

A VESETRANSZPLANTÁCIÓ  
HOSSZÚTÁVÚ EREDMÉNYEINEK JAVÍTÁSA  
A protokoll biopszia klinikai értéke

Egyetemi doktori (Ph.D.) értekezés

**Dr. Szederkényi Edit**

Témavezető: Prof. Dr. Iványi Béla

Szegedi Tudományegyetem  
Általános Orvostudományi Kar  
Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ  
Sebészeti Klinika

Szeged  
2009.



## **Rövidítések**

- AHR – acut humoralis rejectio (akut antitest közvetített kilökődés)  
ALG – anti-lymphocyta globulin  
AR – acut rejectio = akut T-sejt közvetített kilökődés  
ATG – anti-thymocyta globulin  
ATN – acut tubularis necrosis  
AUC – area under the curve (görbe alatti terület)  
CAD – chronicus allograft dysfunctio  
CAN – chronicus allograft nephropathia  
CNI – calcineurin inhibitor  
CR – chronicus rejectio  
CsA – cyclosporin-A  
CVD – cardiovascular disease (cardiovascularis betegség)  
DWFG – death with functioning graft (működő graffal történő halálozás)  
eGFR – estimated glomerular filtration rate (becsült glomerularis filtráció)  
GFR – glomerular filtration rate (glomerularis filtrációs ráta)  
MMF – mycophenolate mofetil  
PTDM – poszttranszplantációs diabetes mellitus  
RAR – renal allograft rupture (vese allograft ruptura)  
Tac – tacrolimus  
TDM – therapeutic drug monitoring (terápiás gyógyszerszint monitorizálás)

## 1. BEVEZETÉS

A vesetranszplantáció történetéből kiemelve a fontosabb állomásokat, szembetűnő, hogy a technikai kihívásokat már viszonylag korán sikerült megoldani. Kezdve a magyar származású Ullmann Imrével (1902), aki az első kísérletes veseátültetést végrehajtotta, az 1950-es évek elején Hamburger már precízen kidolgozta a technikát, míg 1954-ben Murray Bostonban elvégezte az első sikeres veseátültetést. Ezután a fejlődés meghatározó tényezője a transzplantációs immunológia és az immunszuppresszió fejlődése volt. A ciklosporin (CsA) felfedezése (1972) és bevezetése fordulópontot jelentett az acut rejectio (AR) megakadályozásában. A 90-es évek második felétől újabb, gyors fejlődés indult, egyre-másra jelentek meg a különböző fő- és mellékhatású immunszuppresszív gyógyszerek.

A vesetranszplantáció hazai története Szegeden kezdődött. 1962-ben Németh András végezte el az első veseátültetést Magyarországon, melyet azonban vesetranszplantációs program csak 1973-ban Budapesten, Szegeden pedig 1979-ben követett. A magyarországi és a szegedi transzplantáció fejlődése szinte párhuzamos az európai fejlődéssel, eredményeink megállják a nemzetközi összehasonlítást.

A vesetranszplantáció eredményességét a beteg- és az allograft (röviden graft) túlélés adatai mutatják. A legtöbb statisztika élesen elválasztja a korai és a késői graft túlélést, melynek ésszerű magyarázata a transzplantációt követő első évben és a később előforduló szövödmények különböző természetéből adódik.

Az egyéves graft túlélést elsősorban a korai poszttranszplantációs időszakban előforduló AR-n kívül a technikai jellegű szövödmények (artériás, vénás vagy ureter elzáródások), ill. a nagyobb dóziszú immunszuppresszió szövödményei, a gyógyszer toxicitás, továbbá az infekciók határozzák meg.

A késői graft túlélést részben a beteg halála, részben a chronicus allograft dysfunctionhoz (CAD-hoz) vezető állapotok határozzák meg. A CAD oka 60-80%-ban a chronicus allograft nephropathia (CAN), amit szövetszinten interstitialis fibrosis és tubulus atrophia jellemez. 2007-ben a CAN-t, mint diagnosztikus kategóriát törölték az aktuális Banff-klasszifikációból, mégis, a klinikusok a CAN-t a lassú funkcióromlással járó klinikai kép jellemzésére széles körben használják. A CAN-hoz vezető etiológiai tényezők immunológiai (suboptimális immunszuppresszió, klinikai tünetekkel nem járó [subklinikai] zajló cellularis vagy humoralis rejectio, stb.), valamint nem immunológiai okok, mint a donorból importált károsodások, az infekciók, a recipiens metabolikus eltérései, hypertóniája, stb.

Az értékezés témája ezeknek az immunológiai és nem immunológiai tényezőknek a befolyásolására tett megfigyelések elemzése, illetve egy új diagnosztikus módszer, a protokoll biopszia bevezetése és klinikai jelentőségének az értékelése a vese allograft hosszú távú túlélésében.

## 2. CÉLKITŰZÉSEK

Klinikai tudományos vizsgálataim a vesetranszplantáció rövid- és hosszútávú eredményeinek javítására irányultak.

A 90-es évek végén a korai poszttranszplantációs időszakban kialakuló életveszélyes szövödmény, a graft spontán rupturájának az okait vizsgáltam. A részletes klinikopathológiai elemzés következtetései alapján bevezetett terápiás stratégia a ruptura kockázatát nagymértékben csökkentette.

Vizsgáltam, hogy az újabb immunszuppresszív szerek: a mycophenolate mofetil (MMF) és a tacrolimus (Tac) miként befolyásolják az acut és a chronicus rejectio előfordulását Klinikánk beteganyagában.

Vizsgáltam a CAN kialakulását befolyásoló nem immunológiai tényezők szerepét. Saját tapasztalatok alapján összefoglalom a terápiás gyógyszer szint monitorizálásának a jelentőségét, valamint a metabolikus eltérések, mint diabetes mellitus, ill. hyperlipidaemia okozta kockázati tényezők csökkentésének a lehetőségeit.

A subclinicusan zajló vese allograft károsodás fontos szerepet játszik az idült allograft dysfunctio (CAD) kialakulásában. A klinikai tüneteket nem okozó allograft károsodás felismerésére prospektív klinikai vizsgálat keretében új diagnosztikus módszert, az ún. protokoll biopsziát vezettem be, elemeztem annak biztonságosságát és a patológiás elváltozások gyakoriságát. Kerestem a választ a klinikus számára legfontosabb kérdésre, hogy vajon a protokoll biopszia eredménye alapján alkalmazott kezelés befolyásolja-e a vese graft hosszú távú működését.

### **3. RETROSPEKTÍV KLINIKAI VIZSGÁLATOK**

#### **3.1. Akut rejekción**

A transzplantáció után bekövetkező rejecció immunválasz két fő mechanizmus alapján zajlik, egyrészt a T-sejtek által közvetített cellularis válasz, másrészt a donor-specifikus ellenanyagok által mediált humorális válasz. Az AR markáns klinikai tünetei az immunszuppresszió fejlődésével enyhébbek lettek, sokszor csak a graff dysfunctio hívja fel rá a figyelmet. Ezért a graff dysfunctio diagnosztikájának és a terápiának elengedhetetlen eleme a biopszia morfológiai vizsgálata.

A dysfunctió biopsziás minták egységes értékelésének az érdekében dolgozták ki a Banff klasszifikációt 1997-ben, melyet kétévenként revideálnak. Munkánk során a 2003-as klasszifikációt használtuk, amely az antitest-mediált, ill. a T-sejtek által közvetített rejecció szöveti jeleit elkülöníti egymástól.

#### **3.1.1. A vese-allograff ruptúra**

A vesetranszplantáció ritka, de életveszélyes szövödménye az első két hétben fellépő spontán graff repedés (renal allograff rupture; RAR), melynek pathomechanizmusát kutattuk abból a célból, hogy az okokat feltárva, a kockázatát csökkenthessük.

##### *Beteganyag és módszer*

1979 és 1998 között végzett 628 veseátültetés után 37 esetben kellett RAR miatt graffectomiát végezni. A betegek immunszuppresszív kezelése 1985 előtt azathioprin és prednisolon volt, ezt 1985 után CsA-nal kombináltuk. 1995-től a magas immunológiai kockázatú betegek anti-lymphocya globulin (ALG) vagy anti-thymocya globulin (ATG) prophylaxisban részesültek, melyet sequentialis MMF terápia követett. A klinikai paraméterek (ischaemiás idők, graff functio) mellett vizsgáltuk a graff méretét (ultrahang vizsgálattal mért parenchyma szélesség) és az eltávolított graff morfológiai paramétereit (méret, súly és szövettani diagnózis a Banff 97 klasszifikáció alapján). Kontrollként 12 be nem ültetett graff és 18, 1990 és 1997 között AR miatt, a transzplantáció után 60 napon belül eltávolított, nem rupturált vese adatait használtuk.

## *Eredmények*

A transzplantáció és a graft eltávolítása között a rupturált esetekben átlag 9 nap telt el, szemben a kontroll csoport 30 napjával. A kezdeti graft funkció 26 esetben (70%) volt elhúzódó. Az eltávolított vesék mindegyike duzzadt, oedemás volt, a kezdeti súlyhoz képest jelentősen megnagyobbodott (306 vs. 177 g), azonban nem volt szignifikáns különbség a megrepedt és a nem repedés miatt eltávolított, de akutan kilökődő vesék súlya között. Az ultrahang vizsgálattal mért parenchyma szélesség a kiindulási értékhez képest szignifikánsan növekedett, átlag 8,3 mm-rel ( $p < 0,001$ ). A rupturált vesékben 81%-ban (30/37) igazolódott AR, emellett 27 esetben acut tubularis necrosis (ATN) és 17 graftban volt vénás thrombosis. A RAR incidencia 6,3%-nak bizonyult, amely azonban szignifikáns különbséget mutatott az immunosuppresszió változásával. Míg 1990 előtt 8,7%-ban fordult elő RAR, addig 1995 után, az ATG profilaxis bevezetésével ez az arány 2,5%-ra csökkent ( $\chi^2 = 7.5857; p < 0.001$ ).

## *Következtetések*

Vizsgálataink alapján a rupturált esetek több mint 80%-ban súlyos AR igazolódott, azonban jelentős arányban találtunk (75%) társuló elváltozásokat, melyek elsősorban ATN, másrészt vénás thrombosis voltak. Az AR, valamint az említett elváltozások külön-külön is fokozzák a beültetett vese duzzadását, mely a nyirokkeringés hiánya miatt kritikus mértékűvé válhat. Ezért a későn induló graftműködés esetén kerüljük a diuresis forszírozását, és ha AR kialakulására számítunk, erőteljesebb immunosuppressziót, -ATG kezelést - alkalmazunk. A terápiás stratégia ilyen irányú megváltoztatásával a RAR kockázata minimálisra csökkent.

### **3.1.2. Indukciós terápia – polyclonalis antitestek**

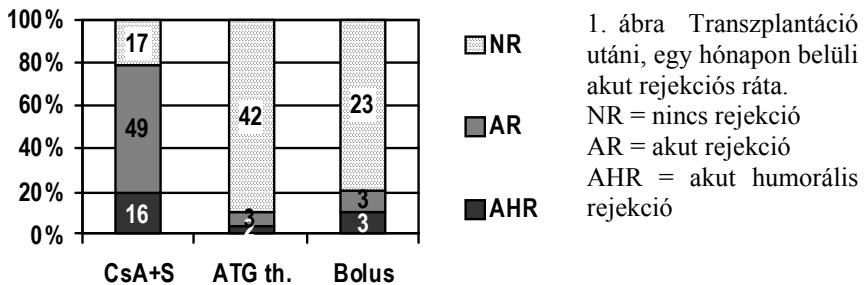
Magas immunológiai kockázat esetén a közvetlenül a veseátültetés után indított ATG kezelés indikációja nem kérdéses. A kilökődési folyamat megelőzése, az immunválasz kialakulásának a gátlása mindig előnyösebb, mint a már elindult reakció visszafordítása, és a létrejött károsodások kezelése. Ezért logikusnak tűnik az ún. „bolus” indukció koncepciója, mely az ATG adását már a beültetés előtt javasolja. Vizsgálatunk célja az volt, hogy a kétféle ATG protokollt összehasonlítsuk hatásosság és biztonságosság szempontjából.

## Beteganyag és módszer

Klinikánkon 1995 és 2003 között végzett 402 veseátültetés során 76 betegnél volt szükség ATG prophylaxisra magas immunológiai kockázat miatt (25 retransplantatio, 9 esetben DR6 antigén mismatch, 28 esetben gyenge immunológiai egyezés és 14 esetben magas keringő antitest titer). Az ATG-prophylaxist 47 esetben a hagyományos protokoll szerint alkalmaztuk (C csoport), közvetlenül a transzplantáció után kezdve 5mg/tskg napi dózisban 10 napon keresztül, míg 29 esetben ún. bolus terápiát végeztünk (B csoport), közvetlenül a reperfusio előtt adott 9 mg/tskg után még legfeljebb 4 napig 3 mg/tskg napi adagban. A bázis immunoszuppresszió mindkét betegcsoportban steroid és CsA volt, ez utóbbit a B csoportban a hagyományos dózis felére csökkentve. A két csoportban vizsgáltuk az AR előfordulását, a vesefunkciót, a hematológiai paramétereiket, és 2 éves átlagos utánkövetési idővel a szövődmények előfordulását, egy harmadik, kontroll csoporttal is összehasonlítva, akik csak CsA + steroid terápiában részesültek ATG nélkül.

## Eredmények

A vesefunkció (szérum kreatinin) mindkét csoportban a 14. postoperatív napra normalizálódott, az egy hónapos vesefunkcióban nem volt szignifikáns különbség a két csoport között (B: 145 vs. C: 170  $\mu\text{mol/l}$ ). Az első hónapban előforduló AR arányában sem találtunk szignifikáns különbséget a két csoport között (15% vs. 11%), azonban a kontrollhoz (ATG nélküli csoport) képest már igen (1. ábra).



Az infekciós ráta a B csoportban 10% volt, egy felső légúti fertőzés és 2 herpes zooster fertőzés fordult elő, míg a C csoportban ez 34% volt, 8 felső légúti fertőzés, 1 herpes zooster és 3 húgyúti fertőzés alakult ki, valamint 4 esetben súlyosabb infekció: 1 súlyos sebfertőzés, 1 MRSA, 1 pneumonia és 1 varicella infekció. A különbség statisztikailag is szignifikáns ( $\chi^2 = 5,3715, p < 0,05$ ).



A rosszindulatú daganatok kialakulása szempontjából is szignifikáns különbség mutatkozott a két csoport között, tumort csak a C csoport betegei között diagnosztizáltunk, 1 emlő carcinomát 3 évvel a transzplantáció után és egy hólyag tumort 4 évvel az átültetést követően.

A graft túlélésben nem volt különbség (85 vs. 83% egyéves túlélés).

### *Következtetések*

Az ATG prophylaxis jelentősen csökkentette a korai AR-k előfordulását, ezáltal javította az egyéves graft túlélést, ezért magas immunológiai kockázat esetén feltétlenül javasolt az alkalmazása. A kétféle protokoll összehasonlítása során a bolus terápia kedvezőbbnek bizonyult, az alacsonyabb szövődmény ráta miatt, mindemellett költséghatékony is volt.

### **3.1.3. Mycophenolate mofetil**

Az MMF 1995-ben került bevezetésre a klinikai gyakorlatba, miután számos nemzetközi, multicentrikus klinikai vizsgálat igazolta hatékonyságát az azathioprinnal szemben. Saját beteganyagunk retrospektív vizsgálatával azt vizsgáltuk, hogyan befolyásolja az MMF a korai AR-s arányt, valamint a krónikus rejekció előfordulását.

### *Anyag és módszer*

1997 és 2000 között 75 beteg (50 ffi és 25 nő) részesült MMF kezelésben CsA és steroid mellett. Vizsgáltuk az egy hónapon belüli AR előfordulását, a historikus kontrollhoz képest (1995 és 1997 között CsA + steroid kombinációval kezelt betegek).

### *Eredmények*

A korai AR előfordulási aránya szignifikánsan alacsonyabb volt az MMF-fel kezelt csoportban (19/75; 25,3% vs. 65/82; 79%;  $\chi^2 = 4,58$ ,  $p < 0.001$ ), hasonlóképpen a steroid rezisztens rejekciók aránya (6/75; 8% vs. 16/82; 20%;  $\chi^2 = 4,31$ ,  $p < 0,05$ ). Az MMF-fel kezelt betegek között 25%-ban fordult elő gastrointestinalis mellékhatás, mely főként hasmenés, hányinger, hányás formájában jelentkezett. A tünetek a dózis csökkentésére 70%-ban mérséklődtek, ill. megszűntek. Az infekciós szövődmények aránya 11% volt (8 eset), 4 CMV fertőzés, 2 herpes zooster és 2 Candida fertőzés jelentkezett.

### 3.2. Krónikus rejekció

A késői graftvesztés két fő oka a működő grafttal történő halálozás és a CAN, mely utóbbin belül szövettani jellegzetességei alapján elkülöníthető a chronicus rejectio (CR). Morphologiailag transzplantációs arteriopathia, glomerulopathia és capillaropathia jellemzi, immunfluoreszcenciával antitestes kilökődés esetén a peritubularis capillarisek C4d pozitívítása észlelhető. Klinikopathologiai elemzésünk során vizsgáltuk a különböző immunosuppresszív protokollokban a CR előfordulását.

#### *Anyag és módszer*

134 dysfunctios biopszia adatait elemeztük, melyek legalább egy évvel a transzplantáció után történtek. 52 beteg CsA/steroid v. CsA/steroid/AZA kombinált kezelésben részesült, 40 beteg CsA/steroid/MMF, 42 beteg Tac/steroid kombinációban. A morfológiai vizsgálat során a hagyományos fénymikroszkópos speciális festések mellett immunfluoreszcens vizsgálat (IgG, IgA, IgM, C3, C4d, HLA-DR) és szükség esetén elektronmikroszkópos elemzés is történt, melyek alapján a CR kórisméjét felállítottuk.

#### *Eredmények*

A CR szignifikánsan kisebb arányban fordult elő az újabb terápiás protokollok (MMF adása, vagy CsA helyett Tac) szerint kezelt betegeknél (49/82; 59,8% vs. 43/52; 82,7%;  $p = 0,012$ ), hasonlóképpen szignifikáns különbséget észleltünk, ha csak az MMF alkalmazását vizsgáltuk (25/40; 62,5% vs. 43/52; 82,7%;  $p = 0,029$ ). A csoportok között nem volt különbség az AR, a calcineurin inhibitor (CNI) toxicitás és az egyéb elváltozások, mint *de novo* vagy recurráló glomerulonephritis előfordulásában.

#### *Következtetések*

Az MMF bevezetése szignifikánsan csökkentette a korai AR-k előfordulását, habár a betegek kb. 30% nem tolerálta az ajánlott 2g-os napi dózist. Emellett a dysfunctios biopsziás minták elemzése során igazolódott, hogy az újabb terápiás protokollok szignifikánsan csökkentették a CR gyakoriságát, mely valószínűleg az akut rejekciós epizódok enyhébb lefolyásának, ill. a subclinicusan zajló AR kivédésének köszönhető.

### 3.3. Terápiás gyógyszer szint monitorozás

A szűk terápiás ablakú gyógyszerek esetében, ahol a hatásos és toxicus expozíciós szint egymáshoz közel esik, elengedhetetlen a gyógyszer vérszint folyamatos ellenőrzése (TDM). Az immunosuppresszív szerek nagy része ide tartozik, a CsA volt az első, mely látványosan javította a transzplantáció eredményeit, ugyanakkor nephrotoxicus hatása már a bevezetés pillanatában ismert volt. Az eredeti gyógyszer formulát a 90-es évek végétől felváltotta az új, microemulziós formula, melynek biohasznosulása jobb, és farmakokinetikájában kisebb a variabilitás. Egy gyógyszer expozícióját farmakokinetikailag az ún. görbe alatti terület (AUC) jellemzi, melyet főként a mélysínt és a csúcskoncentráció határoz meg. A microemulziós cyclosporin formulával végzett vizsgálatok során kiderült, hogy a csúcskoncentrációban igen nagy mind az egyének közötti, mind az egyénen belüli variabilitás, ezért célszerűbbnek tűnt a mélysínt helyett ezt az értéket monitorozni. Klinikánk is részt vett abban a nagy nemzetközi, multicentrikus klinikai vizsgálatban, mely igazolta azt, hogy a Neoral esetében az AUC legjobban a gyógyszer bevétele után 2 órával mért csúcskoncentrációval (C2) korrelál, ezért ez alapján a gyógyszer dózisa pontosabban állítható be.

Saját betegeinknél elemeztük az áttérés tapasztalatait.

#### *Anyag és módszer*

1999 és 2002 között 170 CsA-nal kezelt betegnél tértünk át C2 monitorozásra, és vizsgáltuk a dózis módosítások arányát, illetve a vesefunkció alakulását. A váltás során minden alkalommal a két mintás AUC meghatározást használtuk (C0 és C2), majd a dózis beállítása után már csak a C2 értéket mértük.

#### *Eredmények*

Az új TDM alkalmazásával 54 esetben (32%) vált szükségessé dózismódosítás, 45 esetben a dózis emelése, 9 esetben csökkentése. Az átállítás után egy hónappal a vesefunkció 43 esetben javult, míg 11 betegnél romlott.

#### *Következtetések*

A TDM szükségessége az olyan szűk terápiás ablakú gyógyszerek esetében, mint a CsA nem kérdéses, a módszer azonban még ma is vita tárgya. Az optimális expozíció elérése szignifikánsan csökkenti az AR rizikóját, ezért a precízebb koncentráció kontroll javíthatja a vesetranszplantáció eredményeit. Saját vizsgálatunk is alátámasztotta azt, hogy erre a C2 monitorozás egy jobb lehetőség, mint a C0 érték mérése, a betegeink 25%-ánál javult a vesefunkció.

### 3.4. Metabolikus változások az immunszuppresszió következtében

A vesetranszplantáció utáni, működő grafftal történő halálozás okai között első helyen szerepelnek a cardiovascularis megbetegedések (CVD), melyek kockázata a vesetranszplantáltak körében négyszer nagyobb, mint a normál populációban. A CVD kockázati tényezői között vezető szerepet játszanak a különböző immunszuppresszív szerek mellékhatásaként is jelentkező metabolikus eltérések, mint a diabetes mellitus és a hyperlipidaemia, dyslipidaemia. Vizsgálataink célja volt, hogy a két CNI, a CsA és a Tac mellékhatás profilját összehasonlítsuk, hogy ezek alapján a megfelelő immunszuppresszió választásával, a betegek CVD kockázatát minimálisra csökkenthessük.

#### 3.4.1. Diabetes mellitus

A transzplantáció után kialakult diabetes mellitust posttranszplantációs diabetes mellitusnak (PTDM) vagy újonnan megjelenő DM-nak nevezzük, melynek oka részben a tartós steroid kezelés, részben a CNI-k alkalmazása. Saját beteganyagunkon felmértük a PTDM előfordulási arányát a különböző betegcsoportokban, valamint vizsgáltuk, ennek hatását a graft működésére.

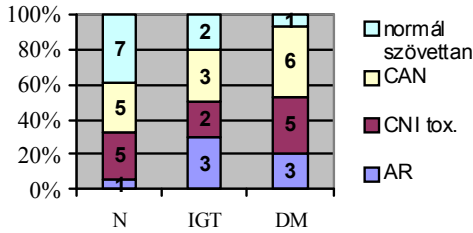
##### *Anyag és módszer*

2005-ben gondozott, 236 transzplantáció előtt nem diabeteses beteg adatait dolgoztuk fel. A diabetes diagnosztikai kritériumai alapján (éhomi vércukor, HbA1c, cukorterhelés) betegeinket 3 csoportba soroltuk, normál, csökkent glukóz tolerancia és diabeteses csoportba. Vizsgáltuk a vesefunkciót, és 43 betegnél az egyéves protokoll biopszia eredményeit. A PTDM incidenciáját vizsgáltuk a CsA v. Tac alapú kombinációval kezelt betegcsoportokban, valamint a CNI-mentes csoportban.

##### *Eredmények*

PTDM 23 betegnél alakult ki (9,7%), 46 betegnél észleltünk csökkent glukóz toleranciát, és 167 betegnek volt egészséges cukoranyagcseréje.

A betegek demográfiai és alapadataiban nem volt különbség, az átlagéletkor 50-57 év, a nők aránya 35-40%, a transzplantáció óta eltelt idő 4,8 év, a serum 137  $\mu\text{mol/l}$ . A betegek testsúlya  $72 \pm 6$  kg a diabeteses,  $75 \pm 9$  az IGT-s, míg  $65 \pm 8$  kg a normál csoportban. Az egyéves protokoll biopszia eredményeit vizsgálva, nagyobb arányban fordult elő patológias elváltozás (AR, CNI toxicitás ill. CAN) a diabeteses csoportban, mint a normál cukor-anyagcseréjű csoportban (2. ábra).



2. ábra. Az egyéves protokoll biopszia eredményei a különböző cukor-anyagcserejű csoportokban

A különböző immunoszuppresszív protokollokat összehasonlítva, a Tac csoportban szignifikánsan magasabb arányban fordult elő PTDM (17%), szemben a CsA-val kezelt betegeknél kialakult 8%-kal (1. táblázat).

1. táblázat: A különböző immunoszuppresszív protokollal kezelt betegek demográfiai és alap adatai, és a cukorbetegség előfordulása

	CNI-alapú		CNI-mentes n = 53	p
	CsA n = 119	Tac n = 64		
Életkor (év)	49 ± 5	50 ± 3	46 ± 2	N.S.
Nem (ffi/nő)	74/45	39/25	29/24	N.S.
Testsúly (kg)	73 ± 8	71 ± 10	78 ± 7	N.S.
Poszttranszplantációs idő (év)	5,3 ± 3	5,4 ± 5	5,4 ± 2	N.S.
PTDM (cukorbetegség) n (%)	<b>9 (7,5)</b>	<b>11 (17)</b>	3 (5,7)	<0,05
IGT (csökkent glukóz tolerancia)	32 (27)	25 (39)	4 (7,5)	<0,01

### Következtetések

A cukorbetegség kialakulása a transzplantáció után gyakoribb a Tac-szal kezelt betegek körében, de más gyógyszerek mellett is létrejöhet PTDM, ezért a gondozás során fontos a glukóz anyagcsere folyamatos ellenőrzése. A PTDM nemcsak a betegek cardiovascularis kockázatát növeli, hanem magára a vese allograftra is káros hatással van. A diabetes egyéb kockázati tényezői jelenlétében, mint pl. nagyobb testsúly, javasolt a Tac alkalmazásának kerülése.

### 3.4.2. Hyperlipidaemia, dyslipidaemia

A másik fontos CVD kockázati tényező a magas koleszterin és triglicerid szint, melyek szintén hatással vannak a vesefunkcióra, a kreatinin emelkedés független rizikófaktorai. A CsA – Tac konverzió hatását vizsgáltuk a lipid anyagcserére vesetranszplantált betegeinken.

#### *Anyag és módszer*

2001 novembere és 2004 márciusa között 21 CsA-val kezelt beteget állítottunk át Tac-ra. A konverzió oka minden esetben a CsA terápia mellékhatása volt, nephrotoxicitás, gingiva hyperplasia, hirsutismus, hypertonia vagy hyperlipidaemia. A konverzió előtt, függetlenül annak indikációjától, 16 betegnél volt észlelhető hypercholesterinaemia. A konverzió egyszerű cserével történt, a Tac kezdő adagja 0,2 mg/tskg két egyenlő dózissra elosztva, majd a gyógyszer mélysínt 5-10 ng/ml célértéke alapján szükség szerint módosítva. A betegeket havonta rendszeresen ellenőriztük, majd értékeltük a 6 hónappal, majd 12 hónappal a konverzió után mért lipid szinteket.

#### *Eredmények*

A 12 hónapos vizsgálati periódust 16 beteg fejezte be, 2 graftot veszítettünk el (1 cardiovascularis halál, 1 CAN miatt) és további 3 beteg hagyta abba a Tac szedését (1 nephrotoxicitás miatt, 2 PTDM miatt). A 16 betegből 3-nál alakult ki átmeneti kézremegés, mely a dózis csökkentésével megszűnt. A 16 beteg adatait elemezve, szignifikáns javulás mutatkozott a lipid profilban. Az összkoleszterin értéke a  $6,27 \pm 1,22$  mmol/l-ről 6 hónap múlva  $5,11 \pm 0,82$  mmol/l-re csökkent ( $p = 0,0002$ ), a serum triglicerid  $2,84 \pm 1,16$ -ről  $1,80 \pm 0,61$  mmol/l-re ( $p = 0,003$ ). 12 hónappal a konverzió után már a 6 hónapos értékekhez képest szignifikáns eltérést nem találtunk, és a vérnyomás értékekben sem volt szignifikáns különbség a konverzió előttihez képest.

#### *Következtetések*

A Tac egy fontos alternatív CNI inhibitor a transzplantáció területén, főként azoknak a betegeknek, akik a CsA mellékhatásaitól szenvednek. Saját klinikai vizsgálatunk is igazolta, hogy a CsA okozta magas lipidszintek, melyek a lipid csökkentő terápiára sem tarthatók normális értéken, csökkenthetők a Tac-ra történő váltással. Habár a CsA és Tac hasonló nephrotoxicus hatású, a Tac mégis biztonságosan alkalmazható, és jótékony hatással van a lipid anyagcserére, mely fontos tényező a betegek CDV rizikója és a vesefunkció megtartása szempontjából.

## **4. PROSPEKTÍV KLINIKAI VIZSGÁLAT - A PROTOKOLL BIOPSZIA SZEREPE A GRAFT FUNKCIÓ MEGŐRZÉSÉBEN**

A hosszú távú graft működést befolyásoló immunológiai (AR, CR) és nem immunológiai tényezők (CNI toxicitás, CAN, de novo és recurráló betegségek) gyakran lappangva alakulnak ki, mérhető vesefunkció romlás nélkül, és kialakulásuk csak előre meghatározott időpontban történő mintavétel, protokoll biopszia segítségével diagnosztizálható. A korai diagnózis előnyei és a módszer meglehetősen biztonságossága ellenére a protokoll biopszia mint rutin eljárás nem került be a standard klinikai gyakorlatba. Ennek oka lehet, hogy a klinikai eredmények rövidtávúak és sokfélék, a bizonyítékok közül hiányoznak a hosszú távú, nagy multicentrikus, randomizált vizsgálatok.

A kérdés, hogy vajon a korai diagnózis alapján végzett terápiás beavatkozások, módosítások valóban befolyásolják-e a hosszú távú klinikai eredményeket, vezetett a klinikai vizsgálatunk megtervezéséhez. A protokoll biopsziás program bevezetésének célja volt, hogy a különböző subklinikus elváltozásokat diagnosztizálva elemezzük azok előfordulási gyakoriságát a különböző poszttranszplantációs időpontokban. Ezzel együtt a módszer biztonságosságát és megbízhatóságát is vizsgáltuk.

### **4.1. Anyag és módszer**

A protokoll biopsziás programot etikai bizottsági engedély birtokában 2002 novemberében kezdtük klinikánkon, mely jelenleg is folyik. Önkéntes beleegyezés és randomszerű kiválasztás után a vesetranszplantáció után 3 hónappal és/vagy egy évvel végeztünk protokoll biopsziát. A morfológiai vizsgálat során a később, 3 évvel, 5-10 évvel a transzplantáció után vett protokoll biopsziát mintákat is elemeztük, habár ezek a klinikai részben nem szerepeltek.

A *morfológiai analízis* során 2006-ig 175 betegen végzett 229 protokoll biopsziás mintát elemeztük, meghatároztuk az AR, CNI toxicitás, CR és CAN, ill. egyéb patológiás eltérések előfordulási gyakoriságát, melyeket a két CNI-vel (CsA: 84 és Tac: 91) kezelt betegcsoportok összehasonlítására is felhasználtunk.

A *klinikai vizsgálatban* a graft funkciót hasonlítottuk össze azoknál a betegeknél, akiknél végeztünk protokoll biopsziát 3 és/vagy 12 hónappal a transzplantáció után – és ez alapján kezeltük is őket – azokéval, akik a beválasztási kritériumoknak megfeleltek, de nem történt protokoll biopszia.

Az ultrahang-vezérelt mintavétel (16G-s tűvel legalább két minta) után 4-6 órával a betegeket el tudtuk bocsátani.

A szövettani értékelés a hagyományos fénymikroszkópia mellett a fagyasztott metszetek immunfluoreszcens vizsgálatából (IgG, IgA, IgM, C3, C4d, HLA-DR) és szükség szerint elektronmikroszkópos vizsgálatból állt. Az eredményeket a Banff 2003 klasszifikáció szerint adtuk meg.

A beválasztási kritériumoknak (felnőtt, stabil vesefunkciójú betegek, CNI alapú immunszuppresszióval) 164 beteg felelt meg 3 hónappal a transzplantáció után. Ezek közül 113 beteget randomizáltunk a biopsziás, 51-et pedig a kontroll csoportba. Mintavétel történt csak 3 hónapon 33 betegnél, csak 12 hónapon 47 betegnél, mindkét alkalommal pedig 32 betegnél. A protokoll biopszia eredményétől függően a talált elváltozást kezeltük. Ezeken túl, csoporttól függetlenül minden beteget rendszeresen kontrolláltunk és az utógondozási protokollnak megfelelően kezeltünk. A graft funkciót a beválasztáskor és évente analizáltuk, mind a szérum kreatinin, mind a kalkulált GFR értékek összehasonlításával.

## 4.2. Eredmények

A biopsziás mintavétel során súlyos szövödményt nem észleltünk, átmeneti haematuria 6 betegnél fordult elő, 3 esetben pedig a kontroll UH vizsgálat intrarenalis arterio-venosus fistulát igazolt.

A minta nagysága 21 esetben (9%) nem volt megfelelő, a Banff klasszifikáció szerint nem érte el az értékelhetőség határát (kevesebb, mint 10 glomerulus, 2 artéria). A morfológiai vizsgálat eredményeit a 2. táblázatban foglaltam össze.

Összességében a protokoll biopsziás minták 70%-ában találtunk patológiás eltérést, időben pedig az egyéves mintákban szignifikánsan gyakrabban fordult elő CNI toxicitás és CAN, mint a 3 hónapos biopsziákban.

2. táblázat. A protokoll biopsziák során talált szövettani diagnózisok gyakorisága

	N	Marginális minta (%)	Acut rejectio		CNI tox. (%)	CAN		E.	Norm. (%)
			AR	BL		CR+	CR-		
3 hó	79	4 (5)	10 (13)	19 (25)	9 (12) *	0	13 (17)**	17	37 (49)*
1 év	86	9 (10)	19 (24)	23 (29)	22 (28)*	7 (9)	37 (48)**	17	17 (21)*
3 év	41	5 (12)	7 (19)	10 (27)	18 (50)*	8 (22)	14 (38)	5	5 (13)
Késői	23	3 (13)	1 (5)	6 (30)	13 (56)	5 (25)	8 (40)	3	2 (10)
<b>Össz.</b>	<b>229</b>	<b>21 (9)</b>	<b>37 (18)</b>	<b>58 (28)</b>	<b>62 (30)</b>	<b>20 (10)</b>	<b>72 (35)</b>	<b>42</b>	<b>61 (29)</b>

E = egyéb; \*  $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$



A CsA és Tac összehasonlításában mind a súlyosabb fokú AR, mind a CNI toxicitás, mind pedig a CAN szignifikánsan gyakrabban fordult elő a CsA csoportban (3. táblázat)

3. táblázat. CsA-val és Tac-szal kezelt betegek protokoll biopsziás eredményei

	N	AR (%)	AR > Ia (%)	CNI tox. (%)	Severe CNI tox.	CAN (%)	CR+ (%)
CsA	84	19 (23)	14 (16)	27	16 (19)	44 (52)	13 (15)
Tac	91	12 (13)	6 (7)	24	8 (8)	32 (35)	3 (4)
$\chi^2$		2,67	4,38	2,35	4,93	6,12	7,65
$p <$		NS	0,05	NS	0,05	0,05	0,01

A klinikai vizsgálatban a 3 éves utánkövetési idő alatt 22 beteg esett ki graftvesztés miatt, 13 a biopsziás csoportból (4 haláleset, 9 graftvesztés), 9 beteg a nem biopsziás csoportból (1 halál és 8 graftvesztés), így a 3 éves analízist 142 betegnél tudtuk elvégezni. A vesefunkció 3 évvel a transzplantáció után szignifikánsan jobb volt a biopsziás csoportban, mint akiknél nem végeztünk protokoll biopsziát (4. táblázat).

3 évvel a transzplantáció után a stabil, vagy javuló graft működés aránya a protokoll biopsziás csoportban 59% volt, míg a nem biopsziázott csoportban mindössze 33% ( $\chi^2 = 7,8002$ ;  $p < 0,01$ ).

4. táblázat. Vesefunkció alakulása a transzplantáció után a protokoll biopsziás és nem biopsziázott csoportban

Post-TX idő	Vesefunkció	Protokoll biopszia (n = 100)	Nincs biopszia (n = 42)	p
1 év	Creatinine ( $\mu\text{mol/l}$ )	150 $\pm$ 33	157 $\pm$ 51	0,2
	eGFR <sub>CG</sub> (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	54,3 $\pm$ 12,5	54,0 $\pm$ 16,2	0,4
	eGFR <sub>MDRD</sub> (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	47,8 $\pm$ 11,8	47,4 $\pm$ 15,2	0,4
2 év	Creatinine ( $\mu\text{mol/l}$ )	159 $\pm$ 45	187 $\pm$ 85	0,06
	eGFR <sub>CG</sub> (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	52,5 $\pm$ 13,0	50,5 $\pm$ 18,0	0,3
	eGFR <sub>MDRD</sub> (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	46,0 $\pm$ 12,7	44,3 $\pm$ 18,0	0,3
3 év	Creatinine ( $\mu\text{mol/l}$ )	159 $\pm$ 45	217 $\pm$ 93	<b>0,003</b>
	eGFR <sub>CG</sub> (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	51,1 $\pm$ 14,1	40,3 $\pm$ 15,5	<b>0,002</b>
	eGFR <sub>MDRD</sub> (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	46,0 $\pm$ 13,8	35,4 $\pm$ 15,0	<b>0,002</b>

4 éves utánkövetési adatok 2008 végén 97 betegről álltak rendelkezésünkre (65 a biopsziás csoportból, 32 a nem biopsziás csoportból). A graftvesztés szignifikánsan magasabb volt a nem biopsziázott csoportban (3 beteg halt meg és 10 került vissza dialízisre), a 4 éves graft túlélés 59,4%. A protokoll biopszia alapján kezelt betegek közül 2 halt meg és 6 került vissza dialízisre, a 4 éves graft túlélés 87,7% ( $\chi^2 = 10,1369$ ;  $p < 0,001$ ).

### 4.3. Következtetések

Vizsgálatainkkal fontos kérdéseket sikerült megválaszolni a protokoll biopsziával kapcsolatban. A subklinikus elváltozások kezelésével középtávon jelentősen sikerült javítani a vesefunkciót, mely nemcsak statisztikailag szignifikáns, de a 10 ml/min GFR eltérés már klinikailag is releváns. Feltevésünk, hogy a jobb vesefunkció hosszabb graft túlélést vetít előre, 4 éves viszonylatban beigazolódott, szignifikánsan jobb graft túlélést sikerült elérni.

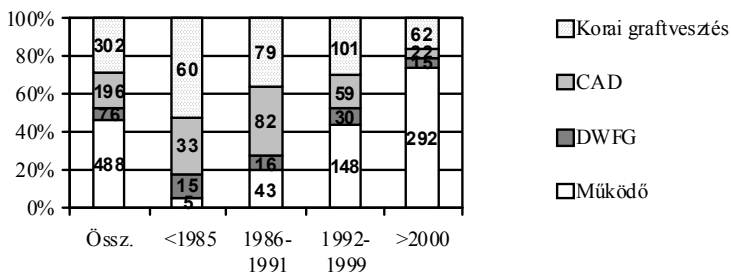
A kérdés, hogy mikor kell a protokoll biopsziát elvégezni, továbbra is nyitott, vizsgálataink azt mutatták, hogy az egyéves mintákban szignifikánsan nagyobb arányban fordultak elő kezelhető elváltozások, mint a 3 hónapos mintákban, ami azt sugallja, hogy 12 hónappal a transzplantáció után mindenféleképpen érdemes ezt a diagnosztikus vizsgálatot elvégezni.

A kétféle CNI összehasonlításakor a Tac minden szempontból kedvezőbbnek bizonyult a CsA-val szemben, melynek oka részben a hatékonyabb AR prophylaxis, részben az enyhébb toxicitás, melyek nagyban hozzájárulnak a CAN kifejlődéséhez.

Összefoglalva tehát a protokoll biopszia biztonságos diagnosztikus módszer a szubklinikusan zajló graft károsító tényezők felismerésére. Alkalmazása lehetőséget teremt a megfelelő és időben történő terápiás módosításokra, melyek segítenek a vesegraft működésének megőrzésében, és a hosszú távú graft túlélés javításában.

## 5. ÚJ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

Összefoglalva, a törekvésem az allograft funkció és túlélés kedvező befolyásolása volt, melyet az újabb és újabb immunosuppresszív gyógyszerek gyors bevezetésével, a tapasztalatok igényes elemzésével és az allograft dysfunctio konzekvens biopsziás vizsgálatából származó információkra adott terápiás válaszokkal teremtettem meg. Mindezek azt eredményezték, hogy a graft túlélés mind rövidtávon (közel 90%-os egyéves túlélés), mind hosszú távon jelentősen javult (3. ábra).



1. ábra: Vese allograft vesztés okai a Szegedi Transzplantációs Centrumban (2007)

Vizsgálataimból az alábbi 4 eredményt emelem ki:

1. Magyarországon elsőként mutattam ki, hogy az allograft ruptura multifaktoriális okú, és kialakulásában fontos szerepet játszik a T-sejt-közvetítette heveny rejectio során létrejövő parenchyma duzzadás. A beültetés előtti anti-lymphocyta kezelés, mint az immunosuppresszió része, hatásosan csökkentette a T-sejt közvetítette heveny rejectio intenzitását, ezáltal az allograft ruptura veszélye minimálisra csökkent.
2. A bolusban adott anti-thymocyta globulin kedvezőbb klinikai eredményt ad, mint a hagyományos, elhúzódo anti-thymocyta kezelés.
3. A mycophenolat mofetil szigifikánsan csökkenti az idült rejectiók prevalenciáját, és a Tac/steroid/MMF kombináció kedvezőbb, mint a CsA/steroid/MMF immunosuppresszió.
4. Magyarországon elsőként vezettem be a protokollbiopsziák alkalmazását a transzplantációs klinikai gyakorlatban. A biopsziás lelet figyelembe vételével végzett terápiás módosítások (heveny szubklinikus rejectió kezelése, a CNI-toxicitás felismerése, stb.) kedvezően és szignifikánsan befolyásolták a 4 éves graft-túlélést.

## 6. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetemet szeretném kifejezni mindazoknak, akik pályám során és a dolgozatom létrejöttében segítségemre voltak.

Köszönettel tartozom Dr. Lázár György professzor úrnak, a Sebészeti Klinika jelenlegi igazgatójának, aki tudományos tevékenységemet lehetővé tette, és különösen azt a folytonos biztatást, mellyel a dolgozat befejezésére ösztönzött.

Különösen hálás vagyok Dr. Szenohradszky Pál főorvos úrnak, tanítómesteremnek, aki bevezetett a transzplantáció világába és a transzplantációs társadalomba, ötleteivel inspirált, és pályám során mindvégig baráti segítséggel állt mellettem.

Külön köszönöm Dr. Iványi Béla professzor úrnak, aki a tudományos munkámat vezette, és állandó, megbízható partnerként biztosította azt a világszínvonalú patológiai és tudományos háttérrel, melyre ez a dolgozat épült.

Köszönettel tartozom Dr. Morvay Zita tanárnőnek, aki kiváló radiológusként állandó partnerünk a transzplantáció területén, és az ő segítsége nélkül a biopsziás program nem valósulhatott volna meg.

Köszönöm közvetlen kollégámnak, Dr. Marofka Ferencnek a sok-sok baráti segítséget, melyet sebészi pályafutásom kezdetétől kaptam tőle.

Szeretném megköszönni Dr. Kemény Éva tanárnőnek, hogy Iványi professzor úrral felváltva biztosították a folyamatos együttműködést, nemcsak a tudományos munkában, hanem a mindennapi klinikai gyakorlatban is.

Köszönettel tartozom mindazoknak a volt és jelenlegi kollégáknak, és a Transzplantációs Osztály minden dolgozójának, akik pályám során bármilyen formában segítségemre voltak.

Végül szeretném megköszönni családomnak, elsősorban férjemnek, Márki Ernőnek, hogy elfogadta a hivatásomat és az életemnek egy stabil háttérrel biztosított. Köszönöm gyermekeimnek, és szüleimnek, akik türelemmel és megértéssel álltak mellettem.

## Az értekezés tárgykörében megjelent sajtó közlemények

- I. Marofka F, Szenohradszky P, Csajbók E, **Szederkényi E**, Morvay Z, Iványi B. Ultrahangvizsgálat és biopszia szerepe és helye vesetranszplantáció után The role of sonography and biopsy after kidney transplantation. *Orv Hetil.* 1998; 139: 1843-1845
- II. **Szederkényi E**, Iványi B, Smehák G, Morvay Z, Szenohradszky P, Marofka F, Ormos J. Rupture of the transplanted kidney: a clinicopathologic study of 37 nephrectomy cases. *Transplant Proc.* 1998; 30: 2038, **IF: 1.027**
- III. Marofka Ferenc, Szenohradszky Pál, **Szederkényi Edit**, Morvay Zita A transzplantált vese ureter diverticuluma. Ureter diverticulum of transplanted kidney. *Magy Seb.* 1999; 52: 50-51
- IV. **Szederkényi E**, Marofka F, Szenohradszky P, Morvay Z, Balogh Á. Ureter diverticulum of transplanted kidney. Case report. *Ann Transpl* 1999; 4(2): 47-49
- V. Szenohradszky P, Németh I, **Szederkényi E**, Varga I, Torkos A, Túri S. Az oxidatív stressz szerepe vesetranszplantáltak krónikus rejekeiójában Role of oxidative stress in chronic allograft rejection in kidney transplant patients. *Magy Seb.* 1999; 52: 133-136
- VI. Szenohradszky P, Smehák G, **Szederkényi E**, Marofka F, Csajbók E, Morvay Z, Ormos J, Iványi B. Renal allograft rupture: A clinicopathologic study of 37 nephrectomy cases in a series of 628 consecutive renal transplants. *Transplant Proc* 1999; 31: 2107-2111., **IF: 1.027**
- VII. Toldy J, Lázár M, Bereczki C, **Szederkényi E**. Anti D+E antitest megjelenése veseátültetést követően (esetismertetés) Occurrence of anti-D+E antibody after kidney transplantation (case report) *Transzfúzió* 1999; 32: 143-146
- VIII. Varga L, Szenohradszky P, Marofka F, **Szederkényi E**, Csajbók E. Polycisztás vese okozta széptikus szövödmények vesetranszplantáció után. Septic complications caused by polycystic kidney after renal transplantation *Magy Seb.* 1999; 52: 141-143
- IX. Deák J, Lázár A, Nagy E, Toldy J, **Szederkényi E**, Szenohradszky P, Balogh Á, Bereczki C, Túri S, Sziklai P. Vesetranszplantáltak CMV fertőzése. CMV infection of patients after kidney transplantation. *Transzfúzió* 2000; 33: 191-192
- X. Iványi B, Kemény É, **Szederkényi E**, Marofka F, Szenohradszky P. The value of electron microscopy in the diagnosis of chronic renal allograft rejection. *Mod Pathol.* 2001;14: 1200-1208 **IF: 4.286**
- XI. Lipták P, Kemény É, Morvay Z, **Szederkényi E**, Szenohradszky P, Marofka F, Toldy J, Exner M, Iványi B. Peritubular capillary damage in acute

humoral rejection: an ultrastructural study on human renal allografts. *Am.J.Transplant* 2005; 5: 2870-2876 **IF: 6.423**

- XII. Borda B, Szenohradszky P, Morvay Z, Lázár G, **Szederkényi E**. A vesetranszplantáció után újonnan kialakult diabetes mellitus gyakorisága és hatása a graft működésére. The incidence of new onset diabetes mellitus developed after kidney transplantation and the effect on the allograft function. *Hypertonia és Nephrologia* 2008; 12 (1): 21-25

### **Idézhető absztraktok**

1. Bense S, Vangel R, **Szederkényi E**, Marofka F, Szenohradszky P. Noninvazív perctérfogat monitorizálás (ODM-II) veseátültetések során. Non-invasive monitoring of the cardiac output (ODM-II) during kidney transplantation. A Magyar Sebész Társaság 53. Kongresszusa, Szeged, 1996. *Magy Seb.* 1996; 49: 130
2. Marofka F, Szenohradszky P, Csajbók E, **Szederkényi E**, Morvay Z, Iványi B, Ormos J. Ultrahang vizsgálat és biopszia szerepe és helye vesetranszplantáció után. The role of sonography and biopsy after kidney transplantation. A Magyar Sebész Társaság 53. Kongresszusa, Szeged, 1996. *Magy Seb.* 1996; 49: 128
3. Szenohradszky P, Marofka F, **Szederkényi E**, Túri S, Németh I, Sággy L. A vörösvértest glutathion és a hemoglobin oxidáció vizsgálata vesetranszplantált betegek krónikus rejekeiójában. Study of the blood-corporuscle glutathion and haemoglobin oxidation in chronic rejection of the transplanted kidney. A Magyar Sebész Társaság 53. Kongresszusa, Szeged, 1996. *Magy Seb.* 1996; 49: 126
4. Szenohradszky P, Marofka F, **Szederkényi E**, Túri S, Sággy L. A thrombocyta funkció vizsgálata vesetranszplantáltak krónikus rejekeiójában. Study of the thrombocyte function in chronic rejection of the transplanted kidney. A Magyar Sebész Társaság 53. Kongresszusa, Szeged, 1996. *Magy Seb.* 1996; 49: 129
5. **Szederkényi E**, Farkas G, Szenohradszky P. A transzplantáció hatása a cukoranyagcserére. The effect of transplantation on the sugar metabolism. Fiatal Diabetológusok III. Országos Találkozója, Szeged, 1997. *Diabet Hung.* 1997; 5: (Suppl. 1.) 25
6. **Szederkényi E**, Iványi B, Szenohradszky P, Marofka F, Smehák G. Spontaneous Renal Allograft Rupture (SRAR): A retrospective clinicopathological study of 37 nephrectomy cases. 38. Tagung der Österreichischen Gesellschaft für Chirurgie, Innsbruck, 1997. *Acta Chir Austriaca* 1997; 29: Suppl. 130

7. Varga L, Szenohradszky P, Marofka F, **Szederkényi E**. Von polycystischen Nieren verursachte septische Komplikationen nach Nierentransplantationen. 38. Tagung der Österreichischen Gesellschaft für Chirurgie, Innsbruck, 1997. *Acta Chir Austriaca* 1997; 29: Suppl. 130
8. Marofka F, **Szederkényi E**, Szenohradszky P, Csajbók E. Malignomák vesetranszplantáció után. Malignancies after kidney transplantation A Magyar Sebész Társaság 54. Kongresszusa, Budapest 1998. *Magy Seb.* 1998; 51: 142
9. **Szederkényi E**, Marofka F, Szenohradszky P, Morvay Z. Kóros perirenalis folyadékgyülemek vesetranszplantáció után. Pathological perirenal fluids after kidney transplantation. A Magyar Sebész Társaság 54. Kongresszusa, Budapest 1998. *Magy Seb.* 1998; 51: 153
10. Iványi B, Kemény É, **Szederkényi E**, Marofka F, Szenohradszky P. Az elektronmikroszkópos (EM-os) vizsgálat szerepe a vese-allograft idült kilökődése kórismezésében. Electronmicroscopy in the diagnosis of the chronic rejection of the kidney allograft. A Magyar Nephrológiai Társaság Nagygyűlése, Balatonvilágos, 2001. *Hyperton Nephrol.* 2001; 5: Suppl. 3, 98
11. Iványi B, Kemény É, Lipták P, **Szederkényi E**, Toldy J, Marofka F, Szenohradszky P. A vese-allograft acut accelerált (humoralis) rejectiója. Acute accelerated (humoral) rejection of kidney-allografts. A Magyar Nephrológiai Társaság Nagygyűlése, Balatonvilágos, 2001. *Hyperton Nephrol* 2001; 5: Suppl. 3, 98
12. Kemény É, Fricska NA, Eller J, **Szederkényi E**, Iványi B, Szenohradszky P. Donorvesékben észlelt nem specifikus morfológiai elváltozások klinikopathológiai elemzése. Clinicopathological analysis of non specific morphological lesions in donor-kidneys. Magyar Nephrológiai Társaság Nagygyűlése, Balatonvilágos, 2001. *Hyperton Nephrol* 2001; 5: Suppl. 3, 97
13. **Szederkényi Edit** Marofka F, Szenohradszky P, Márton J, Balogh Á. Vesetranszplantált betegek rosszindulatú daganatai. Malignant tumours of patients after kidney transplantation. A Magyar Onkológusok Társaságának 24. Kongresszusa, Budapest, 2001. *Magyar Onkológia* 2001; 45: 304
14. Fricska NA, Illyés G, **Szederkényi E**, Morvay Z, Iványi B, Szenohradszky P, Kemény É. A donorvesék érelváltozásainak morphometriai és klinikopathológiai elemzése. A Magyar Nephrológiai Társaság Nagygyűlése, Siófok, 2002. *Hyperton Nephrol.* 2002; 6: 59
15. Kemény É, Fricska NA, **Szederkényi E**, Eller J, Morvay Z, Illyés G, Iványi B, Szenohradszky P. Vascular changes in donor kidneys may have

impact on late graft dysfunction. *Virchows Archive* 2003; 443: 383 **IF: 2.029**

16. **Szederkényi E**, Marofka F, Szenohraszky P. Diabetes mellitus előfordulása vesetranszplantált betegeknel. Diabetes mellitus in kidney transplant patients. *Hyperton Nephrol* 2004;8: Suppl. 4., 98
17. Szenohradzsky P, **Szederkényi E**, Marofka F, Iványi B. A transzplantáció utáni vese elvesztés okai – krónikus graft diszfunkció. *Hyperton Nephrol* 2004; 8: Suppl. 4., 99
18. **Szederkényi E**. Experiences with ATG-bolus therapy in kidney transplantation. The 2nd Martins' days of immunology, Martin, Slovakia, 2004. *Clinical Immunology and Allergology* 2004; 14: No1, 36
19. **Szederkényi E**, Liptak P, Morvay Z, Szenohradzsky P, Kemeny E, Ivanyi B. Role of protocol biopsies in optimising immunosuppression therapy after kidney transplantation. World Transplant Congress, Boston, 2006 *AmJTranspl and Transplantation* 2006, Suppl., p641 **IF: 6.423**
20. Szenohradzsky P, Sipiczki T, **Szederkényi E**, Kemeny E, Morvay Z, Marofka F, Ivanyi B. Correlations between the chronic rejection of kidney-allograft and different immunosuppressive protocols. World Transplant Congress, Boston, 2006. *AmJTranspl and Transplantation* 2006, Suppl., p829 **IF: 6.423**
21. **Szederkényi E**, Morvay Z, Szenohradzski P, Borda B, Marofka F, Kemény É, Iványi B. The role of protocol biopsies in facilitating preservation of the kidney allograft function. Ninth Banff Conference on Allograft Pathology, La Coruna, Spain, 2007 poster presentation
22. **Szederkényi E**, Morvay Z, Szenohradzski P, Borda B, Marofka F, Kemény É, Iványi B. The role of protocol biopsies in facilitating preservation of the kidney allograft function. 13th Congress of the ESOT, Prague 2007. oral presentation