irodalomból elsősorban Fellström hasonló prevalens vesetranszplantált kohorsz klinikai vizsgálatban történt követéséből származó eredményeivel lehet összevetni. Az ALERT vizsgálat hasonló számú, csak cyclosporin bázis terápián lévő betegének a követése során a bevonáskor mért 200 µmol/l feletti kreatinin érték az összesen nyolc és fél év megfigyelési idő alatt a halálózás és ezen belül a kardiovaszkuláris halálózás kockázatával szignifikáns kapcsolatot mutatott, továbbá szignifikáns kapcsolatot mutatott a halálózásra korrigált vese-graft veszteséggel is[257, 258].

Az Egyesült Királyságon belül mikroemulziós cyclosporin, kortikoszteroid és 2/3-ukban még azathioprine terápiában részesülő veseátültetett betegek 64 központban zajló, obszervációs vizsgálatában, a LOTESS vizsgálatban 3859 prevalens beteg

átlagosan 4 éves követése alapján a bevonáskor rögzített eGFR a követési idő alatt töbváltozós modellben csak a halálózással mutatott szignifikáns kapcsolatot, a halálózásra korrigált vese-graft túléléssel nem, míg az anémia ez utóbbival mutatott kapcsolatot és a halálózással nem. Ezek az eredmények egyrészt összefügghetnek azzal, hogy saját vizsgálatunkhoz viszonyítva a LOTESS vizsgálatban lényegesen több, közel kétszer annyi beteg, az összes beteg 24,4%-a tartozott a CKD4-5 stádiumba és hogy az anémia kritériumrendszere és analízise teljesen eltért a nemzetközileg elfogadottól [262].

A vesefunkció NKF-K/DOQI CKD stádium beosztásának és a becsült GFR képlet alkalmazásának a bevezetése előtt két nagy nemzeti adatbázisban – az UNOS/OPTN és azUSRDS – szereplő, túlnyomó többségében CNI-azathioprin terápiát kapó vesetranszplantáltak első év végi szérumban kreatinin értéke szignifikáns kapcsolatot mutatott a halálózás és a halálózásra korrigált vese-graft túléléssel. A későbbi, egy-egy centrum hasonlóan incidens betegkohorszáinak a követése során nem születtek konzisztens eredmények. De Mattos 2006-ban közölt tanulmányában a 3. hónap végén mért szérumban kreatinin érték nem mutatott kapcsolatot az összhálózással és a kardiovaszkuláris halálózással[260]. Egy, az Irish Renal Transplant Registry-ben szereplő, 1110 betegből álló incidens kohorsz retrospektív analízise során az első év végén mért 229 $\mu\text{mol/l}$ feletti szérumban kreatinin érték és a $27 \text{ ml/perc}/1,73\text{m}^2$ alatti eGFR érték mutatott szignifikáns kapcsolatot a halálózásra korrigált vese-graft veszteséggel[261]. Ebben a tanulmányban az immunszuppresszió hatását valamint a vesefunkció és halálózás kapcsolatát nem vizsgálták.

AzUSRDS adatbázisának retrospektív analízise során Gill kimutatta, hogy a primer veseátültetést követően alacsonyabb az éves eGFR csökkenése a tacrolimus terápián lévőknek a cyclosporin terápián lévőkhez, a CNI-t nem kapóknak a CNI-t kapókhöz és az MMF terápián lévőknek az azathioprin terápián lévőkhez viszonyítva: az eredmények extrapolálása alapján az alacsonyabb éves GFR csökkenés rátához jobb vese-graft túlélés lenne várható[264].

A „Spanish Late Allograft Dysfunction Study”-ban szereplő 4682 incidens, 2005-ig követetett beteg adatainak retrospektív analízise során cyclosporin immunszuppresszió mutatta a legerősebb kapcsolatot a GFR csökkenéssel[265]. A transzplantáció utáni első év végén mért szérumban kreatinin érték erős összefüggést

mutatott a halálózással, míg az első év végén alkalmazott MMF terápia a halálózás esélyének a csökkenésével járt [266].

A saját vizsgálatunk eredményei a bevont lényeges változóknak köszönhetően hozzájárulnak a transzplantált vese funkciójának, nevezetesen az eGFR-nek és a CKD stádiumnak a veseátültetett betegek halálózására és a vese-graft veszteségre gyakorolt hatásának tisztázásához. Saját vizsgálatunk erőssége, hogy fenti vizsgálatokhoz viszonyítva több, a veseátültetés eredményességét meghatározó további lényeges tényezőt is vizsgáltunk, mint az immunszuppresszió, a cukorbetegsége és hypertonián kívül a komorbiditás hatása és a gyulladás-malnutriciót jellemző két paraméter, a szérum CRP és albumin továbbá az anémia. Elemzésünk alapján, a transzplantációs regiszterek incidens betegeinek analíziseinek eredményétől különbözően, a prevalens kohorsz követése során a mikofenolát használata nem jelentett előnyt sem a halálózás, sem pedig a vese-graft elvesztésének kockázatát illetően. A CNI-mentes terápia egyváltozós elemzésben szignifikáns összefüggést mutatott a halálózásra korrigált vese-graft veszteséggel, míg a halálózással nem mutatott kapcsolatot.

A saját közlemény elfogadását követően jelent meg két nagyobb tanulmány a transzplantált vese funkciója és a halálózás valamint a halálózásra korrigált vese-graft veszteség kapcsolatáról. Schnitzler azUSRDS és a Medicare összekapcsolt adatbázisában szereplő 1995 és 2003 között első vesetranszplantációban részesített 38015 beteg 7 éves követése során megállapította, hogy eGFR az első év végén többváltozós modellben mind az 1. és 3. év, mind ezt követően a 4. és 7. év között a halálózás és a halálózásra korrigált vese-graft túlélés kockázatának a független prediktora volt, és ez a hatás a CKD3b stádium, azaz 45 ml/perc/1,73m² eGFR értéktől kezdődően érvényesült[338].

Hasonló eredményt közölt a közelmúltban Kasiske egy több centrum regiszterére épülő adatbázis-konzorcium, a Patients Outcomes in Renal Transplantation (PORT) vizsgálói részéről. A 12 centrum 13671 vesetranszplantált betegének a 10 éves követése során retrospektív, Cox szerinti többváltozós analízis alapján a vese-graft halálózásra korrigált elvesztésének a kockázata már a CKD3/a stádiumtól, azaz a 45-59ml/perc/1,73m² GFR tartománytól összefüggést mutat, a halálózás kockázata azonban még a CKD3b stádiumban sem magasabb, saját eredményeinkhez hasonlóan a halálózás csak a CKD4 stádiumtól mutat szignifikáns kapcsolatot a vese-graft

funkcióval[339]. A saját közlemény elfogadását követően megjelent, a GFR és az eredményesség kapcsolatát vizsgáló két tanulmány egyike sem vizsgálta az immunszuppresszió hatását, így ennek bevonása a saját elemzésbe továbbra is saját anyagunk egyik erőssége.

A transzplantált vese-graft funkciója, a GFR és a halálozás kapcsolatában sok patomechanizmus játszhat szerepet, amelyek nagy többsége valószínűleg azonos a krónikus vesebetegségnek elsősorban a kardiovaszkuláris halálozás kockázatát növelő hatásához. A GFR-rel összefüggő pontos patomechanizmus ismeretlenségére utal az a tény is, hogy szemben a CKD populációval, a transzplantált vese beszűkült működése túlnyomórészt nem a szisztémás atherosclerosis, hipertonia és esetleges diabetes mellitus következménye.

A tradicionális szisztémás tényezőktől való függetlenségre utalhat a vesetranszplantáltak CKD-hez kötött GFR csökkenési dinamikája, amint arra Kukla tanulmánya is utal. Egy centrum veseátültetett (n=431) és krónikus vesebetegeinek (n=601) a 10 éves követése alatt a CKD stádium változása 4 eset/100 beteg-életév volt a transzplantáltak és 12 eset/100 beteg-életév volt a krónikus vesebetegek körében (p<0,0001). A vizsgálat során a GFR csökkenés alapján számított vesetúlélési fél-életidő 6,0 év volt a krónikus vesebetegekben míg 9,6 év a vesetranszplantáltakban (p<0,0001, HR=3,1, 95% CI: 2,5-37)[340] A GFR önálló, a recipiens addig elért kardiovaszkuláris állapotától független hatását támasztja alá ellentétes irányból Meier-Kriesche-nek az USRDS adatbázisán végzett elemzése, amelyben megállapítható volt, hogy a dialízishez viszonyítva a sikeres transzplantációt követően a betegek kardiovaszkuláris halálozása töredékére csökken[16].

A GFR csökkenésével párhuzamosan egyre nagyobb mértékű Ca-P anyagcsere-zavar mediátorai közül a FG23 emelkedett szintje egy vizsgálatban vesetranszplantált betegekben szignifikáns kapcsolatot mutatott a halálozással[216].

A krónikus vesebetegségben CKD4 stádiumtól jellemző renális anémia szignifikáns kapcsolata igazolható a halálozással mind a krónikus vesebetegek, mind pedig vesetranszplantáltak körében – ez utóbbit illetően a disszertáció ezt érintő fejezetére utalok. A saját többváltozós modellünkben a GFR és a halálozás kapcsolata szignifikáns maradt az anémiára történő korrekciót követően is, utalva más járulékos patomechanizmusok szerepére. Az anémia az indukált keringési változásokok és a bal

kamra hypertrófián keresztül ok-okozati kapcsolatban is állhat a halálozással, de legalább ennyire lényeges a „surrogate marker” szerepe, elsősorban a malnutríciós-inflammációs komplex syndroma, a MICS fennállását illetően.

A krónikus vesebetegségben és ezen belül a dializált populációban a MICS, illetve a protein-energia veszteség (PEW) fennállása a halálozás erős önálló prediktora[159]. A TransQol-HU vizsgálatban a MICS és a halálozás kapcsolatára utalhat, hogy a szérumban albumin 1 g/l-rel történő csökkenése és a szérumban CRP 1 mg/l-rel történő növekedése egyváltozós elemzésben szignifikáns kapcsolatot mutatott a halálozással. A MICS fennállást jól követi az erre a célra létrehozott CKD specifikus pontrendszer, a Malnutrition-Inflammation Score (MIS), amelynek a prediktabilitása hemodializált populációban a halálozásra azonos volt a szérumban IL-6 értékével és valamivel jobbnak bizonyult, mint a CRP érték[218]. A MIS pontrendszer a MICS jellemzésére jól használható vesetranszplantáltakban is, és a Malnutrition-Inflammation in Transplant-Hungary (MINIT-HU) vizsgálatban résztvevő 993 prevalens veseátültetett beteg prospektív követése során többváltozós elemzésben a MIS emelkedett pontértéke az összhála és a halálozásra korrigált vese-graft veszteség kockázatának a növekedésével járt[220, 221]. A MICS és az anémia kapcsolatát a következő fejezetben részletezem.

Saját vizsgálatunk korlátait is figyelembe kell venni az eredményeink megfelelő, reális értékeléséhez. Erre az elemzésre is vonatkozik, hogy a társbetegségek hatásának az elemzéséhez az ESRD-SI kiválasztása tetszőleges volt, bár a módszernek az ESRD populáción belüli validitását korábban igazolták, és más, a TransQol-HU Study ugyanezen a betegcsoportján végzett elemzések is alátámasztották[224, 325-328]. Mindenesre teljes mértékben nem tudjuk kizárni, hogy az alacsonyabb GFR-rel rendelkező betegcsoportnak – CKD4-5 – nem lehettek más meghatározó, figyelembe nem vett, jó GFR érték mellett ki nem alakuló betegségei. A vizsgálat eredményei egy transzplantációs centrum betegcsoportjának az elemzésén alapulnak, ezért az eredmények általánosításánál tekintettel kell lenni a centrumspecifikus tényezőkre.

Ebben az elemzésben is társváltozóként figyelembe vettük az egy és a többváltozós modellben az akut rejeckió jelenlétét, de ennek értékeléséhez itt is hangsúlyozni kell, hogy ez a diagnózis a rejeckió kezelésén és nem szövettani megerősítésen alapult. Az ezen alapuló akut rejeckió előfordulási gyakorisága a

mikofenolát 1997-ben terápiába történt beépítése előtt magasabb volt, mint ezt követően. (50% vs. 39%, $p < 0,001$). A gyakoriság egyébként nem tért el számos más tanulmányban szereplő, a fenti diagnózison alapuló rejekciós gyakoriságtól [79, 80, 99]. Vizsgálati eredményeink összehasonlíthatóságát nem befolyásolja a DGF gyakorisága, ez hasonló volt az irodalomban közöltekhez [341].

Az eredményeink értékelésénél figyelembe kell venni azt is, hogy a rendelkezésre álló adatbázis ezeket érintő hiányosságai miatt több olyan a krónikus vesebetegek esetén a halálózásra hatással lévő változót nem vizsgáltunk, mint a mikroalbuminuria és a proteinuria, a dyslipidemia, a dohányzás és a kardiológiai státusz (bal kamra hipertrófia, EKG, stb.). Ezek egy része - mikroalbuminuria és proteinuria - egyúttal a halálózásra korrigált vese-graft túléléssel is kapcsolatot mutat [208, 209]. A betegcsoport követése során nem számoltunk ismételt eGFR értékkel, a GFR és a vese-graft túlélés kapcsolatában evidenciának vettük, hogy az alacsony GFR érték és a későbbi dialízisre visszakerülés egy azonos folyamat, a CKD progressziójának a természetes része. Az elemzés a GFR 186-MDRD4 képlet szerinti becslésén alapul, így azok a tényezők, amelyek a képlet használatának a korlátait jelenthetik, az eredményekre befolyásoló hatással lehetnek. A képlet mért változója a szérum kreatinin érték, amelynek az eredményét potenciálisan befolyásoló szisztematikus tényezőkön belül a testtömeg indexen túl mint az izomtömeg megjelenítőit, adatok hiányában nem tudtunk figyelembe venni.

A saját eredményeinket érintően sem lehet teljesen kizárni, hogy a vizsgálók legjobb törekvése mellett is létezhetnek olyan általuk fel nem ismert tényezők, amelyeknek az eredményekre befolyásoló hatása lehet

Vizsgálatunkban prevalens betegkohorsz prospektív követése során kimutattuk, hogy a jelenleg leghatékonyabbnak tartott calcineurin-inhibitor és mikofenolát immunszuppresszív kombináció alkalmazása mellett is a transzplantált vese funkciója a vesetranszplantált betegek halálózásának, továbbá a halálózásra korrigált vese-graft veszteségnek az önálló, szignifikáns kockázati tényezője. Eredményeink megerősítik, hogy a vesetranszplantáció eredményességének javulásához lényeges a lehetőség szerinti legjobb GFR elérésére törekvés és annak hosszútávú fenntartása.

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

A fejezetben ismertetett megbeszélés eredeti forrása a III. számú, Dr. Molnár Miklós Zsolt első szerzővel tásszerzős közlemény. Jelen vizsgálat célja a vesetranszplantált betegek anémiája, a poszt-transzplantációs anémia és a vesetranszplantáció eredményessége, nevezetesen a beteg túlélés és a halálózásra korrigált vese-graft túlélés kapcsolatának a tisztázása volt. A vizsgálat betegpopulációja az előző két vizsgálattal azonos, a Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinika gondozott vesetranszplantált betegeinek egy számos tényezőt elemző keresztmetszeti vizsgálatból, a „TransQoL-HU Study”-ből és ennek a beteg kohorsznak a prospektív követéséből származott.

Vizsgálatunkban kimutattuk, hogy a vesetranszplantált betegek AST kritériumok szerinti anémiája prevalens beteg kohorszban a vesetranszplantált betegek halálózásának és halálózásra korrigált vese-graft veszteségének szignifikáns, független meghatározó tényezőjének bizonyult. Többváltozós modellben, számos társváltozóra történt korrekció után az anémia jelenléte a közel 4 éves követési idő alatt a halálózás 1,67-szeres kockázatával járt a nem anémiás betegcsoporthoz viszonyítva. Ugyanebben a modellben az anémiás betegek halálózásra korrigált kockázata a transzplantált vese elvesztésére 2,46-szorosa volt a nem anémiás betegekéhez viszonyítva. A társváltozókra történt korrekció után is a vér hemoglobinszint csökkenése a halálózásra korrigált vese-graft veszteség kockázatának 1,9 % -kal való növekedésével járt. Egyváltozós modellben a vér hemoglobinszint értéke szignifikáns kapcsolatot mutatott a mortalitással a 46 hónapos követés során és ez a kapcsolat többváltozós modellben is szignifikáns maradt.

Ez az eredmény megerősíti Heinze és mtsai az ACEI/ARB terápia eredményességének retrospektív analízise során találtakat[193]. Korábbi és későbbi elemzések eredményét egyértelműen befolyásolta, ha nem az AST(WHO) anémia kritériumokat használták. Valószínű erre vezethető vissza, hogy Winkelmayr és mtsai nem találtak szignifikáns kapcsolatot az anémia és a halálózás között, a mesterségesen 100 g/l -nél meghúzott határa az anémiának relatíve alacsony esetszámmal és statisztikai gyengeséggel társult[323]. A saját anyagunkat követően jelent meg Moore és mtsai elemzése a PTA, a halálózás és a vese-graft veszteség kapcsolatáról. Az Egyesült

Királyságon belül mikroemulziós cyclosporin, kortikoszteroid és 2/3-ukban még azathioprine terápiában részesülő veseátültetett betegek 64 központban zajló, obszervációs vizsgálatában, a LOTESS vizsgálatban 3859 prevalens beteg átlagosan 4 éves követése alapján a bevonáskor észlelt anémia csak a halálózásra korrigált vese-graft veszteséggel mutatott szignifikáns összefüggést, a halálózással nem. Ezek az eredmények részben összefügghetnek azzal, hogy saját vizsgálatunkhoz viszonyítva a LOTESS vizsgálatban lényegesen több, közel kétszer annyi beteg, az összes beteg 24,4%-a tartozott a CKD4-5 stádiumba és hogy az anémia kritériumrendszere és analízise (Hb tartományok 20,0 g/literenként 80 g/l-től 120 g/l felettig) teljesen eltért a nemzetközileg elfogadottól [262]

A saját közlemény megjelenését követően retrospektív analízis során incidens betegkohorszokon is igazolták az anémia és a beteg és vese-graft túlélés kapcsolatát. Chhabra és mtsai egy centrumban 1992 és 2003 között transzplantált 1023 beteg adata alapján a vesetranszplantációt követő 3. hónap végén észlelt súlyos anémia (Hb <110 g/l) és az eredményesség összefüggéseit vizsgálva megállapította, hogy a 4 év medián követési idő alatt a súlyos anémia többváltozós modellben az összhalálozás és az összes vese-graft veszteség kockázati tényezőjének bizonyult[342]. Kamar és Rostaing 1999 és 2003 között CNI-MMF immunszuppresszióval 1 éven túl kezelt 339 vesetranszplantált beteg követése alapján megállapította, hogy az első év végén az AST kritériumok szerint észlelt anémia az átlagosan 69 hónap követési idő alatt a halálozás és a vese-graft elvesztésének szignifikáns kockázatával járt a nem anémiás csoporthoz viszonyítva[343].

Szemben a vesetranszplantált betegekkel, a krónikus vesebetegekben a renális anémia és a halálozás kapcsolata viszonylag régóta ismert. A renális anémia szoros kapcsolatot mutat a bal kamra hipertrófia és a szisztolés dysfunkció kialakulásával, amit Levin és mtsai már a 90-es években igazoltak[280]. Későbbi vizsgálatok megerősítették, hogy a renális anaémia szoros összefüggésben áll a dialízist megelőző krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek kardiovaszkuláris morbiditásával és mortalitásával[281, 282]. Ez a tény támogatja alá, hogy pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegek halálozása magasabb volt, ha egyúttal krónikus vesebetegségük volt renális anémiával, azaz, Silverberg után ún. kardio-renális anémia szindrómában szenvedtek[283, 284]. A kezdeti eredményeket később a közel 60000 beteget bevonó

ANCHOR (Anemia in Chronic Heart Failure: Outcomes and Resource Utilization Study) vizsgálatban is megerősítették, a 130 g/l alatti Hb érték és a CKD3 stádium a bal kamra szisztolés funkciójától függetlenül a halálozás és a hospitalizáció erős, független prediktorának bizonyult. Közel egyidőben jelent meg Az ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) vizsgálat eredménye, amelyben közel 15000 beteg 12 éves követése során az anémia jelenléte is a CKD3 stádium mellett a kardiovaszkuláris halálozás és az összhálaózás független prediktora volt[247]. Vesetranszplantált betegekben a kardio-renális anémia szindrómát elemző tanulmány még nem ismert.

Több a PTA-t vizsgáló tanulmány alapján felmerült, hogy az anémia nem csak a kardiovaszkuláris patomechanizmushoz kötődve játszhat szerepet a betegek mortalitásában, hanem egyúttal ún „surrogate marker”-e olyan háttérben fennálló krónikus gyulladással állapotoknak, amelyek szintén halálozáshoz vezethetnek[31, 323, 344]. Minden bizonnyal csak megálló ezen az úton és nem végállomás a PTA háttérében a dializált és nem dializált krónikus vesebetegekhez hasonlóan a MICS és PEW szindróma lehetősége. A Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinika nephrológiai ambulanciáján gondozott vesetranszplantáltak bevonásával történt MINIT-HU vizsgálat során Molnár és mtsai igazolták a MICS és PEW fennállását jól jelző MIS pontrendszer és laboratóriumi paraméterek bevonásával, hogy a MICS és PEW CKD3 stádiumtól szoros kapcsolatot mutat a PTA-val, továbbá hogy a vesetranszplantált betegek halálozásának önálló prediktora[220, 221, 345]. Más megközelítésből ugyanezre a kórállapotra/folyamatra utal a vesetranszplantáltak anémiájának korrekciójára adott ESA terápia során tapasztalt ESA rezisztencia.

Az Austrian Dialysis and Transplant Registry adatbázisban szereplő, 1992 és 2004 között transzplantált 1794 beteg Kaplan-Meier szerinti analízise során szignifikánsan rosszabb volt az ESA kezelésben részesülő betegek túlélése és többváltozós modellben a 140 g/l feletti HB érték ESA kezelés esetén a halálozás megnövekedett kockázatával járt[346]. Kérdésként merülhetett fel, hogy ez esetben a mortalitás Az ESA-val közvetlenül összefügg, vagy a halálozás a magas ESA dózist igénylő állapot, és ezért fennálló ESA rezisztencia következménye. Az ARES (Anemia and Renal Transplantation in Spain) vizsgálat során a heti EPO dózis/vér hemoglobinnal hánnyadossal jellemzett ESA rezisztencia incidens kohorszban 3 éves követési idő alatt a mortalitás és a vese-graft veszteség független meghatározó tényezője volt[347].

További vizsgálatok alátámasztották, hogy az EPO rezisztenciát fenntartó állapot nem csak a terápiás EPO-ra vonatkozik, hanem az endogén EPO-ra is olyan vesetranszplantáltakban akik ferritin szintje normális és nem részesülnek ESA terápiában[348]. A MINIT-HU vizsgálat során 39 hónapos követési idő alatt Molnár és mtsai megerősítették, hogy a szérumban EPO szint és a szérumban EPO szint/vér hemoglobinnal hányados vesetranszplantált betegekben az összhalálozás független prediktora[349]. Az EPO rezisztencia és az azt fenntartó állapot halálozásban játszott szerepét erősíti meg indirekt módon a francia multicentrikus CAPRIT (Correction of Postkidney Transplant Anemia Reduces Progression of Allograft Nephropathy) PRCT eredménye. A vizsgálatban PTA miatt epoetin-beta kezelésben részesülő betegek egyik csoportjának célértéke – a CHOIR és CREATE vizsgálatok eredményének fényében váratlan - 130-150 g/l Hb érték volt, a másik csoport célértéke 105-115 g/l Hb érték volt. Két éves követési idő alatt az egyébként demográfiai és klinikai paramétereikben hasonló betegcsoportok közül a vese-graft túlélés szignifikánsan jobb volt a magas célértékű csoportban amíg halálozásban és kardiovaszkuláris eseményekben nem volt különbség a két csoport között[350].

Az irodalomban a tanulmányunk igazolta először, hogy vesetranszplantációt követően a PTA fennállása prevalens vesetranszplantált betegcsoport halálozásának és halálozásra korrigált vese-graft veszteségének független és önálló meghatározó tényezője. Tanulmányunk további erőssége a prospektív követés, továbbá, hogy számos az eredményeket potenciálisan befolyásoló lényeges klinikai változót figyelembe vett, mint a cukorbetegség és a hipertónia jelenléte, a transzplantációt megelőző dialízis kezelés időtartama, az immunszuppresszió és az ACEI/ARB terápia valamint a szérumban albumin, CRP és a vasanyagcsere és a TSAT értéke.

Az eredményeink reális értékeléséhez a saját vizsgálataink korlátait is figyelembe kell venni. Ebben az analízisben a társbetegségek hatásának az elemzéséhez nem vontunk be valid eszközt, mint az a későbbiekben a dialízis időtartam és a GFR eredményekre gyakorolt hatásának a vizsgálata során az ESRD-SI bevonásával már megtörtént.

Az elemzés további korlátja, hogy ekkor több, vesetranszplantáció specifikus adat még nem állt teljeskörűen rendelkezésre, így az elemzésben nem tudtuk vizsgálni a PRA, a HLA-MM, a DGF és az akut rejeckció előfordulásának a hatását. Az

eredményeink értékelésénél figyelembe kell venni azt is, hogy az adatbázis ezeket érintő hiányosságai miatt több olyan a krónikus vesebetegek esetén a halálozásra hatással lévő változót nem vizsgáltunk, mint a mikroalbuminuria és a proteinuria, a dyslipidemia, a dohányzás és a kardiológiai státusz (bal kamra hipertrófia, EKG, stb.). Ezek egy része ismert - mikroalbuminuria és proteinuria - egyúttal a halálozásra korrigált vese-graft túléléssel is kapcsolatot mutat[208, 209].

A vizsgálat eredményei egy transzplantációs centrum betegcsoportjának az elemzésén alapulnak, ezért az eredmények általánosításánál tekintettel kell lenni a centrunspezifikus tényezőkre. Erre a vizsgálatra is vonatkozik, hogy különböző kohorszok eredményeinek összehasonlításakor tekintettel kell lenni arra, hogy a vizsgálók legjobb törekvése mellett is létezhetnek olyan általuk fel nem ismert tényezők, amelyeknek az eredményekre befolyásoló hatása lehet. Ezt a saját eredményeinket érintően sem lehet teljesen kizárni.

Vizsgálatunkban prevalens betegkohorsz prospektív követése során kimutattuk, hogy a veseátültetést követően fennálló anémia összefügg a vesetranszplantált betegek halálozásának a kockázatával és a vese-graft elvesztésének kockázatával. Eredményeink egyrészt felhívják a figyelmet arra, hogy a poszt-transzplantációs anémia korrekciója ESA terápia alkalmazásával lehetőséget nyújthat a betegek és a vese-graft hosszútávú túlélési eredményeinek javítására, másrészt pedig az újabb vizsgálati eredményeket is ideszámítva, további diagnosztikus teendőkre ösztönző tényező a háttérben álló kórfolyamatok tisztázása, és az ezek következtében kialakuló kedvezőtlen események megelőzése céljából.

7. A kutatásokból levont következtetések, új eredmények összegzése

Az értekezésben a vesetranszplantáció eredményességét kifejező két legfontosabb tényező, a veseátültetést követő beteg túlélésnek és a vese-graft túlélésnek a veseátültetést megelőző dialízis idő hosszával, a transzplantált vese funkciójával és a poszt-transzplantációs anémiával lehetséges kapcsolatát elemeztem. A hipotéziseim vizsgálatára mindhárom témakörben a „Transplantation and Quality of Life - Hungary Study, - TransQoL-HU Study” prevalens vesetranszplantált kohorszának a prospektív követése adott lehetőséget.

A hipotézisemnek megfelelően igazolni lehetett, hogy a transzplantációt megelőző dialízis program időtartamának a hatása hosszú távon befolyásolhatja a vesetranszplantáció eredményességét. 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 az 1 egy évnél rövidebb ideig dializált betegek öt éven belüli halálozásának kockázata csak 50%-a a veseátültetés előtt 3 évnél hosszabban dialízis kezelésben részesített betegekének.

A vizsgálataim során kapott eredmények alátámasztották azt a hipotézisemet, hogy a transzplantált vese funkciója pozitív összefüggést mutat a vesetranszplantált betegek hosszútávú túlélési esélyével továbbá a vese-graft halálozásra korrigált veszteségének gyakoriságával. Kimutattam, hogy a transzplantált vese funkciója prevalens beteg kohorszban a vesetranszplantált betegek halálozásának és halálozásra korrigált vese-graft veszteségének szignifikáns, független meghatározó tényezője. 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. A CKD4-5 csoportba tartozó betegek halálozásra korrigált vese-graft veszteségének kockázata közel 4-szerese volt a CKD1-2 csoportba

tartozó betegekének. A transzplantált vese funkciójának jelentőségét másképpen hangsúlyozva, a becsült GFR minden 10 ml-rel történő csökkenése 5 év alatt 27%-kal növelte a halálozás kockázatát és 34%-kal a transzplantált vese elvesztésének és a dialízisre visszakerülésnek a kockázatát.

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 követésének során nem volt igazolható. Az immunszuppresszión belül azonban a calcineurin inhibitorok használatának a kerülése a vese-graft elvesztésének a kockázatával szignifikáns kapcsolatban volt.

A vesetranszplantált betegek renális anémiáját illetően feltételeztem, hogy előnytelenül befolyásolja a vesetranszplantáció eredményességét. A hipotéziseket a vizsgálatunkban sikerült megerősíteni és kimutattuk, hogy a poszt-transzplantációs anémia a vesetranszplantált betegek halálozásának és halálozásra korrigált vese-graft vesztésének szignifikáns, független meghatározó tényezője. Az anémia 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 poszt-transzplantációs anémia előnytelenül befolyásolja a veseátültetés eredményességét.

A vizsgálatunkban nem találtunk kapcsolatot az anémia és az alkalmazott immunszuppresszív kezelés, továbbá az ACEI és ARB használat között. A nemzetközi szakirodalomban megjelent közleményekben a vesetranszplantált betegeknek jóval kisebb hányada részesül ESA kezelésben, mint ahogyan ez az azonos vesefunkciójú CKD betegpopulációra jellemző. Ez elmondható a saját beteganyagunkról is: az anémiás betegeknek itt is csak alacsony hányada részesült ESA – ebben a betegkohorszban epoetin-beta – kezelésben. A későbbi eredmények fényében elmondható, hogy a poszt-transzplantációs anémia jelentőségét igazoló vizsgálatunk

aláhúzza egyrészt az anémia korrekciójának fontosságát, másrészt felhívja a figyelmet az anémia háttérben álló patofiziológiás állapot tisztázásának a jelentőségére.

Összefoglalva, vizsgálataink során olyan módosítható klinikai tényezők hatását elemeztük amelyek jelentősége, hogy a veseátültetés eredményességét meghatározó tényezők közé tartoznak. 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.

8. Összefoglalás

A vesetranszplantáció hosszú távú eredményességét számos tényező befolyásolhatja. Kutatásaim során ezek közül a transzplantációt megelőző dialízis kezelés időtartamának, a transzplantált vese funkciójának és a transzplantációt követően fennálló anémiának a kapcsolatát vizsgáltam a transzplantált vese és a veseátültetett betegek túlélésével.

Nagy betegszámú prevalens veseátültetett beteg kohorsz 5 éves prospektív követése során a veseátültetést megelőző dialízis kezelés időtartama, számos lényeges társváltozót figyelembe vevő többváltozós modellben a betegek halálzásának és halálzásra korrigált vese-graft veszteségének szignifikáns, független meghatározó tényezője volt. Eredményeim alapján az egy évnél rövidebb ideig dializált betegek 5 éven belüli halálzásási kockázata csak 50%-a a veseátültetés előtt 3 évnél hosszabban dialízis kezelésben részesített betegekének.

Vizsgálataim alapján a transzplantált vese funkciója ebben a beteg kohorszban a vesetranszplantált betegek halálzásának és halálzásra korrigált vese-graft veszteségének szignifikáns, független meghatározó tényezőjének bizonyult. Az eredményekkel a mikofenolát terápia nem mutatott kapcsolatot.

Prevalens vesetranszplantált betegek követése során kimutattam, hogy többváltozós modellben a poszt-transzplantációs anémia a vesetranszplantált betegek halálzásának és halálzásra korrigált vese-graft veszteségének szignifikáns, független meghatározó tényezője.

9. Summary

Several factors are known or suspected to influence long-term results after kidney transplantation. In this work I analyzed the association between pre-transplant dialysis duration, kidney graft function and post-transplant anemia versus long-term renal allograft and patient survival.

In a prospective observational study of a large prevalent cohort of kidney transplant recipients longer duration of dialysis prior to kidney transplantation was associated with worse outcome (such as survival and death censored graft loss). This association was independent of several other important co-variables in a multivariate analysis. Our results showed that compared to three or more years of pre-transplant dialysis duration, less than one year on maintenance dialysis treatment prior to transplant was associated with substantially (50%) lower mortality risk after transplantation.

In our study we demonstrated that in a large cohort of patients among whom MMF use was very prevalent, eGFR has been independently and significantly associated with mortality and graft failure in kidney transplant recipients even after extensively controlling for important clinical covariables.

Renal anemia is a risk factor for cardiovascular events and for mortality in non-transplanted CKD and also in dialyzed patients but post-transplant anemia is an underrecognised and undertreated problem. We demonstrated in a multivariate analysis that the presence of anemia was negatively associated with survival and graft failure in kidney transplant recipients.

10. Irodalomjegyzék

1. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, Held PJ, Port FK. *Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant.* N Engl J Med, 1999. **341**(23): p. 1725-30.
2. Oniscu GC, Brown H, Forsythe JL. *Impact of cadaveric renal transplantation on survival in patients listed for transplantation.* J Am Soc Nephrol, 2005. **16**(6): p. 1859-65.
3. Rao PS, Merion RM, Ashby VB, Port FK, Wolfe RA, Kayler LK. *Renal transplantation in elderly patients older than 70 years of age: results from the Scientific Registry of Transplant Recipients.* Transplantation, 2007. **83**(8): p. 1069-74.
4. Heldal K, Hartmann A, Grootendorst DC, de Jager DJ, Leivestad T, Foss A, Midtvedt K. *Benefit of kidney transplantation beyond 70 years of age.* Nephrol Dial Transplant, 2010. **25**(5): p. 1680-7.
5. Kalo Z. *Economic aspects of renal transplantation.* Transplant Proc, 2003. **35**(3): p. 1223-6.
6. Collins AJ, Foley RN, Gilbertson DT, Chen SC. *The state of chronic kidney disease, ESRD, and morbidity and mortality in the first year of dialysis.* Clin J Am Soc Nephrol, 2009. **4 Suppl 1**: p. S5-11.
7. Wolfe RA, Roys EC, Merion RM. *Trends in organ donation and transplantation in the United States, 1999-2008.* Am J Transplant, 2010. **10**(4 Pt 2): p. 961-72.
8. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D. *Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996.* N Engl J Med, 2000. **342**(9): p. 605-12.
9. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Kaplan B. *Long-term renal allograft survival: have we made significant progress or is it time to rethink our analytic and therapeutic strategies?* Am J Transplant, 2004. **4**(8): p. 1289-95.
10. Lamb KE, Lodhi S, Meier-Kriesche HU. *Long-term renal allograft survival in the United States: a critical reappraisal.* Am J Transplant, 2011. **11**(3): p. 450-62.

11. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. *Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease*. Am J Kidney Dis, 1998. **32**(5 Suppl 3): p. S112-9.
12. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. *Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease*. J Am Soc Nephrol, 1998. **9**(12 Suppl): p. S16-23.
13. Kasiske BL, Guijarro C, Massy ZA, Wiederkehr MR, Ma JZ. *Cardiovascular disease after renal transplantation*. J Am Soc Nephrol, 1996. **7**(1): p. 158-65.
14. Meier-Kriesche HU, Port FK, Ojo AO, Rudich SM, Hanson JA, Cibrik DM, Leichtman AB, Kaplan B. *Effect of waiting time on renal transplant outcome*. Kidney Int, 2000. **58**(3): p. 1311-7.
15. Meier-Kriesche H, Port FK, Ojo AO, Leichtman AB, Rudich SM, Arndorfer JA, Punch JD, Kaplan B. *Deleterious effect of waiting time on renal transplant outcome*. Transplant Proc, 2001. **33**(1-2): p. 1204-6.
16. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Reed A, Kaplan B. *Kidney transplantation halts cardiovascular disease progression in patients with end-stage renal disease*. Am J Transplant, 2004. **4**(10): p. 1662-8.
17. Mange KC, Joffe MM, Feldman HI. *Effect of the use or nonuse of long-term dialysis on the subsequent survival of renal transplants from living donors*. N Engl J Med, 2001. **344**(10): p. 726-31.
18. Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA, Leichtman AB, Cibrik D, Magee JC, Wolfe RA, Agodoa LY, Kaplan B. *Mycophenolate mofetil reduces late renal allograft loss independent of acute rejection*. Transplantation, 2000. **69**(11): p. 2405-9.
19. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gurkan A, Margreiter R, Hugo C, Grinyo JM, Frei U, Vanrenterghem Y, Daloze P, Halloran PF. *Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation*. N Engl J Med, 2007. **357**(25): p. 2562-75.
20. Meier-Kriesche HU, Steffen BJ, Hochberg AM, Gordon RD, Liebman MN, Morris JA, Kaplan B. *Mycophenolate mofetil versus azathioprine therapy is associated with a significant protection against long-term renal allograft function deterioration*. Transplantation, 2003. **75**(8): p. 1341-6.

21. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. *Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey*. Am J Kidney Dis, 2003. **41**(1): p. 1-12.
22. de Zeeuw D, Hillege HL, de Jong PE. *The kidney, a cardiovascular risk marker, and a new target for therapy*. Kidney Int Suppl, 2005(98): p. S25-9.
23. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, Kasiske BL, Eckardt KU. *The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report*. Kidney Int, 2011. **80**(1): p. 17-28.
24. Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS, Tolleris CB, Bresnahan BA, Johnson CP. *Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival*. Kidney Int, 2002. **62**(1): p. 311-8.
25. Meier-Kriesche HU, Baliga R, Kaplan B. *Decreased renal function is a strong risk factor for cardiovascular death after renal transplantation*. Transplantation, 2003. **75**(8): p. 1291-5.
26. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. *The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease*. Am J Kidney Dis, 1996. **28**(1): p. 53-61.
27. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM, Schwab SJ, Goodkin DA. *The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin*. N Engl J Med, 1998. **339**(9): p. 584-90.
28. Ofsthun N, Labrecque J, Lacson E, Keen M, Lazarus JM. *The effects of higher hemoglobin levels on mortality and hospitalization in hemodialysis patients*. Kidney Int, 2003. **63**(5): p. 1908-14.
29. Fink J, Blahut S, Reddy M, Light P. *Use of erythropoietin before the initiation of dialysis and its impact on mortality*. Am J Kidney Dis, 2001. **37**(2): p. 348-55.
30. Vanrenterghem Y, Ponticelli C, Morales JM, Abramowicz D, Baboolal K, Eklund B, Kliem V, Legendre C, Morais Sarmiento AL, Vincenti F. *Prevalence and management of anemia in renal transplant recipients: a European survey*. Am J Transplant, 2003. **3**(7): p. 835-45.

31. Molnar MZ, Novak M, Ambrus C, Kovacs A, Pap J, Rempfort A, Szeifert L, Mucsi I. *Anemia in kidney transplanted patients*. Clin Transplant, 2005. **19**(6): p. 825-33.
32. Hsu CY, Chertow GM. *Chronic renal confusion: insufficiency, failure, dysfunction, or disease*. Am J Kidney Dis, 2000. **36**(2): p. 415-8.
33. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, Hogg RJ, Perrone RD, Lau J, Eknoyan G. *National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification*. Ann Intern Med, 2003. **139**(2): p. 137-47.
34. Mátyus J VOA, Ulyhelyi László, Kárpáti István, Balla József. *Az idült vesebetegség epidémiája szükségessé teszi a glomeruláris filtrációs ráta számítását*. Orvosi Hetilap, 2008. **149**(2): p. 77-82.
35. Levey AS, Tangri N, Stevens LA. *Classification of chronic kidney disease: a step forward*. Ann Intern Med, 2011. **154**(1): p. 65-7.
36. Roels L, Rahmel A. *The European experience*. Transpl Int, 2011. **24**(4): p. 350-67.
37. Rao PS, Ojo A. *The alphabet soup of kidney transplantation: SCD, DCD, ECD-- fundamentals for the practicing nephrologist*. Clin J Am Soc Nephrol, 2009. **4**(11): p. 1827-31.
38. Knoll G, Cockfield S, Blydt-Hansen T, Baran D, Kiberd B, Landsberg D, Rush D, Cole E. *Canadian Society of Transplantation: consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation*. CMAJ, 2005. **173**(10): p. S1-25.
39. Kessler M, Buchler M, Durand D, Kolko-Labadens A, Lefrancois G, Menoyo V, Mourad G, Peraldi MN, Pouteil-Noble C, Yver L, Zins B, Hourmant M. *[When to place a patient on the kidney transplantation waiting list?]*. Nephrol Ther, 2008. **4**(3): p. 155-9.
40. Grams ME, Massie AB, Coresh J, Segev DL. *Trends in the timing of pre-emptive kidney transplantation*. J Am Soc Nephrol, 2011. **22**(9): p. 1615-20.
41. Port FK, Bragg-Gresham JL, Metzger RA, Dykstra DM, Gillespie BW, Young EW, Delmonico FL, Wynn JJ, Merion RM, Wolfe RA, Held PJ. *Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors*. Transplantation, 2002. **74**(9): p. 1281-6.

42. Rosengard BR, Feng S, Alfrey EJ, Zaroff JG, Emond JC, Henry ML, Garrity ER, Roberts JP, Wynn JJ, Metzger RA, Freeman RB, Port FK, Merion RM, Love RB, Busuttil RW, Delmonico FL. *Report of the Crystal City meeting to maximize the use of organs recovered from the cadaver donor.* Am J Transplant, 2002. **2**(8): p. 701-11.
43. Womer KL, Kaplan B. *Recent developments in kidney transplantation--a critical assessment.* Am J Transplant, 2009. **9**(6): p. 1265-71.
44. Merion RM, Ashby VB, Wolfe RA, Distant DA, Hulbert-Shearon TE, Metzger RA, Ojo AO, Port FK. *Deceased-donor characteristics and the survival benefit of kidney transplantation.* JAMA, 2005. **294**(21): p. 2726-33.
45. Musquera M, Peri LL, Alvarez-Vijande R, Oppenheimer F, Gil-Vernet JM, Alcaraz A. *Orthotopic kidney transplantation: an alternative surgical technique in selected patients.* Eur Urol, 2010. **58**(6): p. 927-33.
46. Perner F, Jaray J, Alföldy F, Mako E, Hernady T, Szecseny A. *Experiences with ureteroureteral anastomosis in renal transplant: early complications and late results.* Transplant Proc, 1984. **16**(5): p. 1335-6.
47. Perner F, Jaray J, Alföldy F, Hidvegi M, Darvas K, Gorog D, Toth A, Gondos T, Toronyi E, Petranyi G. *The results of 1009 kidney transplantations performed in Hungary.* Surg Today, 1996. **26**(7): p. 561-7.
48. Eufrazio P, Parada B, Moreira P, Nunes P, Bollini S, Figueiredo A, Mota A. *Surgical complications in 2000 renal transplants.* Transplant Proc, 2011. **43**(1): p. 142-4.
49. Aktas S, Boyvat F, Sevmis S, Moray G, Karakayali H, Haberal M. *Analysis of vascular complications after renal transplantation.* Transplant Proc, 2011. **43**(2): p. 557-61.
50. Humar A, Matas AJ. *Surgical complications after kidney transplantation.* Semin Dial, 2005. **18**(6): p. 505-10.
51. Seratnaehaei A, Shah A, Bodiwala K, Mukherjee D. *Management of transplant renal artery stenosis.* Angiology, 2011. **62**(3): p. 219-24.
52. Pereira H, Buchler M, Brichart N, Haillet O, d'Arcier BF, Braguet R, Boutin JM, Bruyere F. *[Ureteral stenosis after renal transplantation: Risk factors and impact on survival].* Prog Urol, 2011. **21**(6): p. 389-96.

53. Rigg KM, Proud G, Taylor RM. *Urological complications following renal transplantation. A study of 1016 consecutive transplants from a single centre.* *Transpl Int*, 1994. **7**(2): p. 120-6.
54. Dinckan A, Tekin A, Turkyilmaz S, Kocak H, Gurkan A, Erdogan O, Tuncer M, Demirbas A. *Early and late urological complications corrected surgically following renal transplantation.* *Transpl Int*, 2007. **20**(8): p. 702-7.
55. Karam G, Hetet JF, Maillet F, Rigaud J, Hourmant M, Soulillou JP, Giral M. *Late ureteral stenosis following renal transplantation: risk factors and impact on patient and graft survival.* *Am J Transplant*, 2006. **6**(2): p. 352-6.
56. Smith KM, Windsperger A, Alanee S, Humar A, Kashtan C, Shukla AR. *Risk factors and treatment success for ureteral obstruction after pediatric renal transplantation.* *J Urol*, 2010. **183**(1): p. 317-22.
57. Karam G, Maillet F, Parant S, Soulillou JP, Giral-Classe M. *Ureteral necrosis after kidney transplantation: risk factors and impact on graft and patient survival.* *Transplantation*, 2004. **78**(5): p. 725-9.
58. Langer RM, Kahan BD. *Incidence, therapy, and consequences of lymphocele after sirolimus-cyclosporine-prednisone immunosuppression in renal transplant recipients.* *Transplantation*, 2002. **74**(6): p. 804-8.
59. Lucewicz A, Wong G, Lam VW, Hawthorne WJ, Allen R, Craig JC, Pleass HC. *Management of primary symptomatic lymphocele after kidney transplantation: a systematic review.* *Transplantation*, 2011. **92**(6): p. 663-73.
60. Takemoto SK, Terasaki PI, Gjertson DW, Cecka JM. *Twelve years' experience with national sharing of HLA-matched cadaveric kidneys for transplantation.* *N Engl J Med*, 2000. **343**(15): p. 1078-84.
61. Amico P, Hirt-Minkowski P, Honger G, Gurke L, Mihatsch MJ, Steiger J, Hopfer H, Schaub S. *Risk stratification by the virtual crossmatch: a prospective study in 233 renal transplantations.* *Transpl Int*, 2011. **24**(6): p. 560-9.
62. Zou Y, Stastny P, Susal C, Dohler B, Opelz G. *Antibodies against MICA antigens and kidney-transplant rejection.* *N Engl J Med*, 2007. **357**(13): p. 1293-300.
63. Gueler F, Gwinner W, Schwarz A, Haller H. *Long-term effects of acute ischemia and reperfusion injury.* *Kidney Int*, 2004. **66**(2): p. 523-7.

64. Perico N, Cattaneo D, Sayegh MH, Remuzzi G. *Delayed graft function in kidney transplantation*. Lancet, 2004. **364**(9447): p. 1814-27.
65. Rusai K, Sollinger D, Baumann M, Wagner B, Strobl M, Schmaderer C, Roos M, Kirschning C, Heemann U, Lutz J. *Toll-like receptors 2 and 4 in renal ischemia/reperfusion injury*. Pediatr Nephrol, 2010. **25**(5): p. 853-60.
66. Kim IK, Bedi DS, Denecke C, Ge X, Tullius SG. *Impact of innate and adaptive immunity on rejection and tolerance*. Transplantation, 2008. **86**(7): p. 889-94.
67. Lutz J, Thurmel K, Heemann U. *Anti-inflammatory treatment strategies for ischemia/reperfusion injury in transplantation*. J Inflamm (Lond), 2010. **7**: p. 27.
68. Nankivell BJ, Alexander SI. *Rejection of the kidney allograft*. N Engl J Med, 2010. **363**(15): p. 1451-62.
69. Halloran PF. *Immunosuppressive drugs for kidney transplantation*. N Engl J Med, 2004. **351**(26): p. 2715-29.
70. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Sis B, Halloran PF, Birk PE, Campbell PM, Cascalho M, Collins AB, Demetris AJ, Drachenberg CB, Gibson IW, Grimm PC, Haas M, Lerut E, Liapis H, Mannon RB, Marcus PB, Mengel M, Mihatsch MJ, Nankivell BJ, Nickeleit V, Papadimitriou JC, Platt JL, Randhawa P, Roberts I, Salinas-Madruga L, Salomon DR, Seron D, Sheaff M, Weening JJ. *Banff '05 Meeting Report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy ('CAN')*. Am J Transplant, 2007. **7**(3): p. 518-26.
71. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Haas M, Sis B, Mengel M, Halloran PF, Baldwin W, Banfi G, Collins AB, Cosio F, David DS, Drachenberg C, Einecke G, Fogo AB, Gibson IW, Glotz D, Iskandar SS, Kraus E, Lerut E, Mannon RB, Mihatsch M, Nankivell BJ, Nickeleit V, Papadimitriou JC, Randhawa P, Regele H, Renaudin K, Roberts I, Seron D, Smith RN, Valente M. *Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions*. Am J Transplant, 2008. **8**(4): p. 753-60.
72. Sis B, Mengel M, Haas M, Colvin RB, Halloran PF, Racusen LC, Solez K, Baldwin WM, 3rd, Bracamonte ER, Broecker V, Cosio F, Demetris AJ, Drachenberg C, Einecke G, Gloor J, Glotz D, Kraus E, Legendre C, Liapis H, Mannon RB, Nankivell BJ, Nickeleit V, Papadimitriou JC, Randhawa P, Regele

- H, Renaudin K, Rodriguez ER, Seron D, Seshan S, Suthanthiran M, Wasowska BA, Zachary A, Zeevi A. *Banff '09 meeting report: antibody mediated graft deterioration and implementation of Banff working groups*. Am J Transplant, 2010. **10**(3): p. 464-71.
73. Muller YD, Seebach JD, Buhler LH, Pascual M, Golshayan D. *Transplantation tolerance: Clinical potential of regulatory T cells*. Self Nonsell, 2011. **2**(1): p. 26-34.
74. Guttman RD, Souillou JP. *Definitions of acute rejection and controlled clinical trials in the medical literature*. Am J Kidney Dis, 1998. **31**(6 Suppl 1): p. S3-6.
75. Fleiner F, Fritsche L, Glander P, Neumayer HH, Budde K. *Reporting of rejection after renal transplantation in large immunosuppressive trials: biopsy-proven, clinical, presumed, or treated rejection?* Transplantation, 2006. **81**(5): p. 655-9.
76. Schroeder TJ, Moore LW. *Efficacy Endpoints Conference on Acute Rejection in Kidney Transplantation: summary report of the database*. Am J Kidney Dis, 1998. **31**(6 Suppl 1): p. S31-9.
77. Archdeacon P, Chan M, Neuland C, Velidedeoglu E, Meyer J, Tracy L, Cavaille-Coll M, Bala S, Hernandez A, Albrecht R. *Summary of FDA antibody-mediated rejection workshop*. Am J Transplant, 2011. **11**(5): p. 896-906.
78. Pallardo Mateu LM, Sancho Calabuig A, Capdevila Plaza L, Franco Esteve A. *Acute rejection and late renal transplant failure: risk factors and prognosis*. Nephrol Dial Transplant, 2004. **19 Suppl 3**: p. iii38-42.
79. McDonald S, Russ G, Campbell S, Chadban S. *Kidney transplant rejection in Australia and New Zealand: relationships between rejection and graft outcome*. Am J Transplant, 2007. **7**(5): p. 1201-8.
80. Knoll G. *Trends in kidney transplantation over the past decade*. Drugs, 2008. **68 Suppl 1**: p. 3-10.
81. Gaber AO, Moore LW, Schroeder TJ. *Observations on recovery of renal function following treatment for acute rejection*. Am J Kidney Dis, 1998. **31**(6 Suppl 1): p. S47-59.

82. Racusen LC, Regele H. *The pathology of chronic allograft dysfunction*. *Kidney Int Suppl*, 2010(119): p. S27-32.
83. Gourishankar S, Leduc R, Connett J, Cecka JM, Cosio F, Fieberg A, Gaston R, Halloran P, Hunsicker L, Kasiske B, Rush D, Grande J, Mannon R, Matas A. *Pathological and clinical characterization of the 'troubled transplant': data from the DeKAF study*. *Am J Transplant*, 2010. **10**(2): p. 324-30.
84. Matas AJ, Leduc R, Rush D, Cecka JM, Connett J, Fieberg A, Halloran P, Hunsicker L, Cosio F, Grande J, Mannon R, Gourishankar S, Gaston R, Kasiske B. *Histopathologic clusters differentiate subgroups within the nonspecific diagnoses of CAN or CR: preliminary data from the DeKAF study*. *Am J Transplant*, 2010. **10**(2): p. 315-23.
85. El-Zoghby ZM, Stegall MD, Lager DJ, Kremers WK, Amer H, Gloor JM, Cosio FG. *Identifying specific causes of kidney allograft loss*. *Am J Transplant*, 2009. **9**(3): p. 527-35.
86. Sellares J, de Freitas DG, Mengel M, Sis B, Hidalgo LG, Matas AJ, Kaplan B, Halloran PF. *Inflammation lesions in kidney transplant biopsies: association with survival is due to the underlying diseases*. *Am J Transplant*, 2011. **11**(3): p. 489-99.
87. Brouard S, Renaudin K, Souillou JP. *Revisiting the Natural History of IF/TA in Renal Transplantation*. *Am J Transplant*, 2011. **11**(4): p. 647-9.
88. Halloran PF, de Freitas DG, Einecke G, Famulski KS, Hidalgo LG, Menge LM, Reeve J, Sellares J, Sis B. *An integrated view of molecular changes, histopathology and outcomes in kidney transplants*. *Am J Transplant*, 2010. **10**(10): p. 2223-30.
89. Matas AJ. *Chronic progressive calcineurin nephrotoxicity: an overstated concept*. *Am J Transplant*, 2011. **11**(4): p. 687-92.
90. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. *The natural history of chronic allograft nephropathy*. *N Engl J Med*, 2003. **349**(24): p. 2326-33.
91. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Chapman JR, Allen RD. *Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: longitudinal assessment by protocol histology*. *Transplantation*, 2004. **78**(4): p. 557-65.

92. Stegall MD, Park WD, Larson TS, Gloor JM, Cornell LD, Sethi S, Dean PG, Prieto M, Amer H, Textor S, Schwab T, Cosio FG. *The histology of solitary renal allografts at 1 and 5 years after transplantation*. Am J Transplant, 2011. **11**(4): p. 698-707.
93. Bartel G, Schwaiger E, Bohmig GA. *Prevention and treatment of alloantibody-mediated kidney transplant rejection*. Transpl Int, 2011. **24**(12): p. 1142-55.
94. van der Vliet JA, Warle MC, Cheung CL, Teerenstra S, Hoitsma AJ. *Influence of prolonged cold ischemia in renal transplantation*. Clin Transplant, 2011.
95. Yarlagadda SG, Coca SG, Garg AX, Doshi M, Poggio E, Marcus RJ, Parikh CR. *Marked variation in the definition and diagnosis of delayed graft function: a systematic review*. Nephrol Dial Transplant, 2008. **23**(9): p. 2995-3003.
96. Calne RY, White DJ, Thiru S, Evans DB, McMaster P, Dunn DC, Craddock GN, Pentlow BD, Rolles K. *Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors*. Lancet, 1978. **2**(8104-5): p. 1323-7.
97. Beveridge T, Calne RY. *Cyclosporine (Sandimmun) in cadaveric renal transplantation. Ten-year follow-up of a multicenter trial*. European Multicentre Trial Group. Transplantation, 1995. **59**(11): p. 1568-70.
98. Halloran P, Mathew T, Tomlanovich S, Groth C, Hooftman L, Barker C. *Mycophenolate mofetil in renal allograft recipients: a pooled efficacy analysis of three randomized, double-blind, clinical studies in prevention of rejection*. The International Mycophenolate Mofetil Renal Transplant Study Groups. Transplantation, 1997. **63**(1): p. 39-47.
99. Rempert A, Sasvari I, Toronyi E, Borka P, Lazar N, Jaray J, Perner F. *Mycophenolate mofetil-cyclosporine immunosuppression of kidney transplantation recipients with two different corticosteroid doses*. Transplant Proc, 2001. **33**(3): p. 2302-3.
100. Meier-Kriesche HU, Morris JA, Chu AH, Steffen BJ, Gotz VP, Gordon RD, Kaplan B. *Mycophenolate mofetil vs azathioprine in a large population of elderly renal transplant patients*. Nephrol Dial Transplant, 2004. **19**(11): p. 2864-9.

101. Golshayan D, Pascual M, Vogt B. *Mycophenolic acid formulations in adult renal transplantation - update on efficacy and tolerability*. Ther Clin Risk Manag, 2009. **5**(4): p. 341-51.
102. Margreiter R. *Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin microemulsion in renal transplantation: a randomised multicentre study*. Lancet, 2002. **359**(9308): p. 741-6.
103. Nashan B, Moore R, Amlot P, Schmidt AG, Abeywickrama K, Soulillou JP. *Randomised trial of basiliximab versus placebo for control of acute cellular rejection in renal allograft recipients*. CHIB 201 International Study Group. Lancet, 1997. **350**(9086): p. 1193-8.
104. Vincenti F, Kirkman R, Light S, Bumgardner G, Pescovitz M, Halloran P, Neylan J, Wilkinson A, Ekberg H, Gaston R, Backman L, Burdick J. *Interleukin-2-receptor blockade with daclizumab to prevent acute rejection in renal transplantation*. Daclizumab Triple Therapy Study Group. N Engl J Med, 1998. **338**(3): p. 161-5.
105. Kahan BD. *Efficacy of sirolimus compared with azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection: a randomised multicentre study*. The Rapamune US Study Group. Lancet, 2000. **356**(9225): p. 194-202.
106. Podder H, Stepkowski SM, Napoli KL, Clark J, Verani RR, Chou TC, Kahan BD. *Pharmacokinetic interactions augment toxicities of sirolimus/cyclosporine combinations*. J Am Soc Nephrol, 2001. **12**(5): p. 1059-71.
107. Vitko S, Tedesco H, Eris J, Pascual J, Whelchel J, Magee JC, Campbell S, Civati G, Bourbigot B, Alves Filho G, Leone J, Garcia VD, Rigotti P, Esmeraldo R, Cambi V, Haas T, Jappe A, Bernhardt P, Geissler J, Cretin N. *Everolimus with optimized cyclosporine dosing in renal transplant recipients: 6-month safety and efficacy results of two randomized studies*. Am J Transplant, 2004. **4**(4): p. 626-35.
108. Campistol JM, Cockwell P, Diekmann F, Donati D, Guirado L, Herlenius G, Mousa D, Pratschke J, San Millan JC. *Practical recommendations for the early use of m-TOR inhibitors (sirolimus) in renal transplantation*. Transpl Int, 2009. **22**(7): p. 681-7.

109. Campistol JM, de Fijter JW, Nashan B, Holdaas H, Vitko S, Legendre C. *Everolimus and long-term outcomes in renal transplantation*. *Transplantation*, 2011. **92**(3 Suppl): p. S3-26.
110. Cravedi P, Ruggenenti P, Remuzzi G. *Sirolimus for calcineurin inhibitors in organ transplantation: contra*. *Kidney Int*, 2010. **78**(11): p. 1068-74.
111. Ekberg H, van Gelder T, Kaplan B, Bernasconi C. *Relationship of tacrolimus exposure and mycophenolate mofetil dose with renal function after renal transplantation*. *Transplantation*, 2011. **92**(1): p. 82-7.
112. van Gelder T, Silva HT, de Fijter JW, Budde K, Kuypers D, Tyden G, Lohmus A, Sommerer C, Hartmann A, Le Meur Y, Oellerich M, Holt DW, Tonshoff B, Keown P, Campbell S, Mamelok RD. *Comparing mycophenolate mofetil regimens for de novo renal transplant recipients: the fixed-dose concentration-controlled trial*. *Transplantation*, 2008. **86**(8): p. 1043-51.
113. Gaston RS, Kaplan B, Shah T, Cibrik D, Shaw LM, Angelis M, Mulgaonkar S, Meier-Kriesche HU, Patel D, Bloom RD. *Fixed- or controlled-dose mycophenolate mofetil with standard- or reduced-dose calcineurin inhibitors: the Opticept trial*. *Am J Transplant*, 2009. **9**(7): p. 1607-19.
114. Luan FL, Steffick DE, Gadegbeku C, Norman SP, Wolfe R, Ojo AO. *Graft and patient survival in kidney transplant recipients selected for de novo steroid-free maintenance immunosuppression*. *Am J Transplant*, 2009. **9**(1): p. 160-8.
115. Grenda R, Watson A, Trompeter R, Tonshoff B, Jaray J, Fitzpatrick M, Murer L, Vondrak K, Maxwell H, van Damme-Lombaerts R, Loirat C, Mor E, Cochat P, Milford DV, Brown M, Webb NJ. *A randomized trial to assess the impact of early steroid withdrawal on growth in pediatric renal transplantation: the TWIST study*. *Am J Transplant*, 2010. **10**(4): p. 828-36.
116. Flechner SM, Payne WD, Van Buren C, Kerman R, Kahan BD. *The effect of cyclosporine on early graft function in human renal transplantation*. *Transplantation*, 1983. **36**(3): p. 268-72.
117. Curtis JJ, Luke RG, Dubovsky E, Diethelm AG, Whelchel JD, Jones P. *Cyclosporin in therapeutic doses increases renal allograft vascular resistance*. *Lancet*, 1986. **2**(8505): p. 477-9.

118. Colvin RB. *Chronic allograft nephropathy*. N Engl J Med, 2003. **349**(24): p. 2288-90.
119. Ponticelli C, Villa M, Cesana B, Montagnino G, Tarantino A. *Risk factors for late kidney allograft failure*. Kidney Int, 2002. **62**(5): p. 1848-54.
120. Miller LW. *Cardiovascular toxicities of immunosuppressive agents*. Am J Transplant, 2002. **2**(9): p. 807-18.
121. Gourishankar S, Hunsicker LG, Jhangri GS, Cockfield SM, Halloran PF. *The stability of the glomerular filtration rate after renal transplantation is improving*. J Am Soc Nephrol, 2003. **14**(9): p. 2387-94.
122. Kandaswamy R, Humar A, Casingal V, Gillingham KJ, Ibrahim H, Matas AJ. *Stable kidney function in the second decade after kidney transplantation while on cyclosporine-based immunosuppression*. Transplantation, 2007. **83**(6): p. 722-6.
123. Nankivell BJ, Wavamunno MD, Borrowers RJ, Vitalone M, Fung CL, Allen RD, Chapman JR, O'Connell PJ. *Mycophenolate mofetil is associated with altered expression of chronic renal transplant histology*. Am J Transplant, 2007. **7**(2): p. 366-76.
124. Fishman JA, Rubin RH. *Infection in organ-transplant recipients*. N Engl J Med, 1998. **338**(24): p. 1741-51.
125. Varga M, Remport A, Hidvegi M, Peter A, Kobori L, Telkes G, Fazakas J, Gerlei Z, Sarvary E, Sulyok B, Jaray J. *Comparing cytomegalovirus prophylaxis in renal transplantation: single center experience*. Transpl Infect Dis, 2005. **7**(2): p. 63-7.
126. Sagedal S, Nordal KP, Hartmann A, Sund S, Scott H, Degre M, Foss A, Leivestad T, Osnes K, Fauchald P, Rollag H. *The impact of cytomegalovirus infection and disease on rejection episodes in renal allograft recipients*. Am J Transplant, 2002. **2**(9): p. 850-6.
127. Varga M, Rajczy K, Telkes G, Hidvegi M, Peter A, Remport A, Korbonits M, Fazakas J, Toronyi E, Sarvary E, Kobori L, Jaray J. *HLA-DQ3 is a probable risk factor for CMV infection in high-risk kidney transplant patients*. Nephrol Dial Transplant, 2008. **23**(8): p. 2673-8.

128. Erdbruegger U, Scheffner I, Mengel M, Schwarz A, Verhagen W, Haller H, Gwinner W. *Impact of CMV infection on acute rejection and long-term renal allograft function: a systematic analysis in patients with protocol biopsies and indicated biopsies*. Nephrol Dial Transplant, 2011.
129. Paya C, Humar A, Dominguez E, Washburn K, Blumberg E, Alexander B, Freeman R, Heaton N, Pescovitz MD. *Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients*. Am J Transplant, 2004. **4**(4): p. 611-20.
130. Humar A, Limaye AP, Blumberg EA, Hauser IA, Vincenti F, Jardine AG, Abramowicz D, Ives JA, Farhan M, Peeters P. *Extended valganciclovir prophylaxis in D+/R- kidney transplant recipients is associated with long-term reduction in cytomegalovirus disease: two-year results of the IMPACT study*. Transplantation, 2010. **90**(12): p. 1427-31.
131. Humar A, Lebranchu Y, Vincenti F, Blumberg EA, Punch JD, Limaye AP, Abramowicz D, Jardine AG, Voulgari AT, Ives J, Hauser IA, Peeters P. *The efficacy and safety of 200 days valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis in high-risk kidney transplant recipients*. Am J Transplant, 2010. **10**(5): p. 1228-37.
132. Ramos E, Drachenberg CB, Wali R, Hirsch HH. *The decade of polyomavirus BK-associated nephropathy: state of affairs*. Transplantation, 2009. **87**(5): p. 621-30.
133. Kauffman HM, Cherikh WS, McBride MA, Cheng Y, Hanto DW. *Post-transplant de novo malignancies in renal transplant recipients: the past and present*. Transpl Int, 2006. **19**(8): p. 607-20.
134. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C. *Cancer after kidney transplantation in the United States*. Am J Transplant, 2004. **4**(6): p. 905-13.
135. Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MR, van Leeuwen MT, Stewart JH, Law M, Chapman JR, Webster AC, Kaldor JM, Grulich AE. *Cancer incidence before and after kidney transplantation*. JAMA, 2006. **296**(23): p. 2823-31.
136. Vegso G, Toth M, Hidvegi M, Toronyi E, Langer RM, Dinya E, Toth A, Perner F, Jaray J. *Malignancies after renal transplantation during 33 years at a single center*. Pathol Oncol Res, 2007. **13**(1): p. 63-9.

137. Baldo P, Cecco S, Giacomini E, Lazzarini R, Ros B, Marastoni S. *mTOR pathway and mTOR inhibitors as agents for cancer therapy*. Curr Cancer Drug Targets, 2008. **8**(8): p. 647-65.
138. Campistol JM, Eris J, Oberbauer R, Friend P, Hutchison B, Morales JM, Claesson K, Stallone G, Russ G, Rostaing L, Kreis H, Burke JT, Brault Y, Scarola JA, Neylan JF. *Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation*. J Am Soc Nephrol, 2006. **17**(2): p. 581-9.
139. Campistol JM. *Minimizing the risk of posttransplant malignancy*. Transplantation, 2009. **87**(8 Suppl): p. S19-22.
140. van Hooff JP, Christiaans MH, van Duijnhoven EM. *Tacrolimus and posttransplant diabetes mellitus in renal transplantation*. Transplantation, 2005. **79**(11): p. 1465-9.
141. Vincenti F, Friman S, Scheuermann E, Rostaing L, Jenssen T, Campistol JM, Uchida K, Pescovitz MD, Marchetti P, Tuncer M, Citterio F, Wiecek A, Chadban S, El-Shahawy M, Budde K, Goto N. *Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus*. Am J Transplant, 2007. **7**(6): p. 1506-14.
142. Augustine JJ, Bodziak KA, Hricik DE. *Use of sirolimus in solid organ transplantation*. Drugs, 2007. **67**(3): p. 369-91.
143. Stallone G, Infante B, Pontrelli P, Gigante M, Montemurno E, Loverre A, Rossini M, Schena FP, Grandaliano G, Gesualdo L. *Sirolimus and proteinuria in renal transplant patients: evidence for a dose-dependent effect on slit diaphragm-associated proteins*. Transplantation, 2011. **91**(9): p. 997-1004.
144. Johnston O, Rose CL, Webster AC, Gill JS. *Sirolimus is associated with new-onset diabetes in kidney transplant recipients*. J Am Soc Nephrol, 2008. **19**(7): p. 1411-8.
145. Bayat S, Kessler M, Briancon S, Frimat L. *Survival of transplanted and dialysed patients in a French region with focus on outcomes in the elderly*. Nephrol Dial Transplant, 2010. **25**(1): p. 292-300.

146. Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA, Leichtman AB, Agodoa LY, Port FK. *Long-term survival in renal transplant recipients with graft function*. *Kidney Int*, 2000. **57**(1): p. 307-13.
147. Schaubel DE, Jeffery JR, Mao Y, Semenciw R, Yeates K, Fenton SS. *Trends in mortality and graft failure for renal transplant patients*. *CMAJ*, 2002. **167**(2): p. 137-42.
148. Molnar MZ, Langer RM, Rempfort A, Czira ME, Rajczy K, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP, Novak M, Mucsi I, Rosivall L. *Roma ethnicity and clinical outcomes in kidney transplant recipients*. *Int Urol Nephrol*, 2011.
149. Howard RJ, Thai VB, Patton PR, Hemming AW, Reed AI, Van der Werf WJ, Fujita S, Karlix JL, Scornik JC. *Obesity does not portend a bad outcome for kidney transplant recipients*. *Transplantation*, 2002. **73**(1): p. 53-5.
150. Pirsch JD, Armbrust MJ, Knechtle SJ, D'Alessandro AM, Sollinger HW, Heisey DM, Belzer FO. *Obesity as a risk factor following renal transplantation*. *Transplantation*, 1995. **59**(4): p. 631-3.
151. Pischon T, Sharma AM. *Obesity as a risk factor in renal transplant patients*. *Nephrol Dial Transplant*, 2001. **16**(1): p. 14-7.
152. Leavey SF, McCullough K, Hecking E, Goodkin D, Port FK, Young EW. *Body mass index and mortality in 'healthier' as compared with 'sicker' haemodialysis patients: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)*. *Nephrol Dial Transplant*, 2001. **16**(12): p. 2386-94.
153. Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Wu DY, Shantouf RS, Fouque D, Anker SD, Block G, Kopple JD. *Associations of body fat and its changes over time with quality of life and prospective mortality in hemodialysis patients*. *Am J Clin Nutr*, 2006. **83**(2): p. 202-10.
154. Kalantar-Zadeh K, Streja E, Kovesdy CP, Oreopoulos A, Noori N, Jing J, Nissenson AR, Krishnan M, Kopple JD, Mehrotra R, Anker SD. *The obesity paradox and mortality associated with surrogates of body size and muscle mass in patients receiving hemodialysis*. *Mayo Clin Proc*, 2010. **85**(11): p. 991-1001.
155. Chang SH, Coates PT, McDonald SP. *Effects of body mass index at transplant on outcomes of kidney transplantation*. *Transplantation*, 2007. **84**(8): p. 981-7.

156. Schold JD, Srinivas TR, Guerra G, Reed AI, Johnson RJ, Weiner ID, Oberbauer R, Harman JS, Hemming AW, Meier-Kriesche HU. *A "weight-listing" paradox for candidates of renal transplantation?* Am J Transplant, 2007. **7**(3): p. 550-9.
157. Streja E, Molnar MZ, Kovesdy CP, Bunnapradist S, Jing J, Nissenson AR, Mucsi I, Danovitch GM, Kalantar-Zadeh K. *Associations of pretransplant weight and muscle mass with mortality in renal transplant recipients.* Clin J Am Soc Nephrol, 2011. **6**(6): p. 1463-73.
158. Molnar MZ, Streja E, Kovesdy CP, Bunnapradist S, Sampaio MS, Jing J, Krishnan M, Nissenson AR, Danovitch GM, Kalantar-Zadeh K. *Associations of body mass index and weight loss with mortality in transplant-waitlisted maintenance hemodialysis patients.* Am J Transplant, 2011. **11**(4): p. 725-36.
159. Mak RH, Ikizler AT, Kovesdy CP, Raj DS, Stenvinkel P, Kalantar-Zadeh K. *Wasting in chronic kidney disease.* J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2011. **2**(1): p. 9-25.
160. Molnar MZ, Kovesdy CP, Bunnapradist S, Streja E, Mehrotra R, Krishnan M, Nissenson AR, Kalantar-Zadeh K. *Associations of pretransplant serum albumin with post-transplant outcomes in kidney transplant recipients.* Am J Transplant, 2011. **11**(5): p. 1006-15.
161. Hariharan S, Adams MB, Brennan DC, Davis CL, First MR, Johnson CP, Ouseph R, Peddi VR, Pelz CJ, Roza AM, Vincenti F, George V. *Recurrent and de novo glomerular disease after renal transplantation: a report from Renal Allograft Disease Registry (RADR).* Transplantation, 1999. **68**(5): p. 635-41.
162. Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ, Atkins RC, Chadban SJ. *Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis.* N Engl J Med, 2002. **347**(2): p. 103-9.
163. Mulay AV, van Walraven C, Knoll GA. *Impact of immunosuppressive medication on the risk of renal allograft failure due to recurrent glomerulonephritis.* Am J Transplant, 2009. **9**(4): p. 804-11.
164. Ritz E, Bommer J. *Cardiovascular problems on hemodialysis: current deficits and potential improvement.* Clin J Am Soc Nephrol, 2009. **4 Suppl 1**: p. S71-8.

165. Lentine KL, Brennan DC, Schnitzler MA. *Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation.* J Am Soc Nephrol, 2005. **16**(2): p. 496-506.
166. Kasiske BL, Maclean JR, Snyder JJ. *Acute myocardial infarction and kidney transplantation.* J Am Soc Nephrol, 2006. **17**(3): p. 900-7.
167. Lentine KL, Hurst FP, Jindal RM, Villines TC, Kunz JS, Yuan CM, Hauptman PJ, Abbott KC. *Cardiovascular risk assessment among potential kidney transplant candidates: approaches and controversies.* Am J Kidney Dis, 2010. **55**(1): p. 152-67.
168. de Mattos AM, Siedlecki A, Gaston RS, Perry GJ, Julian BA, Kew CE, 2nd, Deierhoi MH, Young C, Curtis JJ, Iskandrian AE. *Systolic dysfunction portends increased mortality among those waiting for renal transplant.* J Am Soc Nephrol, 2008. **19**(6): p. 1191-6.
169. Wali RK, Wang GS, Gottlieb SS, Bellumkonda L, Hansalia R, Ramos E, Drachenberg C, Papadimitriou J, Brisco MA, Blahut S, Fink JC, Fisher ML, Bartlett ST, Weir MR. *Effect of kidney transplantation on left ventricular systolic dysfunction and congestive heart failure in patients with end-stage renal disease.* J Am Coll Cardiol, 2005. **45**(7): p. 1051-60.
170. Zolty R, Hynes PJ, Vittorio TJ. *Severe left ventricular systolic dysfunction may reverse with renal transplantation: uremic cardiomyopathy and cardiorenal syndrome.* Am J Transplant, 2008. **8**(11): p. 2219-24.
171. Issa N, Krowka MJ, Griffin MD, Hickson LJ, Stegall MD, Cosio FG. *Pulmonary hypertension is associated with reduced patient survival after kidney transplantation.* Transplantation, 2008. **86**(10): p. 1384-8.
172. Snyder JJ, Kasiske BL, Maclean R. *Peripheral arterial disease and renal transplantation.* J Am Soc Nephrol, 2006. **17**(7): p. 2056-68.
173. Sung RS, Althoen M, Howell TA, Ojo AO, Merion RM. *Excess risk of renal allograft loss associated with cigarette smoking.* Transplantation, 2001. **71**(12): p. 1752-7.
174. Cardinal H, Hebert MJ, Rahme E, Houde I, Baran D, Masse M, Boucher A, Le Lorier J. *Modifiable factors predicting patient survival in elderly kidney transplant recipients.* Kidney Int, 2005. **68**(1): p. 345-51.

175. Kasiske BL, Klinger D. *Cigarette smoking in renal transplant recipients*. J Am Soc Nephrol, 2000. **11**(4): p. 753-9.
176. Jassal SV, Schaubel DE, Fenton SS. *Baseline comorbidity in kidney transplant recipients: a comparison of comorbidity indices*. Am J Kidney Dis, 2005. **46**(1): p. 136-42.
177. Machnicki G, Pinsky B, Takemoto S, Balshaw R, Salvalaggio PR, Buchanan PM, Irish W, Bunnapradist S, Lentine KL, Burroughs TE, Brennan DC, Schnitzler MA. *Predictive ability of pretransplant comorbidities to predict long-term graft loss and death*. Am J Transplant, 2009. **9**(3): p. 494-505.
178. Friedman AN, Miskulin DC, Rosenberg IH, Levey AS. *Demographics and trends in overweight and obesity in patients at time of kidney transplantation*. Am J Kidney Dis, 2003. **41**(2): p. 480-7.
179. Jindal RM, Zawada ET, Jr. *Obesity and kidney transplantation*. Am J Kidney Dis, 2004. **43**(6): p. 943-52.
180. Gore JL, Pham PT, Danovitch GM, Wilkinson AH, Rosenthal JT, Lipshutz GS, Singer JS. *Obesity and outcome following renal transplantation*. Am J Transplant, 2006. **6**(2): p. 357-63.
181. Kovesdy CP, Czira ME, Rudas A, Ujszaszi A, Rosivall L, Novak M, Kalantar-Zadeh K, Molnar MZ, Mucsi I. *Body mass index, waist circumference and mortality in kidney transplant recipients*. Am J Transplant, 2010. **10**(12): p. 2644-51.
182. Kramer H, Shoham D, McClure LA, Durazo-Arvizu R, Howard G, Judd S, Muntner P, Safford M, Warnock DG, McClellan W. *Association of waist circumference and body mass index with all-cause mortality in CKD: The REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) Study*. Am J Kidney Dis, 2011. **58**(2): p. 177-85.
183. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, Dotta F, Haller H, Hernandez D, Kasiske BL, Kiberd B, Krentz A, Legendre C, Marchetti P, Markell M, van der Woude FJ, Wheeler DC. *New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003*. Transplantation, 2003. **75**(10 Suppl): p. S53-24.

184. Pham PT, Pham PM, Pham SV, Pham PA, Pham PC. *New onset diabetes after transplantation (NODAT): an overview*. Diabetes Metab Syndr Obes, 2011. **4**: p. 175-86.
185. Knight SR, Morris PJ. *Steroid avoidance or withdrawal after renal transplantation increases the risk of acute rejection but decreases cardiovascular risk. A meta-analysis*. Transplantation, 2010. **89**(1): p. 1-14.
186. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. *Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States*. Am J Transplant, 2003. **3**(2): p. 178-85.
187. Kuo HT, Sampaio MS, Vincenti F, Bunnapradist S. *Associations of pretransplant diabetes mellitus, new-onset diabetes after transplant, and acute rejection with transplant outcomes: an analysis of the Organ Procurement and Transplant Network/United Network for Organ Sharing (OPTN/UNOS) database*. Am J Kidney Dis, 2010. **56**(6): p. 1127-39.
188. Mange KC, Cizman B, Joffe M, Feldman HI. *Arterial hypertension and renal allograft survival*. JAMA, 2000. **283**(5): p. 633-8.
189. Kasiske BL, Anjum S, Shah R, Skogen J, Kandaswamy C, Danielson B, O'Shaughnessy EA, Dahl DC, Silkensen JR, Sahadevan M, Snyder JJ. *Hypertension after kidney transplantation*. Am J Kidney Dis, 2004. **43**(6): p. 1071-81.
190. Campistol JM, Romero R, Paul J, Gutierrez-Dalmau A. *Epidemiology of arterial hypertension in renal transplant patients: changes over the last decade*. Nephrol Dial Transplant, 2004. **19 Suppl 3**: p. iii62-6.
191. Wadei HM, Textor SC. *Hypertension in the kidney transplant recipient*. Transplant Rev (Orlando), 2010. **24**(3): p. 105-20.
192. Pilmore HL, Skeans MA, Snyder JJ, Israni AK, Kasiske BL. *Cardiovascular disease medications after renal transplantation: results from the Patient Outcomes in Renal Transplantation study*. Transplantation, 2011. **91**(5): p. 542-51.
193. Heinze G, Mitterbauer C, Regele H, Kramar R, Winkelmayr WC, Curhan GC, Oberbauer R. *Angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin II type I receptor antagonist therapy is associated with prolonged patient and graft survival after renal transplantation*. J Am Soc Nephrol, 2006. **17**(3): p. 889-99.

194. Opelz G, Zeier M, Laux G, Morath C, Dohler B. *No improvement of patient or graft survival in transplant recipients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers: a collaborative transplant study report.* J Am Soc Nephrol, 2006. **17**(11): p. 3257-62.
195. Kobashigawa JA, Kasiske BL. *Hyperlipidemia in solid organ transplantation.* Transplantation, 1997. **63**(3): p. 331-8.
196. Fellstrom B. *Impact and management of hyperlipidemia posttransplantation.* Transplantation, 2000. **70**(11 Suppl): p. SS51-7.
197. Djamali A, Samaniego M, Muth B, Muehrer R, Hofmann RM, Pirsch J, Howard A, Mourad G, Becker BN. *Medical care of kidney transplant recipients after the first posttransplant year.* Clin J Am Soc Nephrol, 2006. **1**(4): p. 623-40.
198. Legendre C, Campistol JM, Squifflet JP, Burke JT. *Cardiovascular risk factors of sirolimus compared with cyclosporine: early experience from two randomized trials in renal transplantation.* Transplant Proc, 2003. **35**(3 Suppl): p. 151S-153S.
199. Kasiske BL. *Risk factors for accelerated atherosclerosis in renal transplant recipients.* Am J Med, 1988. **84**(6): p. 985-92.
200. Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P, Gronhagen-Riska C, Madsen S, Neumayer HH, Cole E, Maes B, Ambuhl P, Olsson AG, Hartmann A, Solbu DO, Pedersen TR. *Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial.* Lancet, 2003. **361**(9374): p. 2024-31.
201. Holdaas H, Fellstrom B, Cole E, Nyberg G, Olsson AG, Pedersen TR, Madsen S, Gronhagen-Riska C, Neumayer HH, Maes B, Ambuhl P, Hartmann A, Staffler B, Jardine AG. *Long-term cardiac outcomes in renal transplant recipients receiving fluvastatin: the ALERT extension study.* Am J Transplant, 2005. **5**(12): p. 2929-36.
202. Wiesbauer F, Heinze G, Mitterbauer C, Harnoncourt F, Horl WH, Oberbauer R. *Statin use is associated with prolonged survival of renal transplant recipients.* J Am Soc Nephrol, 2008. **19**(11): p. 2211-8.

203. Banas MC, Banas B, Wolf J, Hoffmann U, Kruger B, Boger CA, Orth SR, Kramer BK. *Smoking behaviour of patients before and after renal transplantation*. *Nephrol Dial Transplant*, 2008. **23**(4): p. 1442-6.
204. Kiberd B, Panek R. *Cardiovascular outcomes in the outpatient kidney transplant clinic: the Framingham risk score revisited*. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008. **3**(3): p. 822-8.
205. Silver SA, Huang M, Nash MM, Prasad GV. *Framingham risk score and novel cardiovascular risk factors underpredict major adverse cardiac events in kidney transplant recipients*. *Transplantation*, 2011. **92**(2): p. 183-9.
206. Roodnat JI, Mulder PG, Rischen-Vos J, van Riemsdijk IC, van Gelder T, Zietse R, JN IJ, Weimar W. *Proteinuria after renal transplantation affects not only graft survival but also patient survival*. *Transplantation*, 2001. **72**(3): p. 438-44.
207. Amer H, Fidler ME, Myslak M, Morales P, Kremers WK, Larson TS, Stegall MD, Cosio FG. *Proteinuria after kidney transplantation, relationship to allograft histology and survival*. *Am J Transplant*, 2007. **7**(12): p. 2748-56.
208. Halimi JM, Buchler M, Al-Najjar A, Laouad I, Chatelet V, Marliere JF, Nivet H, Lebranchu Y. *Urinary albumin excretion and the risk of graft loss and death in proteinuric and non-proteinuric renal transplant recipients*. *Am J Transplant*, 2007. **7**(3): p. 618-25.
209. Halimi JM, Matthias B, Al-Najjar A, Laouad I, Chatelet V, Marliere JF, Nivet H, Lebranchu Y. *Respective predictive role of urinary albumin excretion and nonalbumin proteinuria on graft loss and death in renal transplant recipients*. *Am J Transplant*, 2007. **7**(12): p. 2775-81.
210. Philipp T, Martinez F, Geiger H, Moulin B, Mourad G, Schmieder R, Lievre M, Heemann U, Legendre C. *Candesartan improves blood pressure control and reduces proteinuria in renal transplant recipients: results from SECRET*. *Nephrol Dial Transplant*, 2010. **25**(3): p. 967-76.
211. Knoll GA, Cantarovitch M, Cole E, Gill J, Gourishankar S, Holland D, Kiberd B, Muirhead N, Prasad R, Tibbles LA, Treleaven D, Fergusson D. *The Canadian ACE-inhibitor trial to improve renal outcomes and patient survival in kidney transplantation--study design*. *Nephrol Dial Transplant*, 2008. **23**(1): p. 354-8.

212. Bostom AG, Carpenter MA, Kusek JW, Levey AS, Hunsicker L, Pfeffer MA, Selhub J, Jacques PF, Cole E, Gravens-Mueller L, House AA, Kew C, McKenney JL, Pacheco-Silva A, Pesavento T, Pirsch J, Smith S, Solomon S, Weir M. *Homocysteine-lowering and cardiovascular disease outcomes in kidney transplant recipients: primary results from the Folic Acid for Vascular Outcome Reduction in Transplantation trial*. *Circulation*, 2011. **123**(16): p. 1763-70.
213. Roodnat JI, van Gurp EA, Mulder PG, van Gelder T, de Rijke YB, de Herder WW, Kal-van Gestel JA, Pols HA, Ijzermans JN, Weimar W. *High pretransplant parathyroid hormone levels increase the risk for graft failure after renal transplantation*. *Transplantation*, 2006. **82**(3): p. 362-7.
214. Schaeffner ES, Fodinger M, Kramar R, Sunder-Plassmann G, Winkelmayr WC. *Prognostic associations of serum calcium, phosphate and calcium phosphate concentration product with outcomes in kidney transplant recipients*. *Transpl Int*, 2007. **20**(3): p. 247-55.
215. Sampaio MS, Molnar MZ, Kovesdy CP, Mehrotra R, Mucsi I, Sim JJ, Krishnan M, Nissenson AR, Kalantar-Zadeh K. *Association of pretransplant serum phosphorus with posttransplant outcomes*. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011. **6**(11): p. 2712-21.
216. Wolf M, Molnar MZ, Amaral AP, Czira ME, Rudas A, Ujaszasi A, Kiss I, Rosivall L, Kosa J, Lakatos P, Kovesdy CP, Mucsi I. *Elevated fibroblast growth factor 23 is a risk factor for kidney transplant loss and mortality*. *J Am Soc Nephrol*, 2011. **22**(5): p. 956-66.
217. Abedini S, Meinitzer A, Holme I, Marz W, Weihrauch G, Fellstrom B, Jardine A, Holdaas H. *Asymmetrical dimethylarginine is associated with renal and cardiovascular outcomes and all-cause mortality in renal transplant recipients*. *Kidney Int*, 2010. **77**(1): p. 44-50.
218. Rambod M, Bross R, Zitterkoph J, Benner D, Pithia J, Colman S, Kovesdy CP, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. *Association of Malnutrition-Inflammation Score with quality of life and mortality in hemodialysis patients: a 5-year prospective cohort study*. *Am J Kidney Dis*, 2009. **53**(2): p. 298-309.
219. Winkelmayr WC, Schaeffner ES, Chandraker A, Kramar R, Rumpold H, Sunder-Plassmann G, Fodinger M. *A J-shaped association between high-*

- sensitivity C-reactive protein and mortality in kidney transplant recipients. Transpl Int, 2007. 20(6): p. 505-11.*
220. Molnar MZ, Keszei A, Czira ME, Rudas A, Ujszaszi A, Haromszeki B, Kosa JP, Lakatos P, Sarvary E, Beko G, Fornadi K, Kiss I, Rempfort 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): p. 102-11.*
221. Molnar MZ, Czira ME, Rudas A, Ujszaszi A, Lindner A, Fornadi K, Kiss I, Rempfort 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): p. 101-8.*
222. Molnar MZ, Lazar AS, Lindner A, Fornadi K, Czira ME, Dunai A, Zoller R, Szentkiralyi A, Rosivall L, Shapiro CM, Novak M, Mucsi I. *Sleep apnea is associated with cardiovascular risk factors among kidney transplant patients. Clin J Am Soc Nephrol, 2010. 5(1): p. 125-32.*
223. Szeifert L, Molnar MZ, Ambrus C, Koczy AB, Kovacs AZ, Vamos EP, Keszei A, Mucsi I, Novak M. *Symptoms of depression in kidney transplant recipients: a cross-sectional study. Am J Kidney Dis, 2010. 55(1): p. 132-40.*
224. Novak M, Molnar MZ, Szeifert L, Kovacs AZ, Vamos EP, Zoller R, Keszei A, Mucsi I. *Depressive symptoms and mortality in patients after kidney transplantation: a prospective prevalent cohort study. Psychosom Med, 2010. 72(6): p. 527-34.*
225. Denhaerynck K, Burkhalter F, Schafer-Keller P, Steiger J, Bock A, De Geest S. *Clinical consequences of non adherence to immunosuppressive medication in kidney transplant patients. Transpl Int, 2009. 22(4): p. 441-6.*
226. Prendergast MB, Gaston RS. *Optimizing medication adherence: an ongoing opportunity to improve outcomes after kidney transplantation. Clin J Am Soc Nephrol, 2010. 5(7): p. 1305-11.*
227. Chisholm-Burns MA, Spivey CA, Rehfeld R, Zawaideh M, Roe DJ, Gruessner R. *Immunosuppressant therapy adherence and graft failure among pediatric renal transplant recipients. Am J Transplant, 2009. 9(11): p. 2497-504.*

228. Dobbels F, Vanhaecke J, Dupont L, Nevens F, Verleden G, Pirenne J, De Geest S. *Pretransplant predictors of posttransplant adherence and clinical outcome: an evidence base for pretransplant psychosocial screening*. *Transplantation*, 2009. **87**(10): p. 1497-504.
229. Cosio FG, Alamir A, Yim S, Pesavento TE, Falkenhain ME, Henry ML, Elkhammas EA, Davies EA, Bumgardner GL, Ferguson RM. *Patient survival after renal transplantation: I. The impact of dialysis pre-transplant*. *Kidney Int*, 1998. **53**(3): p. 767-72.
230. Meier-Kriesche HU, Kaplan B. *Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes: a paired donor kidney analysis*. *Transplantation*, 2002. **74**(10): p. 1377-81.
231. Goldfarb-Rumyantzev A, Hurdle JF, Scandling J, Wang Z, Baird B, Barenbaum L, Cheung AK. *Duration of end-stage renal disease and kidney transplant outcome*. *Nephrol Dial Transplant*, 2005. **20**(1): p. 167-75.
232. Moser B, Roth G, Brunner M, Lilaj T, Deicher R, Wolner E, Kovarik J, Boltz-Nitulescu G, Vychytil A, Ankersmit HJ. *Aberrant T cell activation and heightened apoptotic turnover in end-stage renal failure patients: a comparative evaluation between non-dialysis, haemodialysis, and peritoneal dialysis*. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003. **308**(3): p. 581-5.
233. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW. *Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention*. *Circulation*, 2003. **108**(17): p. 2154-69.
234. Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, MacLeod B, Salem DN, Griffith JL, Coresh J, Levey AS, Sarnak MJ. *Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community*. *J Am Coll Cardiol*, 2003. **41**(1): p. 47-55.

235. Chalem Y, Ryckelynck JP, Tuppin P, Verger C, Chauve S, Glotz D. *Access to, and outcome of, renal transplantation according to treatment modality of end-stage renal disease in France.* *Kidney Int*, 2005. **67**(6): p. 2448-53.
236. Kessler M, Ladriere M, Giral M, Souillou JP, Legendre C, Martinez F, Rostaing L, Alla F. *Does pre-emptive kidney transplantation with a deceased donor improve outcomes? Results from a French transplant network.* *Transpl Int*, 2011. **24**(3): p. 266-75.
237. Resende L, Guerra J, Santana A, Mil-Homens C, Abreu F, da Costa AG. *Influence of dialysis duration and modality on kidney transplant outcomes.* *Transplant Proc*, 2009. **41**(3): p. 837-9.
238. Stevens LA, Levey AS. *Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR.* *J Am Soc Nephrol*, 2009. **20**(11): p. 2305-13.
239. Cockcroft DW, Gault MH. *Prediction of creatinine clearance from serum creatinine.* *Nephron*, 1976. **16**(1): p. 31-41.
240. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, Kusek JW, Van Lente F. *Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate.* *Ann Intern Med*, 2006. **145**(4): p. 247-54.
241. Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW, Van Lente F. *Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values.* *Clin Chem*, 2007. **53**(4): p. 766-72.
242. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J. *A new equation to estimate glomerular filtration rate.* *Ann Intern Med*, 2009. **150**(9): p. 604-12.
243. White CA, Knoll GA, Poggio ED. *Measuring vs estimating glomerular filtration rate in kidney transplantation.* *Transplant Rev (Orlando)*, 2010. **24**(1): p. 18-27.
244. Muntner P, He J, Hamm L, Loria C, Whelton PK. *Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States.* *J Am Soc Nephrol*, 2002. **13**(3): p. 745-53.

245. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. *Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization*. *N Engl J Med*, 2004. **351**(13): p. 1296-305.
246. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. *Cardiorenal syndrome*. *J Am Coll Cardiol*, 2008. **52**(19): p. 1527-39.
247. Astor BC, Coresh J, Heiss G, Pettitt D, Sarnak MJ. *Kidney function and anemia as risk factors for coronary heart disease and mortality: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study*. *Am Heart J*, 2006. **151**(2): p. 492-500.
248. Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, van der Velde M, Woodward M, Levey AS, Jong PE, Coresh J, de Jong PE, El-Nahas M, Eckardt KU, Kasiske BL, Wright J, Appel L, Greene T, Levin A, Djurdjev O, Wheeler DC, Landray MJ, Townsend JN, Emberson J, Clark LE, Macleod A, Marks A, Ali T, Fluck N, Prescott G, Smith DH, Weinstein JR, Johnson ES, Thorp ML, Wetzels JF, Blankestijn PJ, van Zuilten AD, Menon V, Sarnak M, Beck G, Kronenberg F, Kollerits B, Froissart M, Stengel B, Metzger M, Remuzzi G, Ruggenenti P, Perna A, Heerspink HJ, Brenner B, de Zeeuw D, Rossing P, Parving HH, Auguste P, Veldhuis K, Wang Y, Camarata L, Thomas B, Manley T. *Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts*. *Kidney Int*, 2011. **79**(12): p. 1331-40.
249. Tangri N, Stevens LA, Griffith J, Tighiouart H, Djurdjev O, Naimark D, Levin A, Levey AS. *A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure*. *JAMA*, 2011. **305**(15): p. 1553-9.
250. Mafham M, Emberson J, Landray MJ, Wen CP, Baigent C. *Estimated glomerular filtration rate and the risk of major vascular events and all-cause mortality: a meta-analysis*. *PLoS One*, 2011. **6**(10): p. e25920.
251. Nankivell BJ, Gruenewald SM, Allen RD, Chapman JR. *Predicting glomerular filtration rate after kidney transplantation*. *Transplantation*, 1995. **59**(12): p. 1683-9.
252. Poge U, Gerhardt T, Palmedo H, Klehr HU, Sauerbruch T, Woitas RP. *MDRD equations for estimation of GFR in renal transplant recipients*. *Am J Transplant*, 2005. **5**(6): p. 1306-11.

253. Poge U, Gerhardt T, Stoffel-Wagner B, Palmedo H, Klehr HU, Sauerbruch T, Woitas RP. *Can modifications of the MDRD formula improve the estimation of glomerular filtration rate in renal allograft recipients?* Nephrol Dial Transplant, 2007. **22**(12): p. 3610-5.
254. Burke JT, Brault Y, Kahan BD, Hricik DE, Grinyo JM, Chapman JR, Polinsky M, Neylan JF. *Accuracy and variability of equations to estimate glomerular filtration rates in renal transplant patients receiving sirolimus and/or calcineurin inhibitor immunosuppression.* Transpl Int, 2008. **21**(5): p. 434-40.
255. White CA, Huang D, Akbari A, Garland J, Knoll GA. *Performance of creatinine-based estimates of GFR in kidney transplant recipients: a systematic review.* Am J Kidney Dis, 2008. **51**(6): p. 1005-15.
256. Poge U, Gerhardt T, Stoffel-Wagner B, Sauerbruch T, Woitas RP. *Validation of the CKD-EPI formula in patients after renal transplantation.* Nephrol Dial Transplant, 2011. **26**(12): p. 4104-8.
257. Fellstrom B, Jardine AG, Soveri I, Cole E, Neumayer HH, Maes B, Gimpelewicz C, Holdaas H. *Renal dysfunction is a strong and independent risk factor for mortality and cardiovascular complications in renal transplantation.* Am J Transplant, 2005. **5**(8): p. 1986-91.
258. Fellstrom B, Holdaas H, Jardine AG, Nyberg G, Gronhagen-Riska C, Madsen S, Neumayer HH, Cole E, Maes B, Ambuhl P, Olsson AG, Staffler B, Pedersen TR. *Risk factors for reaching renal endpoints in the assessment of Lescol in renal transplantation (ALERT) trial.* Transplantation, 2005. **79**(2): p. 205-12.
259. Fellstrom B, Holdaas H, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P, Gronhagen-Riska C, Madsen S, Neumayer HH, Cole E, Maes B, Ambuhl P, Olsson AG, Hartmann A, Logan JO, Pedersen TR. *Effect of fluvastatin on renal end points in the Assessment of Lescol in Renal Transplant (ALERT) trial.* Kidney Int, 2004. **66**(4): p. 1549-55.
260. de Mattos AM, Prather J, Olyaei AJ, Shibagaki Y, Keith DS, Mori M, Norman DJ, Becker T. *Cardiovascular events following renal transplantation: role of traditional and transplant-specific risk factors.* Kidney Int, 2006. **70**(4): p. 757-64.

261. Lenihan CR, O'Kelly P, Mohan P, Little D, Walshe JJ, Kieran NE, Conlon PJ. *MDRD-estimated GFR at one year post-renal transplant is a predictor of long-term graft function*. *Ren Fail*, 2008. **30**(4): p. 345-52.
262. Moore J, He X, Cockwell P, Little MA, Johnston A, Borrows R. *The impact of hemoglobin levels on patient and graft survival in renal transplant recipients*. *Transplantation*, 2008. **86**(4): p. 564-70.
263. Shirali AC, Bia MJ. *Management of cardiovascular disease in renal transplant recipients*. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008. **3**(2): p. 491-504.
264. Gill JS, Tonelli M, Mix CH, Johnson N, Pereira BJ. *The effect of maintenance immunosuppression medication on the change in kidney allograft function*. *Kidney Int*, 2004. **65**(2): p. 692-9.
265. Marcen R, Morales JM, Fernandez-Rodriguez A, Capdevila L, Pallardo L, Plaza JJ, Cubero JJ, Puig JM, Sanchez-Fructuoso A, Arias M, Alperovich G, Seron D. *Long-term graft function changes in kidney transplant recipients*. *NDT Plus*, 2010. **3**(Suppl_2): p. ii2-ii8.
266. Hernandez D, Sanchez-Fructuoso A, Gonzalez-Posada JM, Arias M, Campistol JM, Rufino M, Morales JM, Moreso F, Perez G, Torres A, Seron D. *A novel risk score for mortality in renal transplant recipients beyond the first posttransplant year*. *Transplantation*, 2009. **88**(6): p. 803-9.
267. *IV. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: update 2000*. *Am J Kidney Dis*, 2001. **37**(1 Suppl 1): p. S182-238.
268. *KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target*. *Am J Kidney Dis*, 2007. **50**(3): p. 471-530.
269. McFarlane SI, Chen SC, Whaley-Connell AT, Sowers JR, Vassalotti JA, Salifu MO, Li S, Wang C, Bakris G, McCullough PA, Collins AJ, Norris KC. *Prevalence and associations of anemia of CKD: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004*. *Am J Kidney Dis*, 2008. **51**(4 Suppl 2): p. S46-55.
270. Kasiske BL, Vazquez MA, Harmon WE, Brown RS, Danovitch GM, Gaston RS, Roth D, Scandling JD, Singer GG. *Recommendations for the outpatient*

- surveillance of renal transplant recipients. American Society of Transplantation. J Am Soc Nephrol, 2000. 11 Suppl 15: p. S1-86.*
271. Locatelli F, Covic A, Eckardt KU, Wiecek A, Vanholder R. *Anaemia management in patients with chronic kidney disease: a position statement by the Anaemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP).* Nephrol Dial Transplant, 2009. **24**(2): p. 348-54.
272. Hsu CY, McCulloch CE, Curhan GC. *Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey.* J Am Soc Nephrol, 2002. **13**(2): p. 504-10.
273. Astor BC, Muntner P, Levin A, Eustace JA, Coresh J. *Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994).* Arch Intern Med, 2002. **162**(12): p. 1401-8.
274. McClellan W, Aronoff SL, Bolton WK, Hood S, Lorber DL, Tang KL, Tse TF, Wasserman B, Leiserowitz M. *The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease.* Curr Med Res Opin, 2004. **20**(9): p. 1501-10.
275. Locatelli F, Pisoni RL, Combe C, Bommer J, Andreucci VE, Piera L, Greenwood R, Feldman HI, Port FK, Held PJ. *Anaemia in haemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS).* Nephrol Dial Transplant, 2004. **19**(1): p. 121-32.
276. Avram MM, Blaustein D, Fein PA, Goel N, Chattopadhyay J, Mittman N. *Hemoglobin predicts long-term survival in dialysis patients: a 15-year single-center longitudinal study and a correlation trend between prealbumin and hemoglobin.* Kidney Int Suppl, 2003(87): p. S6-11.
277. Besarab A, Goodkin DA, Nissenson AR. *The normal hematocrit study--follow-up.* N Engl J Med, 2008. **358**(4): p. 433-4.
278. Regidor DL, Kopple JD, Kovesdy CP, Kilpatrick RD, McAllister CJ, Aronovitz J, Greenland S, Kalantar-Zadeh K. *Associations between changes in hemoglobin and administered erythropoiesis-stimulating agent and survival in hemodialysis patients.* J Am Soc Nephrol, 2006. **17**(4): p. 1181-91.

279. Molnar MZ, Mehrotra R, Duong U, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. *Association of hemoglobin and survival in peritoneal dialysis patients*. Clin J Am Soc Nephrol, 2011. **6**(8): p. 1973-81.
280. Levin A, Singer J, Thompson CR, Ross H, Lewis M. *Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention*. Am J Kidney Dis, 1996. **27**(3): p. 347-54.
281. Jurkovitz CT, Abramson JL, Vaccarino LV, Weintraub WS, McClellan WM. *Association of high serum creatinine and anemia increases the risk of coronary events: results from the prospective community-based atherosclerosis risk in communities (ARIC) study*. J Am Soc Nephrol, 2003. **14**(11): p. 2919-25.
282. Abramson JL, Jurkovitz CT, Vaccarino V, Weintraub WS, McClellan W. *Chronic kidney disease, anemia, and incident stroke in a middle-aged, community-based population: the ARIC Study*. Kidney Int, 2003. **64**(2): p. 610-5.
283. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Schwartz D, Wollman Y, Iaina A. *Erythropoietin should be part of congestive heart failure management*. Kidney Int Suppl, 2003(87): p. S40-7.
284. Silverberg D, Wexler D, Blum M, Wollman Y, Iaina A. *The cardio-renal anaemia syndrome: does it exist?* Nephrol Dial Transplant, 2003. **18 Suppl 8**: p. viii7-12.
285. Voormolen N, Grootendorst DC, Urlings TA, Boeschoten EW, Sijpkens YW, Huisman RM, Krediet RT, Dekker FW. *Prevalence of anemia and its impact on mortality and hospitalization rate in predialysis patients*. Nephron Clin Pract, 2010. **115**(2): p. c133-41.
286. Xue JL, St Peter WL, Ebben JP, Everson SE, Collins AJ. *Anemia treatment in the pre-ESRD period and associated mortality in elderly patients*. Am J Kidney Dis, 2002. **40**(6): p. 1153-61.
287. Seliger S, Fox KM, Gandra SR, Bradbury B, Hsu VD, Walker L, Chiou CF, Fink JC. *Timing of erythropoiesis-stimulating agent initiation and adverse outcomes in nondialysis CKD: a propensity-matched observational study*. Clin J Am Soc Nephrol, 2010. **5**(5): p. 882-8.

288. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, Reddan D. *Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease*. N Engl J Med, 2006. **355**(20): p. 2085-98.
289. Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, Burger HU, Scherhag A. *Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia*. N Engl J Med, 2006. **355**(20): p. 2071-84.
290. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, Feyzi JM, Ivanovich P, Kewalramani R, Levey AS, Lewis EF, McGill JB, McMurray JJ, Parfrey P, Parving HH, Remuzzi G, Singh AK, Solomon SD, Toto R. *A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease*. N Engl J Med, 2009. **361**(21): p. 2019-32.
291. Singh AK. *Does TREAT give the boot to ESAs in the treatment of CKD anemia?* J Am Soc Nephrol, 2010. **21**(1): p. 2-6.
292. Solomon SD, Uno H, Lewis EF, Eckardt KU, Lin J, Burdmann EA, de Zeeuw D, Ivanovich P, Levey AS, Parfrey P, Remuzzi G, Singh AK, Toto R, Huang F, Rossert J, McMurray JJ, Pfeffer MA. *Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes*. N Engl J Med, 2010. **363**(12): p. 1146-55.
293. Unger EF, Thompson AM, Blank MJ, Temple R. *Erythropoiesis-stimulating agents--time for a reevaluation*. N Engl J Med, 2010. **362**(3): p. 189-92.
294. Keithi-Reddy SR, Addabbo F, Patel TV, Mittal BV, Goligorsky MS, Singh AK. *Association of anemia and erythropoiesis stimulating agents with inflammatory biomarkers in chronic kidney disease*. Kidney Int, 2008. **74**(6): p. 782-90.
295. Locatelli F, Aljama P, Canaud B, Covic A, De Francisco A, Macdougall IC, Wiecek A, Vanholder R. *Target haemoglobin to aim for with erythropoiesis-stimulating agents: a position statement by ERBP following publication of the Trial to reduce cardiovascular events with Aranesp therapy (TREAT) study*. Nephrol Dial Transplant, 2010. **25**(9): p. 2846-50.
296. Fishbane S, Berns JS. *Hemoglobin cycling in hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin*. Kidney Int, 2005. **68**(3): p. 1337-43.
297. Fishbane S, Berns JS. *Evidence and implications of haemoglobin cycling in anaemia management*. Nephrol Dial Transplant, 2007. **22**(8): p. 2129-32.

298. Gilbertson DT, Peng Y, Bradbury B, Ebben JP, Collins AJ. *Hemoglobin level variability: anemia management among variability groups*. Am J Nephrol, 2009. **30**(6): p. 491-8.
299. Minutolo R, Chiodini P, Cianciaruso B, Pota A, Bellizzi V, Avino D, Mascia S, Laurino S, Bertino V, Conte G, De Nicola L. *Epoetin therapy and hemoglobin level variability in nondialysis patients with chronic kidney disease*. Clin J Am Soc Nephrol, 2009. **4**(3): p. 552-9.
300. Singh AK, Milford E, Fishbane S, Keithi-Reddy SR. *Managing anemia in dialysis patients: hemoglobin cycling and overshoot*. Kidney Int, 2008. **74**(5): p. 679-83.
301. Besarab A, Caro J, Jarrell BE, Francos G, Erslev AJ. *Dynamics of erythropoiesis following renal transplantation*. Kidney Int, 1987. **32**(4): p. 526-36.
302. Sun CH, Ward HJ, Paul WL, Koyle MA, Yanagawa N, Lee DB. *Serum erythropoietin levels after renal transplantation*. N Engl J Med, 1989. **321**(3): p. 151-7.
303. Lee DB. *Interrelationship between erythropoietin and erythropoiesis: insights from renal transplantation*. Am J Kidney Dis, 1991. **18**(4 Suppl 1): p. 54-6.
304. Vasquez EM, Pollak R. *Effect of pretransplant erythropoietin therapy on renal allograft outcome*. Transplantation, 1996. **62**(7): p. 1026-8.
305. Muirhead N. *Erythropoietin and renal transplantation*. Kidney Int Suppl, 1999. **69**: p. S86-92.
306. Fehrman-Ekholm I, Sumitran-Karuppan S. *Antibodies in alloimmunized uraemic patients treated with recombinant erythropoietin*. Transpl Int, 1994. **7 Suppl 1**: p. S290-3.
307. Lietz K, Lao M, Paczek L, Gorski A, Gaciong Z. *The impact of pretransplant erythropoietin therapy on late outcomes of renal transplantation*. Ann Transplant, 2003. **8**(2): p. 17-24.
308. Tornero F, Prats D, Alvarez-Sala JL, Coronel F, Sanchez A, Barrientos A. *Iron deficiency anemia after successful renal transplantation*. J Urol, 1993. **149**(6): p. 1398-400.

309. Moore LW, Smith SO, Winsett RP, Acchiardo SR, Gaber AO. *Factors affecting erythropoietin production and correction of anemia in kidney transplant recipients.* Clin Transplant, 1994. **8**(4): p. 358-64.
310. Van Loo A, Vanholder R, Bernaert P, De Roose J, Lameire N. *Recombinant human erythropoietin corrects anaemia during the first weeks after renal transplantation: a randomized prospective study.* Nephrol Dial Transplant, 1996. **11**(9): p. 1815-21.
311. Jindal KK, Hirsch DJ, Belitsky P, Whalen MA. *Low-dose subcutaneous erythropoietin corrects the anaemia of renal transplant failure.* Nephrol Dial Transplant, 1992. **7**(2): p. 143-6.
312. Muirhead N, Cattran DC, Zaltzman J, Jindal K, First MR, Boucher A, Keown PA, Munch LC, Wong C. *Safety and efficacy of recombinant human erythropoietin in correcting the anemia of patients with chronic renal allograft dysfunction.* J Am Soc Nephrol, 1994. **5**(5): p. 1216-22.
313. Yorgin PD, Scandling JD, Belson A, Sanchez J, Alexander SR, Andreoni KA. *Late post-transplant anemia in adult renal transplant recipients. An under-recognized problem?* Am J Transplant, 2002. **2**(5): p. 429-35.
314. Mix TC, Kazmi W, Khan S, Ruthazer R, Rohrer R, Pereira BJ, Kausz AT. *Anemia: a continuing problem following kidney transplantation.* Am J Transplant, 2003. **3**(11): p. 1426-33.
315. Molnar MZ, Mucsi I, Macdougall IC, Marsh JE, Yaqoob M, Main J, Courtney AE, Fogarty D, Mikhail A, Choukroun G, Short CD, Covic A, Goldsmith DJ. *Prevalence and management of anaemia in renal transplant recipients: data from ten European centres.* Nephron Clin Pract, 2011. **117**(2): p. c127-34.
316. Sinnamon KT, Courtney AE, Maxwell AP, McNamee PT, Savage G, Fogarty DG. *Level of renal function and serum erythropoietin levels independently predict anaemia post-renal transplantation.* Nephrol Dial Transplant, 2007. **22**(7): p. 1969-73.
317. Blosser CD, Bloom RD. *Posttransplant anemia in solid organ recipients.* Transplant Rev (Orlando), 2010. **24**(2): p. 89-98.
318. Vitko S, Margreiter R, Weimar W, Dantal J, Viljoen HG, Li Y, Jappe A, Cretin N. *Everolimus (Certican) 12-month safety and efficacy versus mycophenolate*

- mofetil in de novo renal transplant recipients*. *Transplantation*, 2004. **78**(10): p. 1532-40.
319. Tedesco-Silva H, Jr., Vitko S, Pascual J, Eris J, Magee JC, Whelchel J, Civati G, Campbell S, Alves-Filho G, Bourbigot B, Garcia VD, Leone J, Esmeraldo R, Rigotti P, Cambi V, Haas T. *12-month safety and efficacy of everolimus with reduced exposure cyclosporine in de novo renal transplant recipients*. *Transpl Int*, 2007. **20**(1): p. 27-36.
320. Ortiz F, Guirado L, Diaz J, Garcia-Trabanino R, Garra N, Sainz Z, Picazo M, Garcia RM, Alcaraz A, Sola R. *Use of recombinant human erythropoietin in kidney transplant patients with stable graft function*. *Transplant Proc*, 2003. **35**(5): p. 1767-8.
321. McDevitt LM, Smith LD, Somerville KT, Corbett JL, Shihab FS. *A retrospective assessment of pre-treatment variables on the response to darbepoetin alfa after renal transplantation*. *Am J Transplant*, 2005. **5**(8): p. 1948-56.
322. Sanchez-Fructuoso A, Guirado L, Ruiz JC, Torregrosa V, Gonzalez E, Suarez ML, Gallego R. *Anemia control in kidney transplant patients treated with methoxy polyethylene glycol-epoetin beta (mircera): the Anemiatrans Group*. *Transplant Proc*, 2010. **42**(8): p. 2931-4.
323. Winkelmayr WC, Lorenz M, Kramar R, Horl WH, Sunder-Plassmann G. *Percentage of hypochromic red blood cells is an independent risk factor for mortality in kidney transplant recipients*. *Am J Transplant*, 2004. **4**(12): p. 2075-81.
324. Imoagene-Oyedede AE, Rosas SE, Doyle AM, Goral S, Bloom RD. *Posttransplantation anemia at 12 months in kidney recipients treated with mycophenolate mofetil: risk factors and implications for mortality*. *J Am Soc Nephrol*, 2006. **17**(11): p. 3240-7.
325. Craven J, Littlefield C, Rodin G, Murray M. *The Endstage Renal Disease Severity Index (ESRD-SI)*. *Psychol Med*, 1991. **21**(1): p. 237-43.
326. Molnar MZ, Szentkiralyi A, Lindner A, Czira ME, Szeifert L, Kovacs AZ, Fornadi K, Szabo A, Rosivall L, Mucsi I, Novak M. *Restless legs syndrome and*

- mortality in kidney transplant recipients. Am J Kidney Dis, 2007. 50(5): p. 813-20.*
327. Mucsi I, Kovacs AZ, Molnar MZ, Novak M. *Co-morbidity and quality of life in chronic kidney disease patients. J Nephrol, 2008. 21 Suppl 13: p. S84-91.*
328. Molnar MZ, Novak M, Ambrus C, Szeifert L, Kovacs A, Pap J, Rempfort A, Mucsi I. *Restless Legs Syndrome in patients after renal transplantation. Am J Kidney Dis, 2005. 45(2): p. 388-96.*
329. Molnar-Varga M, Molnar MZ, Szeifert L, Kovacs AZ, Kelemen A, Becze A, Laszlo G, Szentkiralyi A, Czira ME, Mucsi I, Novak M. *Health-related quality of life and clinical outcomes in kidney transplant recipients. Am J Kidney Dis, 2011. 58(3): p. 444-52.*
330. Rigatto C, Parfrey P, Foley R, Negrijn C, Tribula C, Jeffery J. *Congestive heart failure in renal transplant recipients: risk factors, outcomes, and relationship with ischemic heart disease. J Am Soc Nephrol, 2002. 13(4): p. 1084-90.*
331. Rigatto C, Foley R, Jeffery J, Negrijn C, Tribula C, Parfrey P. *Electrocardiographic left ventricular hypertrophy in renal transplant recipients: prognostic value and impact of blood pressure and anemia. J Am Soc Nephrol, 2003. 14(2): p. 462-8.*
332. Ponticelli C, Villa M. *Role of anaemia in cardiovascular mortality and morbidity in transplant patients. Nephrol Dial Transplant, 2002. 17 Suppl 1: p. 41-6.*
333. DeLoach SS, Berns JS. *Arterial stiffness and vascular calcification in dialysis patients: new measures of cardiovascular risk. Semin Dial, 2007. 20(5): p. 477-9.*
334. Gelev S, Spasovski G, Dzikova S, Trajkovski Z, Damjanovski G, Amitov V, Sikole A. *Vascular calcification and atherosclerosis in hemodialysis patients: what can we learn from the routine clinical practice? Int Urol Nephrol, 2008. 40(3): p. 763-70.*
335. Faul C, Amaral AP, Oskoueï B, Hu MC, Sloan A, Isakova T, Gutierrez OM, Aguillon-Prada R, Lincoln J, Hare JM, Mundel P, Morales A, Scialla J, Fischer M, Soliman EZ, Chen J, Go AS, Rosas SE, Nessel L, Townsend RR, Feldman HI, St John Sutton M, Ojo A, Gadegbeku C, Di Marco GS, Reuter S, Kentrup D,

- Tiemann K, Brand M, Hill JA, Moe OW, Kuro OM, Kusek JW, Keane MG, Wolf M. *FGF23 induces left ventricular hypertrophy*. J Clin Invest, 2011. **121**(11): p. 4393-408.
336. Isakova T, Xie H, Yang W, Xie D, Anderson AH, Scialla J, Wahl P, Gutierrez OM, Steigerwalt S, He J, Schwartz S, Lo J, Ojo A, Sondheim J, Hsu CY, Lash J, Leonard M, Kusek JW, Feldman HI, Wolf M. *Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease*. JAMA, 2011. **305**(23): p. 2432-9.
337. Vanholder R, Baurmeister U, Brunet P, Cohen G, Glorieux G, Jankowski J. *A bench to bedside view of uremic toxins*. J Am Soc Nephrol, 2008. **19**(5): p. 863-70.
338. Schnitzler MA, Lentine KL, Axelrod D, Gheorghian A, You M, Kalsekar A, L'Italien G. *Use of 12-Month Renal Function and Baseline Clinical Factors to Predict Long-Term Graft Survival: Application to BENEFIT and BENEFIT-EXT Trials*. Transplantation, 2011.
339. Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA. *The relationship between kidney function and long-term graft survival after kidney transplant*. Am J Kidney Dis, 2011. **57**(3): p. 466-75.
340. Kukla A, Adulla M, Pascual J, Samaniego M, Nanovic L, Becker BN, Djamali A. *CKD stage-to-stage progression in native and transplant kidney disease*. Nephrol Dial Transplant, 2008. **23**(2): p. 693-700.
341. Yarlagadda SG, Coca SG, Formica RN, Jr., Poggio ED, Parikh CR. *Association between delayed graft function and allograft and patient survival: a systematic review and meta-analysis*. Nephrol Dial Transplant, 2009. **24**(3): p. 1039-47.
342. Chhabra D, Grafals M, Skaro AI, Parker M, Gallon L. *Impact of anemia after renal transplantation on patient and graft survival and on rate of acute rejection*. Clin J Am Soc Nephrol, 2008. **3**(4): p. 1168-74.
343. Kamar N, Rostaing L. *Negative impact of one-year anemia on long-term patient and graft survival in kidney transplant patients receiving calcineurin inhibitors and mycophenolate mofetil*. Transplantation, 2008. **85**(8): p. 1120-4.
344. Winkelmayr WC, Lorenz M, Kramar R, Fodinger M, Horl WH, Sunder-Plassmann G. *C-reactive protein and body mass index independently predict*

- mortality in kidney transplant recipients. Am J Transplant, 2004. 4(7): p. 1148-54.*
345. 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, Rempert A, Goldsmith DJ, Kovcsy CP, Mucsi I. *Association between the malnutrition-inflammation score and post-transplant anaemia. Nephrol Dial Transplant, 2011. 26(6): p. 2000-6.*
346. Heinze G, Kainz A, Horl WH, Oberbauer R. *Mortality in renal transplant recipients given erythropoietins to increase haemoglobin concentration: cohort study. BMJ, 2009. 339: p. b4018.*
347. Gomez-Alamillo C, Fernandez-Fresnedo G, Ortega F, Campistol JM, Gentil MA, Arias M. *Erythropoietin resistance as surrogate marker of graft and patient survival in renal transplantation: 3-year prospective multicenter study. Transplant Proc, 2010. 42(8): p. 2935-7.*
348. Sinkeler SJ, Zelle DM, Homan van der Heide JJ, Gans RO, Navis G, Bakker SJ. *Endogenous Plasma Erythropoietin, Cardiovascular Mortality and All-Cause Mortality in Renal Transplant Recipients. Am J Transplant, 2011.*
349. Molnar MZ, Tabak AG, Alam A, Czira ME, Rudas A, Ujszaszi A, Beko G, Novak M, Kalantar-Zadeh K, Kovcsy CP, Mucsi I. *Serum erythropoietin level and mortality in kidney transplant recipients. Clin J Am Soc Nephrol, 2011. 6(12): p. 2879-86.*
350. Choukroun G, Kamar N, Dussol B, Etienne I, Cassuto-Viguiet E, Toupance O, Glowacki F, Moulin B, Lebranchu Y, Touchard G, Jaureguy M, Pallet N, Le Meur Y, Rostaing L, Martinez F. *Correction of Postkidney Transplant Anemia Reduces Progression of Allograft Nephropathy. J Am Soc Nephrol, 2011.*

11. 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.
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.
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
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
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
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.

7. Molnar MZ, Novak M, Ambrus C, Kovacs A, Pap J, **Rempport A**, Szeifert L, Mucsi I. Anemia in kidney transplanted patients. Clin Transplant. 2005 Dec;19(6):825-33.
8. Szeifert L, Molnár M Zs, Czira M, Kovács Á ZS, Lindner A, Ambrus Cs, **Rempport 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. Molnar MZ, Langer RM, **Rempport A**, Czira ME, Rajczy K, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP, Novak M, Mucsi I, Rosivall L. Roma ethnicity and clinical outcomes in kidney transplant recipients. Int Urol Nephrol, 2011. nov.4.
2. Szentkirályi A, Czira ME, Molnar MZ, Kovesdy CP, **Rempport 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
3. Kovesdy CP, Molnar MZ, Czira ME, Rudas A, Ujszaszi A, Sarvary E, Ambrus C, Szathmari M, **Rempport A**, Mucsi I. Diagnostic accuracy of parathyroid hormone levels in kidney transplant recipients with moderate-to-advanced CKD. Nephron Clin Pract. 2010; 118(2):c78-c85
4. Ambrus C, Molnar MZ, Czira ME, Rosivall L, Kiss I, **Rempport A**, Szathmari M, Mucsi I. Calcium, phosphate and parathyroid metabolism in kidney transplanted patients. Int Urol Nephrol. 2009; 41: 1029-1038.
5. Cseprekál O, Kis E, Schäffer P, Othmane Tel H, Fekete BC, Vannay A, Szabó AJ, **Rempport A**, Szabó A, Tulassay T, Reusz GS. Pulse wave velocity in children following renal transplantation. Nephrol Dial Transplant. 2009 Jan;24(1):309-15.

6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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 Apr;47(4):655-65.
10. 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.
11. 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.
12. 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.

13. 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
14. Toronyi E, **Remport A**, Járny J, Máthé Z, Borka P, Perner F. Evaluation of various immunosuppressive regimes in second renal transplants. *Transplant Proc*. 2001 May;33(3):2315-6.
15. **Remport A**, Sasvári I, Toronyi E, Borka P, Lázár N, Járny J, Perner F. Mycophenolate mofetil-cyclosporine immunosuppression of kidney transplantation recipients with two different corticosteroid doses. *Transplant Proc*. 2001 May;33(3):2302-3.
16. Borka P, Jakab J, Rajczy K, **Remport A**, Járny J, Hoffer I, Perner F. Temporary donor-derived B-lymphocyte microchimerism leading to hemolysis in minor ABO-incompatible renal transplantation. *Transplant Proc*. 2001 May;33(3):2287-9.
17. Sárváry E, Nemes B, Járny 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.
18. Toronyi E, Alföldy F, Járny 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.
19. Toronyi E, Alföldy F, Járny 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.

20. Toronyi E, Járay J, Nemes B, **Rempert 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.
21. **Rempert A**, Jansen J, Halmos O, Alföldy F, Járay J, Perner F, Ruzs 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.

A doktori értekezéstől független magyar nyelvű közlemények:

1. **Rempert 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, **Rempert 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, **Rempert Á**, Török Sz, Földes K, Perner F, Kárpáti S Melanoma előfordulása vesetranszplantált betegekben. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle* 2009; 85 (3):131-135
4. Varga M, **Rempert A**, Czebe K, Péter A, Toronyi E, Sárvári E, Fehérvári I, Sulyok B, Járay J. A Cytomegalovírus-fertőzés rizikófaktora, 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, Gálffy I, Török S, **Rempert A**, Járay J, Bodor E, Szabolcs Z. Az első sikeres kombinált szív- és veseátültetés Magyarországon *Orv Hetil.* 2008 Jan 27;149(4):147-52.
6. Szeifert L, Molnár M Zs, Czira M, Kovács Á ZS, Lindner A, Ambrus Cs, **Rempert Á**, Szentkirályi A, Novák M, Mucsi I. Vesetranszplantált betegek anaemiája. *Hypertonia és Nephrológia* 2007; 11 (1):13-20

7. Langer R, Tóth A, Máthé Z, **Rempport A**, Járay J, Kahan BD. Lymphokele és vesetranszplantáció Orv Hetil. 2007 Aug 5;148(31):1475-80.
8. Langer R, Máthé Z, Doros A, Máthé Zs, Weszelits W, Filó A, **Rempport Á**, Járay J, Morel P, Berney T. Szigetsejt-átültetések a Budapesti centrumban. Diabetologia Hungarica 2007; 15 (3):213-218
9. Reusz Gy, Szabó A, **Rempport Á**, Szabó J, Járay J Veseátültetés gyermekkorban. Gyermekgyógyászati Továbbképző Szemle 2006; 11 (3-4):99-108
10. Szeifert L, Molnár M ZS, Czira M, Kovács Á, Lindner A, Ambrus Cs, Rempport Á, Szentkirályi A, Novák M, Mucsi I. Alvászavarok és következményeik krónikusan dializált betegek körében Hypertonia és Nephrológia 2006; 91-98
11. Szentkirályi A, Molnár M Zs, Ambrus Cs, Szeifert L, Kovács Á, Pap J, **Rempport Á**, Mucsi I, Novák M. Nyugtalan lábak szindróma vesetranszplantált betegekben. Hypertonia és Nephrológia 2005; 9 (2):105-112
12. Szabó J, Verebély T, Tóth A, Járay J, **Rempport Á**, Sallay P, Reusz Gy Sikeres gyermek vesetranszplantáció alsó húgyúti fejlődési rendellenesség megoldását követően. Hypertonia és Nephrológia 2004; 8 (1):49-52
13. Gerlei Zs, Gálffy Zs, Varga M, Doros A, **Rempport 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
14. Velich N, **Rempport A**, Szabó G. Szervtranszplantáción átesett betegek fogászati szűrővizsgálata. Orv Hetil. 2002 Mar 10;143(10):505-8.

15. Földes K, Lakatos P, Horváth Cs, **Rempert 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
16. **Rempert Á**. A veseműködés pótlása veseátültetéssel. *Hippocrates* 2000; 2 (1):40-43
17. Szalay L, Nagy K, Jakab F, Hormay M, Kovács K, **Rempert 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
18. Gerő L, Földes K, Jansen J, **Rempert Á**, Vargha P, Pánczél P, Járay J, Perner F A veseátültetést követő glukózyanyagcsere-zavar gyakorisága és típusa. *Magyar Belorvosi Archívum* 1999; 52: 137-140
19. Karsza A, Rusz A, Szüle E, Kovács G, **Rempert Á**, Jansen J, Dallos G, Járay J. Vesetranszplantált betegek felső húgyúti komplikációinak endoszkópos diagnosztikai és terápiai lehetőségei. *Magyar Sebészet* 1997; 50. 373-378
20. Máthé Zs, Podder H, Péter A, Weszelits v, **Rempert Á**, Járay J Perner F. Laparoszkópos fenesztráció a poszt-transzplantációs lymphocele új műtéti megoldása. *Magyar Sebészet* 1997; 50. 103-105
21. Földes K, Máthé Zs, **Rempert 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
22. Bobek I, Radnai J, Hidvégi M, **Rempert Á**, Járay J, Perner F Glucose-anyagcserezavar kialakulása a veseátültetés korai szakában. *Magyar Belorvosi Archívum* 1995; 48. 191-195

23. Járay J, **Rempert A**, Perner F. Veseátültetésre váró betegek kivizsgálása Orv Hetil. 1995 Nov 12;136(46):2501-5.
24. Járay J, Podder H, Hidvégi M, **Rempert Á**, Perner F. Veseátültetés utáni polyglobulia kezelése enalaprillal. Lege Artis Medicinae 1994; 4 (5):514-517
25. Járay J, Perner F, Hidvégi M, Podder H, Alföldy F, **Rempert Á**. Az elhízás jelentősége a veseátültetés kapcsán. Magyar Belorvosi Archívum 1993; 46 377-381

Könyvfejezetek:

1. **Rempert Á** . A veseátültetés immunológiája 6.3.fejezet.: Klinikai immunológia. Szerk: Czirják L., Medicina Könyvkiadó Zrt. Budapest, 2006. 671-675.
2. **Rempert Á**. Az átültetett vese recurráló betegségei VI4.: A vesetranszplantatio szövödményei. Nephrológia. Elmélet és klinikum, dialysis és transzplantáció. Szerk: Rosivall L, Kiss I., Medintel Könyvkiadó, Budapest, 2003., 1285-92.
3. **Rempert Á**. Veseátültetés és hyperlipidaemia. VI5.: Vesetranszplantatio speciális esetekben. . Nephrológia. Elmélet és klinikum, dialysis és transzplantáció. Szerk: Rosivall L, Kiss I., Medintel Könyvkiadó, Budapest, 2003., 1297-1300
4. Bobek I, **Rempert Á**. Veseátültetés és diabetes mellitus VI5.: Vesetranszplantatio speciális esetekben. . Nephrológia. Elmélet és klinikum, dialysis és transzplantáció. Szerk: Rosivall L, Kiss I., Medintel Könyvkiadó, Budapest, 2003., 1295-96
5. **Rempert Á**. Korszerű immunszuppresszió a klinikai gyakorlatban. 11.2. Nephrológia 2000. Szerk: Kakuk Gy., Kárpáti I. DEOEC/Debrecen Airport Travel kft. 537-544.
6. **Rempert Á**. Krónikus rejectio. 12.3. Nephrológia 1999. Szerk: Kakuk Gy., Kárpáti I. DEOEC/Debrecen Airport Travel kft. 459-464.

7. **Rempert Á.** Minőségi kontroll és vesetranszplantáció. Nephrológia 1999. Szerk: Kakuk Gy., Kárpáti I. DEOEC/Debrecen Airport Travel kft. 491-494
8. **Rempert Á.** Acut és chronicus vese- és májelégtelenség. Vezérfonal a folyadékháztartás zavarainak kezeléséhez. Szerk: Varga P. Melania Könyvkiadó, Budapest, 1997., 227-250.
9. **Rempert Á.** Vesetranszplantált betegek diétája. 53.2 Táplálkozás-diéta. Szerk: Barna M. Medicina Könyvkiadó Budapest, 1996. 364-367.

12. Köszönetnyilvánítás

A tudomány fejlődése elválaszthatatlan a tudós személyiségtől – különösen igaz ez a tudományos iskolák megalapítóira és vezetőire. Az elmúlt negyed század kimagasló, a nemzetközi tudományos életben is nagyra becsült nephrológiai iskolateremtője a Magyar Vesealapítvány és a MTA-SE Nephrológiai Kutató és Képző Központjának vezetője, a Semmelweis Egyetem Kórélettani Intézetének igazgatója, Dr. Rosivall László professzor úr. Hálás köszönettel tartozom azért, hogy témavezetőként doktori hallgatójának elfogadott, és így csekély mértékben, de iskolájának részese lehettem, és hálásan köszönöm a segítségét amivel a doktori fokozat megszerzését lehetővé tette. A tehetséges tanítványok sem kerülhetik el, hogy idővel iskolaalapítókká ne váljanak, ahogyan ez történt Dr. habil. Mucsi István egyetemi docens úrral, a Pszichonephrológia Munkacsoport elindítójával. A munkacsoport a kapcsolódó pszichiátriai vonatkozásokon túl a nephrológia számos területén alkotott maradandót, ideértve a transzplantációs nephrológiát is, amelyen belül már a tízet is meghaladja a PhD fokozatot megszerző kollégák száma. Megtisztelő számomra, hogy ebben a munkában részt vehettem, és hogy ennek keretében lehetőségem nyílt a disszertáció tudományos háttérének megalkotására. Külön köszönöm, hogy István türelmére, segítségére és barátságára mindenkor számíthattam.

A tudományos munkám a munkacsoport két, vesetranszplantáltakat bevonó klinikai vizsgálatának, a Trans-QoL-HU és a MINIT-HU vizsgálatoknak a része volt. A két vizsgálat megvalósítása és eredményessége elképzelhetetlen lett volna Dr. Molnár Miklós odaadó és fáradhatatlan, végtelenül korrekt és magas szintű tudományos munkája nélkül – Miklós minden ezen a területen készített disszertációnak nélkülözhetetlen mentora volt. Bízgatása, önzetlen és mindig elérhető segítsége nélkül nem lett volna lehetőségem célba érni. Örülök annak, hogy együttműködésünk egyúttal barátsággá is válhatott. A vizsgálataimnak nem lett volna alapja a Pszichonephrológiai Munkacsoport munkatársainak lelkes munkája nélkül, mind ezt, mind pedig szeretetre méltó és vidám társaságukat hálásan köszönöm.

A doktori fokozat szerzés lehetősége számomra egy már nem túl rövid klinikai pályafutás pillanata: azért, hogy idáig eljuthattam immár sokaknak tartozom köszönettel. Közülük is elsőként hálás köszönettel tartozom Dr Kiss István professzor úrnak, aki belgyógyászati és nephrológiai pályafutásomat a II. Belklinikán a kezdetektől

fogva közvetlenül segítette. Támogatását és barátságát későbbiekben a transzplantációs nephrológia terén végzett munkám során is mindig megtapasztalhattam, ahogyan akkor is, amikor a klinikai nephrológia felé fordultamban megtisztelt azzal, hogy munkatársa lehetek. Külön hálás vagyok érte és köszönöm, hogy minden lehetőséget és körülményt biztosított a disszertációm elkészítésére.

Belgyógyászati és nephrológiai pályafutásom kezdetén a II.sz. Belklinikán sokaktól meg lehetett tanulni a magas szintű klinikai orvoslást, szeretném ezt ezúton külön 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 egyben mint volt 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 nephrológiai gondozásában való részvételre és a nephrológiai ambulancia vezetésére. Szakmai pályafutásom rendkívül szép, másfél évtizedes korszakáért nekik örökké hálás leszek. Egész eddigi életem során munkatársaimtól nagyon sok jót kaptam mind a II.sz. Belklinikán, mind pedig a Transzplantációs és Sebészeti Klinikán. Bocsánatukat kérem, hogy itt nem sorolom fel őket, de kérem hogy fogadják a sok segítségért a személyes köszönetemet. Hasonlóképpen mondok köszönetet a segítségért és támogatásért a Szent Imre Kórház Nephrológiai Profil és a B.Braun I.sz. Dialízis Központ munkatársainak.

Köszönöm szüleimnek, hogy a tudomány szeretetét és tiszteletét már gyermekkoromban megtanították, és remélem, hogy elképzeléseikből és vágyaikból sikerült valamennyit megvalósítanom. Ugyanezt köszönöm nagyon szeretett nagyapámnak, Dr. Rempert Eleknek.

Nagyon köszönöm feleségemnek és gyermekeimnek, Ádámnak és Laurának, valamint a tágabb értelemben vett családomnak, hogy türelemmel és szeretettel elviselték azt a sok időt, amit nem rájuk, hanem a tudományos munkámra és egyáltalán a hivatásomra fordítottam.

Mindezekén túl, és főképpen mindezek felett egész életemben hálás vagyok mindenért, - közte a talentumért, amelynek minden bizonnyal csak kis részével sikerült jól sáfárkodnom - annak, Akitől kaptam. Soli Deo Gloria.