Erythropoietin kezelés hatékonyságát meghatározó faktorok vizsgálata hemodializált betegekben

Doktori tézisek

Dr. Kiss Zoltán

Semmelweis Egyetem
Gyógyszertudományok Doktori Iskola

Konzulens: Dr. Kiss István Ph.D., egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Barna István Ph.D., habilitált egyetemi docens
Dr. Szelestei Tamás Ph.D., orvos igazgató

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Rosivall László MTA Doktora, egyetemi tanár
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Nagy Judit MTA Doktora, egyetemi tanár
Dr. Falus András MTA rendes tagja, egyetemi tanár

Budapest
2015

1. BEVEZETÉS

A vörösvértest pusztulásnak és újratermelődésnek a külső igények figyelembe vételével egyensúlyban kell lennie, mely folyamatok számos citokin szorosan kontrollja alatt állnak. Az új sejtek differenciálódásában szerepet játszó citokinek közé tartozik az erythropoietin (EPO), mely egészséges felnőttekben a vörös csontvelőben található vörösvértest előalakok felszínén lévő erythropoietin receptorokhoz (EPOR) kapcsolódva biztosítja az előalakoknak az apoptózis helyett, a további differenciálódás folyamatát. Ennek eredményeképpen az érett és új vörösvértestek hamarosan megjelennek a keringésben, emelkedik a hemoglobin (Hb) koncentráció, és ezáltal válik folyamatosan megfelelő szintűvé az oxigén transzport kapacitás.

A vérképzés folyamata a krónikus vesebetegekben alapvető károsodást szenved. Az urémia akár 20 – 30 nappal megrövidíti a vörösvértestek életidejét. Másrészről a veseszövet sérülésekor csökken, vagy megszűnik a belső EPO képződés. Mindezek következményesen súlyos, akár életet veszélyeztető vérszegénységet eredményezhetnek, melyet renális anémiának nevezünk. A vörösvértestek pusztulása és képződése közti egyensúly megteremtése érdekében ebben a betegcsoportban, többek között külső EPO pótlást kell biztosítani. Azonban a dializáltak között az EPO korrekció ellenére akár a vesebetegek 10 százalékában a vérképzés gátolt, azaz egyre nagyobb dózisú exogén EPO bevitelre van szükség a megfelelő Hb szint fenntartása érdekében, vagy súlyosabb esetben a növekvő EPO adagolás ellenére egyre alacsonyabb Hb szinteket lehet csak elérni. Ez a klinikai kép az erythropoietin rezisztencia, melyet számos faktor és tényező befolyásol. Ezek közül talán a legismertebbek a vashiány, B_{12} vitamin hiánya, krónikus gyulladásos folyamatok, szekunder hyperparathyreiosis, vagy malignus tumorok. A befolyásoló faktorok ismerete rendkívül fontos jelentőséggel bír, hiszen a renális anémia foka összefügg nemcsak az életminőséggel, de a mortalitással is.

Az itt bemutatásra kerülő kutatások az erythropoietin kezelés hatásosságát meghatározó, általam vizsgált faktorokkal

kapcsolatosak. Elsőként az erythropoietin tartalmú gyógyszerek farmakokinetikája és farmakodinamikája közötti összefüggést elemzem, és bemutatok egy továbbfejlesztett elméleti modellt, mely az ezek közötti összefüggéseket mutatja. Ezt követően két másik ide tartozó kutatási eredményt részletezek. Időrendi sorrendben elsőször a D-vitamin vérképzésben betöltött szerepének vizsgálta jelent meg, ezért itt is elsőként ez szerepel. Ezt követi az angiotenzin konvertáló enzim (ACE) gén I/D polimorfizmusának és az enzim farmakológiai gátlásának egyedi és együttes szerepe az anémia korrekciójában. Az említett témákat az eredeti közleményekben megjelent vizsgálati eredményeknek és következtetéseknek megfelelően ismertetem.

2. CÉLKITŰZÉS

Munkám célja az volt, hogy a klinikai gyakorlatból származó adatok elemzésével további részletekkel járuljak hozzá a D-vitamin, az ACE gátlás és az enzimet kódoló gén I/D (inszerciós/deléciós) polimorfizmusának, valamint a két utóbbi faktor együttes hatásának a dializált krónikus vesebetegek vérképzésében betöltött szerepéhez.

További célom volt, hogy bemutassam a rekombináns géntechnológiával előállított erythropoietin molekulák (ESA = Erythropoiesis-stimulating Agent) fejlesztésének történetét, azok különböző szerkezetéből adódó eltérő farmakológiai különbségeket. Ennek a munkának a keretei között megalkotásra került egy létező elméleti modell, mely egyszerűen szemlélteti az ESA gyógyszerek bioaktivitását és megfelel a jelenlegi idő szakmai kihívásainak.

2.1. Az EPO molekula és különböző ESA készítmények szerkezetének hatása a farmakodinamikai tulajdonságokra

A munka elsődleges célja volt, hogy bemutatásra kerüljön a különböző ESA készítmények szerkezete, fejlesztése, és farmakológiai tulajdonságai. Az adagolt ESA dózisa mellett a molekulákra jellemző két paraméter (felezési idő és receptorhoz való affinitás) együttes szemléltetését a hatásosságra, következményesen

az esetleges erythropoietin rezisztenciára egy elméleti matematikai grafikus modell megalkotásával kíséreltem meg munkatársaim segítségével. A modell alapjául egy korábbi felvetés szolgált, melyet a minimális hatékony koncentráció ESA hatóanyagonként való változásával egészítettem ki. Mindezzel az is célom volt, hogy a korábban javasolt minimális hatékony EPO koncentráció elméletét tovább szélesítsem és magyarázó ábrával érthetőbbé tegyem a klinikumban és a kutatásban dolgozó kollégák számára.

2.2. A D-vitamin hiány, mint erythropoietin rezisztencia faktor

Ennek a vizsgálatnak az elsődleges célja az volt, hogy további bizonyító erejű klinikai tényeket tárjak fel a D-vitamin erythropoiesisben betöltött szerepéről. A korábban végzett vizsgálatok eredményei alapján felvetettem, hogy lényeges szerepe lehet a D-vitamin ellátottságnak a vörösvértest előalakok gének által szabályozott differenciálódási folyamatában is. Bizonyítani kívántam, hogy a renális anémia ESA kezelése során a D-vitamin-hiány erythropoietin rezisztencia faktorként szerepel.

2.3. Az ACE gén I/D polimorfizmus, az ACE gátlás és közös hatásuk a renális anémia kialakulásában

A vizsgálat célja volt, hogy megkíséreljem a korábbi ACE gátlás és ACE gén I/D polimorfizmus, valamint erythropoiesis összefüggéseivel kapcsolatos vizsgálatok egymásnak ellentmondó eredményei mögötti okokat jobban feltárni és ezekre magyarázatot találni. Ennek érdekében vizsgáltam dializált krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegekben azt a kérdést, hogy az ESA kezelés hatásossága függ-e az ACE genetikai I/D polimorfizmusától, és az ACE farmakológiai gátlásától, valamint e két hatás együttesen is hogyan befolyásolja az erythropoietin rezisztenciát. A vizsgálat eredményével azt is bizonyítani kívántam, hogy az itt említett paraméterek vérképzésre kifejtett hatását csak ezek együttes ismeretének figyelembevételével lehet teljes mélységében értékelni.

3. MÓDSZEREK

3.1. Az EPO molekula és különböző ESA készítmények szerkezetének hatása a farmakodinamikai tulajdonságokra

A téma bemutatásához korábbi, nemzetközi kutatások eredményeit használtam fel. A PubMed portálon irodalomkutatást végeztem a vese eredetű vérszegénységgel kapcsolatosan a következő kereső szavakkal: „Red blood cell (RBC), Biological activity, Erythropoietin (EPO), Erythropoiesis-stimulating agent (ESA), Recombinant human erythropoietin (rHuEpo), Carbohydrate, Sialic acid, Darbepoetin alfa, Glycoengineering, Biosimilar, Follow-on Biologics (FOB), erythropoiesis". Ezt követően a talált közleményekre támaszkodva rövid és lényegre törő, a klinikai orvosok számára is érthetően kívántam összefoglalni a vérképzés folyamatát, és abban az erythropoietin szerepét.

Egy grafikus elméleti modellt alakítottam ki munkatársaimmal, melynek segítségével világítottuk meg az EPO felezési ideje és a receptorhoz való affinitásának kapcsolatát a gyógyszerhatásosságra vonatkozóan. Az elkészült modell a korábban javasolt minimális küszöbkoncentráció elvére épült, melyet először Besarab A és mtsai (Besarab A és mtsai 1992) 1992 évben közöltek.

3.2. A D-vitamin hiány, mint erythropoietin rezisztencia faktor

A téma kutatását 142 hemodializált végstádiumú vesebeteg adatbázisának elemzése tette lehetővé. Az adatok egy beavatkozás nélküli, retrospektív, egy vizsgálati centrumból (Semmelweis Egyetem I. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest) származó megfigyeléses vizsgálatból származnak, amelybe 1999 és 2004 év között legalább 3 hónapon keresztül krónikusan dializált betegeket vontak be. Első körben kiválasztásra került összesen 227 potenciális beteg, akik közül 85 beteget ki kellett zárni, mert nem állt rendelkezésre az egyszeri keresztmetszeti adatgyűjtéskor az összes elemzésre szánt adat. A demográfiai adatokon túl beválasztási kritérium volt, hogy rendelkezésre álljanak a következő adatok: vas

háztartással kapcsolatos laboratóriumi mutatók, szérum intakt parathormon (iPTH) értéke, 25-hidroxi-kolekalciferol ($25(OH)D_3$) szérum értéke, ESA dózisa, hemoglobin szint, szérum albumin koncentráció, valamint a dialízis minőségi mutatója, az eKt/V érték. Kizárásra kerültek azok a betegek is, akik aktív hepatitisben szenvedtek és azok is, akik kevesebb, mint három hónapja részesültek dialízis kezelésben. Az adott hét középső dialízis napján, a kezelés megkezdése előtt történtek a vérvételek, melyekből származnak a laboratóriumi eredmények. A hemoglobin és ESA dózis igény közötti összefüggés további elemzésének céljából erythropoietin rezisztencia mértékére utaló ESA dózis/Hb hányadost alakítottunk ki, ahol a szükséges ESA havi dózist vettük alapul. A vizsgálat ideje alatt minden beteg kizárólag epoetin béta hatóanyagú ESA készítményt kapott szubkután a Hb $\geq$ 10 g/l szint elérése érdekében. Ugyanakkor a betegek intravénás vas (ferrous gluconate) pótlásban is részesültek annak érdekében, hogy a transzferrin szaturációt 20 százalék érték felett lehessen tartani. A Hb, EPO dózis, valamint D-vitamin ellátottság közötti kapcsolat elemzése és a bemutatott összesített adatok számítása SPSS 15.0 programcsomaggal történt. A betegeket a D-vitamin ellátottságuk szerint csoportosítottuk és 3 csoportot hoztunk létre (< 20 nmol/L; 20 - 40 nmol/l; > 40 nmol/l). Többváltozós lineáris regressziós modellt használtunk, hogy megállapítsuk a Hb és az ESA dózis/Hb hányados független prediktorait.

3.3. Az ACE gén I/D polimorfizmus, ACE gátlás és közös hatásuk a renális anémia kialakulásában

A vizsgálat elrendezése multicentrikus (11 hazai B.Braun Avitum Hungary Zrt. dialízis hálózathoz tartozó centrum), egyszeri, keresztmetszeti adatgyűjtés (1997), mely a B.Braun Avitum Hungary Zrt Dialízis Hálózatának ACEGENE-BB_HU elnevezésű kutatása volt. Összesen 716 kaukázusi típusú beteg került bevonásra, akik legalább 3 hónapja krónikus dialízis kezelésben részesültek, és beleegyezésüket adták a genetikai vizsgálat elvégzéséhez. Az elemzésekből 56 beteget

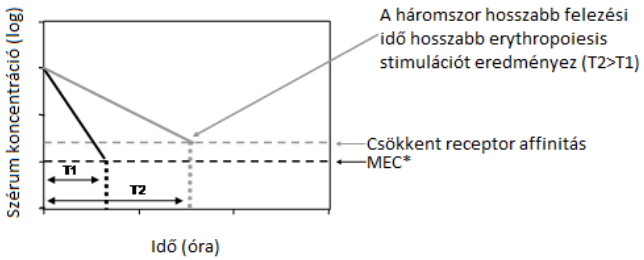
kizártunk különböző hematológiai státuszt érintő betegségek (súlyos májbetegség, adatgyűjtés pillanatában rosszindulatú daganat, vérzés, vagy hematológiai megbetegedés) miatt, hogy ne befolyásolják a vérképzéssel kapcsolatos eredményeket. Így 660 beteget csoportosítottunk a genotípusa (I/I, I/D, és D/D) alapján, majd a csoportok összesített adata került statisztikai elemzésre. Az összefüggések pontosabb feltárása érdekében további másodlagos elemzéseket végeztünk. Ehhez 127 illesztett párokat alkottunk az I/I és a D/D genotípusú betegekből. A dializált betegek kórlapjából a következő adatok kerültek gyűjtésre: életkor, nem, az első dialízis óta eltelt idő, a végstádiumú veseelégtelenség oka, diabetes jelenléte, ACE gátló kezelés alkalmazása, és a rHuEPO havi dózisa. A demográfiai és laboratóriumi adatokon kívül az ACE gén I/D polimorfizmus meghatározásához EDTA csőbe, dialízis kezelés megkezdése előtt vett perifériás vérből, és fehérvérsejtekből származó DNS izolátum készült, mely standard és nem enzimatikus genotipizálásra került. Az erythropoietin kezelések kizárólag epoetin alfa hatóanyaggal történtek. Az adatok elemzésékor figyelembe vettük az ACE gátló kezelés meglétét is. Az erythropoietin rezisztencia index (ERI) számításához a havi alkalmazott rHuEPO készítmény dózisa és a hemoglobin érték hányadosát vettük alapul. A genotípus szerinti csoportok adatait statisztikailag a STATISTICA (verzió 10, Tulsa, Oklahoma, USA) programmal elemeztük.

4. EREDMÉNYEK

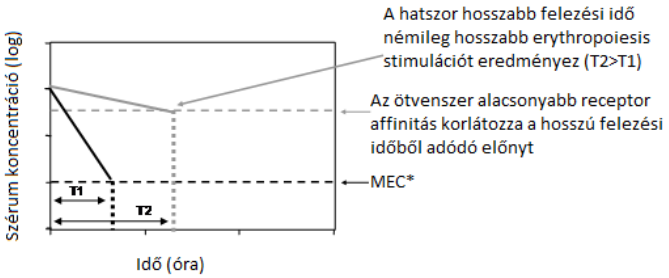
4.1. Az EPO molekula és különböző ESA készítmények szerkezetének hatása a farmakodinamikai tulajdonságokra

Összefoglaló munkánkban bemutattuk az erythropoiesis folyamatát és ebben külön hangsúlyoztuk az EPO alapvető szerepét a vérképzésben, valamint a farmakokinetikát meghatározó faktorok közül külön részleteztük a glikolizáltságnak, a sziálsav mennyiségének és a pegilációnak a szerepét. Munkánk során külön kiemeltük, hogy az exogén EPO kiváltotta vérképzés erőssége függ a gyógyszer mennyisége mellett a kiürülés sebességétől, mely utóbbi

jelentősen befolyásolja az adagolás gyakoriságának szükségességét. Felhívtuk a figyelmet arra, hogy a hatásosság, illetve a klinikai alkalmazás szempontjából egy konkrét EPO készítménynél egy további tényezőt is figyelembe kell vennünk, a receptorhoz való affinitás mértékét és annak készítményenként eltérő értékét. Következményesen más szérum erythropoietin koncentrációnál található a minimális hatékony küszöbkoncentráció, mely változó értéket két továbbfejlesztett grafikai modellben is bemutattuk (1. ábra és 2. ábra).



1. ábra. A darbepoetin alfa hatóanyag esetére alkalmazott modell, mely mutatja a csökkent receptor affinitást és a hosszabb felezési időt az epoetin molekulához képest. A hosszabb felezési idő több mint kompenzálja a receptor affinitás csökkenéséből adódó hatás veszteséget. (*MEC: Minimal Effective Concentration; T: felezési idő)



2. ábra. Egy ESA készítmény jelentősen csökkent receptor affinitása korlátozza a hosszú felezési időből adódó biológiai aktivitásnövekedést. (*MEC: Minimal Effective Concentration; T: felezési idő)

4.2. A D-vitamin hiány, mint erythropoietin rezisztencia faktor

142 dializált krónikus veseelégtelenségben szenvedő beteg adata került elemzésre. A korrelációs elemzésekkel sikerült kimutatni egy szignifikáns összefüggést a szérum D-vitamin ellátottság és a szérum Hb szint ($P < 0,05$), az ESA havi dózisa ($P < 0,01$), és az ESA dózis/Hb hányados ($P < 0,01$) között. A szérum hemoglobin szint ugyancsak szignifikáns összefüggést mutatott a dialízis kezelés minőségi mutatójával az eKt/V értékkel ($P < 0,01$), a szérum albumin koncentrációjával ($P < 0,01$), valamint a transzferrin szaturációval ($P = 0,014$) is. Az ESA havi dózisa és az ESA dózis/Hb hányados értéke szintén szignifikáns összefüggést mutatott a szérum iPTH szinttel ($P < 0,05$ mindkét esetben) a D-vitamin ellátottság ($P < 0,01$ mindkét esetben) mellett, míg majdnem szignifikáns összefüggés látható a szérum albumin szinttel. A D-vitamin ellátottságot mutató $25(OH)D_3$ szérum szint alapján a hiányos állapot (< 20 nmol/l) aránya a betegek között 31 százalékos gyakoriságot mutatott, míg azonos gyakoriságban fordult elő az inszufficiencia (20 – 40 nmol/l) is. A szérum $25(OH)D_3$ szintje független pozitív kapcsolatot mutatott a szérum Hb szinttel ($p=0,000$). Szintén független, de inverz kapcsolatot mutatott az ESA

dózis/Hb hányadossal (p=0,036) a többváltozós lineáris regressziós modellben, ahol a $25(OH)D_3$ mellett még a következő paraméterek is szerepeltek: életkor, nem, diabetes jelenléte, szérum iPTH szint, eKt/V, szérum albumin, valamint transzferrin szaturáció.

4.3. Az ACE gén I/D polimorfizmus, ACE gátlás és közös hatásuk a renális anémia mértékére

A genotípus szerinti (I/I, I/D, D/D) megoszlás 20, 41,5 és 38,5 százalékosnak bizonyult. A három, különböző genotípusú csoport között nem mutatkozott demográfiai, ESA dózis igény, vagy laboratóriumi érték különbség. A hemoglobin érték (95,5 ± 12,0 g/l vs. 97,4 ± 13,4 g/l; P = 0,02) alacsonyabb és az ESA kezelés gyakoribb (86,2 % vs. 75,4 %; P = 0,01) volt az ACE gátló kezelésben részesülteknél. A különböző genotípusú csoportokban az ACE gátló kezelésben nem részesülők között a hemoglobin érték szignifikánsan nagyobb volt az I/D genotípusú betegekben (95,2 ± 11 g/l vs. 98,2 ± 11,9 g/l; P = 0,04) és a D/D genotípusú csoportokban (93,3 ± 13,2 g/l vs. 97,4 ± 14,2 g/l; P = 0,02). Az I/I genotípusú csoportban nem találtunk a hemoglobin értékek között (97,9 ± 11,6 g/l vs. 95,9 ± 14,9 g/l; P = 0,39) szignifikáns különbséget.

Az egyváltozós lineáris regressziós modellben, ahol a hemoglobin a függő változó, a női nem (P = 0,03), és az előzetes dialízis kezelés időtartamának 5 éves növekedése (P = 0,03), valamint az ACE gátló kezelés (P = 0,02) bizonyult szignifikáns faktoroknak. Az életkor 10 éves növekedése (P = 0,87), a diabetes mellitus (P = 0,12), és az ACE gén I/D polimorfizmusa (I/I és I/D + D/D; P = 0,51) nem mutatkoztak szignifikáns faktornak. A többváltozós lineáris regressziós modellben továbbra sem mutatkozott szignifikáns meghatározónak az életkor 10 éves emelkedése (P = 0,84), és az ACE gén I/D polimorfizmusa sem (I/I és I/D + D/D; P = 0,51). Továbbra is szignifikáns faktorként szerepelt a női nem (P = 0,02), az előzetes dialízis kezelés 5 éves növekedése (P = 0,01), és az ACE gátló kezelés (P = 0,01). Viszont a

többváltozós modellben a diabetes mellitus szignifikáns (P = 0,04) meghatározónak mutatkozott.

A további összefüggések feltárása érdekében a 254 I/I és D/D genotípusú betegből alkotott illesztett párokat tovább csoportosítottuk az ACE gátló kezelés alkalmazása szerint. A párok alcsoportok szerinti elemzése során a teljes vizsgált illesztett párok (n = 127 pár) alkotta betegcsoportban, és az ACE gátlót nem kapók alcsoportjában (n = 62 pár) nem mutatkozott szignifikáns különbség a párok két genotípusú (I/I vs. D/D) csoportja között. Igaz ugyan, hogy az ACE gátlóval nem kezelt D/D genotípusúak csoportjában összehasonlítva az I/I genotípusúak ACE gátlót szintén nem kapók csoportjával, számszerűen magasabb hemoglobin értéket (95,6 ± 14,1 g/l vs. 99,0 ± 12,8 g/l; P = 0,14) kaptunk az alacsonyabb gyakoriságot mutató rHuEPO kezelés (77,4 % vs. 69,4 %; P = 0,40) ellenére, de ezek az eltérések nem érték el a szignifikancia határát. Ezzel ellentétben az ACE gátló kezelésben is részesülő illesztett párok csoportjai között a D/D genotípusú betegekben szignifikánsan alacsonyabb hemoglobin (98,2 ± 11,9 g/l vs. 93,0 ± 12,8 g/l; P = 0,006) és szignifikánsan magasabb (175,0 /116,5 – 233,0/ vs. 199,1 /147,9 – 250,0/; P = 0,046) erythropoietin rezisztencia hányadost (ESA dózisa / Hb) lehetett mérni.

5. KÖVETKEZTETÉSEK

A különböző szerkezetű újabb ESA készítmények megjelenésével igény keletkezett klinikai és kutatói oldalról, hogy a korábban kialakított erythropoietikus minimális küszöbkoncentráció elmélete is tovább fejlesztésre kerüljön. Az első rHuEPO készítmények, az epoetinek megjelenésekor egy erythropoietin molekula farmakodinamikáját jól lehetett megbecsülni a dózis és a felezési idő ismeretében, hiszen a készítményeknek hasonló volt a szerkezete és a farmakológiai jellemzőik is. Azonban az újabb ESA készítmények szerkezete jelentősen eltért az első rHuEPO készítményektől és ennek megfelelően különbözött a farmakokinetikájuk és bioaktivitásuk is. Később az addig szokásos

jellemzőkön (felezési idő, alkalmazott dózis és küszöbkoncentráció) kívül az EPO receptor és a ligandja között létrejövő egyedi és ESA készítményenként változó affinitás értéknek a figyelembe vétele is szükségessé vált a farmakodinamikai modellezésekor. Az újabb ESA készítmények receptorhoz történő egyedi affinitása miatt a konkrét ESA készítményre jellemző, és az erythropoiesishez minimálisan szükséges erythropoietin szérum koncentráció (MEC) is változik. Így az eltérő dinamikájú ESA és EPO receptor kapcsolódást is figyelembe kellett venni egy új modell kialakításakor. Ebben az új modellben tehát változtatható a dózis, a felezési idő, és a receptor affinitást tükröző minimális hatékony küszöbkoncentráció. Ezt a tovább fejlesztett modellt elsőként közöltük, melynek segítségével könnyebben megérthető a különböző ESA készítmények farmakokinetika és farmakodinamika közötti összefüggései, illetve a bioaktivitásukkal kapcsolatos különböző értékeik. Ugyancsak segítheti a modell az esetlegesen fellépő erythropoietin rezisztencia esetén egy adott ESA készítmény alkalmazott dózisának, adagolás módjának és gyakoriságának módosításával a kielégítőbb erythropoiesis elősegítését.

Sikerült kimutatni a szérum $25(OH)D_3$ koncentráció és az erythropoiesis szignifikáns kapcsolatát dializált krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegekben. Saját vizsgálati eredmény alapján az alább felsorolt eredmények születtek.

- A szérum $25(OH)D_3$ szérum koncentrációja pozitív, szignifikáns és más paraméterektől függetlenül összefüggést mutat a hemoglobin szinttel.
- A szérum $25(OH)D_3$ szérum koncentrációja fordított, szignifikáns és más paraméterektől függetlenül összefüggést mutat az erythropoietin havi dózisa és a hemoglobin hányadosával.
- A szérum $25(OH)D_3$ szérum koncentrációja fordított, szignifikáns és más paraméterektől függetlenül összefüggést mutat a szükséges havi erythropoietin dózissal.

Az itt felsorolt saját vizsgálati eredmények megfelelnek a korábban ebben a témában végzett kutatások eredményeinek. Ugyanakkor szükségessé tesznek egy prospektív és randomizált klinikai vizsgálatot, melyben igazolni lehet a natív D-vitamin pótlás jelentős szerepét az erythropoietin rezisztencia csökkentésében krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegekben.

A dializált krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeken vizsgálva az ACE gátlás, ACE gén I/D polimorfizmus és erythropoiesis vonatkozásában sikerült kimutatni több szignifikáns összefüggést is.

- ACE gátló kezelés mellett szignifikánsan alacsonyabb a szérum hemoglobin szint és szignifikánsan több dializált beteg szorul erythropoietin pótlásra.
- Az ACE gátló kezelés D/D genotípusú, vagy D alléllal rendelkező betegekben szignifikánsan alacsonyabb hemoglobin szintet eredményez összehasonlítva azonos genotípusú és az ACE gátlót nem kapók csoportjával.
- Az ACE gén I/D polimorfizmusa önmagában és válogatatlan betegcsoporton nem befolyásolja jelentősen az erythropoiesis folyamatát.
- A D/D genotípusú betegekben az ACE farmakológiai gátlása szignifikánsan erőteljesebb hemoglobin csökkenést és erythropoietin rezisztencia növekedést okoz az I/I genotípusú betegekhez hasonlítva.
- Az ACE gátló alkalmazása mellett, a különböző korábbi vizsgálati betegcsoportokban tapasztalt, és az erythropoiesisre vonatkozó egymásnak ellentmondó eredmények kapcsolatban lehetnek az ACE gén I/D polimorfizmusával, az ACE farmakológiai gátlásával, valamint ezek együttes hatásával.

Mindezek alapján megállapítható, hogy erythropoietin rezisztencia esetén mindig érdemes figyelembe venni az ACE gátlás jelenlétét, és különösen fontos lehet a betegek genotipizálása is, hogy a genetikai és a farmakológiai hatás együttesével is számolni lehessen.

Különösen fontos ez a D alléllel rendelkező betegek esetében, akiknél az ACE gátlás alkalmazása esetén az erythropoiesis legerőteljesebben gátolódik. A későbbi vizsgálatok tervezésénél is ajánlatos figyelembe venni e két paraméter jelenlétét.

6. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

(Összesített Impact Factor: 17,805)

6.1. A tézisekhez tartozó közlemények

(Impact Factor: 4,438, két első szerzős közlemény)

1. **Kiss Z**, Elliott S, Jedynasty K, Tesar V, Szegedi J. (2010) Discovery and basic pharmacology of erythropoiesis-stimulating agents (ESAs), including the hyperglycosylated ESA, darbepoetin alfa: an update of the rationale and clinical impact. European Journal of Clinical Pharmacology, 66: 331-340. (A folyóirat IF értékét Összefoglaló cikk típusú közlemény miatt nem tüntetjük fel.)
2. **Kiss Z**, Ambrus Cs, Almási Cs, Berta K, Deák Gy, Horonyi P, Kiss I, Lakatos P, Marton A, Molnár MZs, Németh Zs, Szabó A, Mucsi I. (2011) Serum 25OH-cholecalciferol concentration is associated with hemoglobin level and erythropoietin resistance in patients on maintenance hemodialysis. Nephron Clinical Practice, 117: c373-c378. (IF: 2,038)
3. **Kiss Z**, Ambrus Cs, Kulcsár I, Szegedi J, Kiss 1 on behalf of the ACEGENE-BB_HU Workgroup. (2015) Effect of ACE gene I/D polymorphism and ACE inhibition on erythropoiesis in patients on hemodialysis. Journal of Renin Angiotensin Aldosteron System, 16(4):1021-1027. (IF: 2,4)

6.2. A tézisek témájához kapcsolódó, de abban nem szereplő közlemények listája

1. Monostori P, Kocsis GF, Ökrös Zs, Bencsik P, Czétényi O, **Kiss Z**, Ocsovszki I, Pipis J, Pálóczi J, Sárközy M, Török Sz, Varga IS, Kiss I, Fodor E, Csont T, Ferdinandy P, Túri S. (2013) Different administration schedules of darbepoetin alfa affect oxidized and reduced gluthatione levels to a similar extent in 5/6 nephrectomized rats. Clinical and Experimental Nephrology, 17(4): 569-574. (IF:1,708)
2. Kiss I, Szegedi J, Kulcsár I, Deák Gy, **Kiss Z**, Remport Á, Ambrus Cs. (2013) Célértékek, kétségek és bizonyosságok a renális anaemia kezelésében. Paradigmaváltások a vesepótló kezelésben. A krónikus vesebetegek minőségi dialízis- és gyógyszeres kezelése. II. Hypertonia és Nephrologia, 17(2): 59-62.
3. **Kiss Z**, Mucsi I, Túri S, Szabó A, Kiss I, Szebeni A, Kecskeméti V, Tóth M, Lakatos P. (2011) Parathormon extraszkeletális hatásai. LAM-KID, 1(3): 21-27.
4. Monostori P, S Varga I, **Kiss Z**, Kiss I, Haszon I, Papp F, Sümegi V, Bereczki Cs, Németh I, Túri S. (2010) Erythropoiesisstimuláló hatóanyagok és az oxidatív stressz kapcsolata hemodializált betegekben Hypertonia és Nephrologia, 14(6): 281-285.
5. Monostori P, Hracskó Zs, Boros T, Karg E, Kiss É, S. Varga I, **Kiss Z**, Haszon I, Papp F, Sümegi V, Bereczki Cs, Túri S. (2009) Alterations in oxidative stress during the erythropoietin therapy and its transient withdrawal in hemodialysed patients. Clinical Nephrology, 71(5): 521-526. (IF: 1,373)
6. **Kiss Z**, Kulcsár I, Kiss I. (2008) Hemoglobin variabilitás krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegekben. Orvosi Hetilap, 149(41): 1923-1932.

6.3. Egyéb közlemények

1. Kiss I, Szegedi J, Kulcsár I, Ambrus Cs, Kerkovits L, Tislér A, **Kiss Z**. 2015Az angiotenzin-konvertáz enzim (ACE) - gén inszerciós/deléció (I/D) polimorfizmusának hatása hemodializált betegek túlélésére. Hypertonia és Nephrologia, 19(4): 159-163.
2. Kiss I, Ambrus Cs, Kulcsár I, Szegedi J, Kerkovits L, Tislér A, **Kiss Z** on behalf of the BBAVHU-DIALGENE Workgroup. (2014) Interaction between angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and angiotensin-converting enzyme inhibition on survival in hemodialyzed patients. Medicine (Baltimore), 93(28): e315. doi: 10.1097/MD.0000000000000315. (IF: 5,723)
3. Kiss I, **Kiss Z**, Ambrus Cs, Szabó A, Szegedi J, Balla J, Ladányi E, Csiky B, Árkossy O, Török M, Túri S, Kulcsár I. (2013) Age dependent parathormone level and different CKD-MBD treatment practice of dialysed patients in Hungary - results from nationwide clinical audit. BMC Nephrology, 14: 155. doi: 10.1186/1471-2369-14-155. (IF: 1,52)
4. Józsa L, **Kiss Z**. (2013) Paleolit táplálkozás napjainkban és az őskőkorban. Orvosi Hetilap, 154(8): 318-321.
5. **Kiss Z**, Kiss I, Józsa L. (2012) Osteoporosis és a táplálkozás kapcsolata az emberré válás története során. LAM-KID, 2(3): 39-45.
6. Kiss I, **Kiss Z**, Szabó A, Szegedi J, Balla J, Ladányi E, Csiky B, Árkossy O, Török M, Túri S, Kulcsár I. (2012) Szakmai irányelvek és klinikai gyakorlat: a csont- és ásványianyagcsere-betegség klinikai auditja felnőtt dializált betegekben Magyarországon. Hypertonia és Nephrologia, 16(1): 23-30.
7. **Kiss Z**, Ambrus Cs, Szabó A, Szegedi J, Balla J, Török M, Ladányi E, Csiky B, Árkossy O, Túri S, Kulcsár I, Kiss I. (2012) Csontelváltozás és lágyrész-kalcifikáció és

meghatározó faktorai dializált betegekben. Hypertonia és Nephrologia, 16(3-4): 139-147.

8. Linder A, Fornádi K, Lázár AS, Czira ME, Dunai A, Zoller R, Véber O, Szentkirályi A, **Kiss Z**, Toronyi É, Mucsi I, Novák M, Molnár MZs. (2012) Periodic Limb Movements in Sleep are independent risk factor for stroke and cardiovascular disease in patients with renal failure. Journal of Sleep Research, 21: 297-307. (IF: 3,043)
9. **Kiss Z**, Szabó A, Mucsi I, Túri S, Balla J, Török M, Kulcsár I, Szegedi J, Csiky B, Ladányi E, Árkossy O, Tislér A, Deák Gy, Kiss I. (2011) Kalcimimetikum szerepe a dializáltak szekunder hyperparathyreosisának (sHPT) kezelésében. Hypertonia és Nephrologia, 15(4): 162-169.
10. Lakatos P, **Kiss Z**, Kuluncsics Z, Szekeres L, Horváth Cs, Poór Gy. (2011) A RANK-ligand-gátlás előnyei a posztmenopauzás osteoporosis kezelésében. Magyar Reumatologia, 52: 34–39.
11. Kiss E, Kuluncsics Z, **Kiss Z**, Poór Gy. (2010) Monoklonális antitest terápia, különös tekintettel a denosumabra. Orvosi Hetilap, 151: 2137-2144.
12. **Kiss Z**, Mucsi J, Papp Gy, Kopa Zs. (2005) Gondolatok a PDE5 gátlókat összehasonlító preferencia vizsgálatokról. Magyar Andrológia, 10(2): 59-63.
13. Révai T, Harmos G, **Kiss Z**. (2000) Antilipémiás szerek a nephrosis syndromában. Praxis, 9(11): 72-73.
14. Révai T, **Kiss Z**, Somos É. (2000) Nefrózis szindróma és a renális dopaminerg-rendszer. Medicus Universalis, 32(3): 211-212.
15. Révai T, Harmos G, **Kiss Z**. (1999) Losartan alkalmazása peritoneális tuberculosissal kapcsolatos nefrozis szindromában. Medicus Universalis, 32(3): 149-150.
16. Révai T, Harmos G, **Kiss Z**. (1999) A diabetesz nefropátia genetikai prediszpozíciója. Medicus Universalis, 32(2): 79-80.
17. Révai T, Somos É, Harmos G, **Kiss Z**. (1999) A diabetesz nefropátia vizsgálata Mircal-teszt felhasználásával a II.

Kerületben gondozott diabeteszes betegekben és a mikroalbuminuria mérésének jelentősége a betegek gondozásában. Medicus Universalis, 32(1): 11-13.