

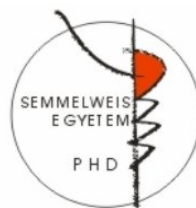
Újabb lehetőségek a vesetranszplantációban

Doktori tézisek

Dr. Csapó Zsolt

Semmelweis Egyetem

Klinikai Orvostudományi Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Langer Róbert, egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Forgács András, főorvos
Dr. Sótonyi Péter, egyetemi tanársegéd

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Perner Ferenc, egyetemi tanár
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Flautner Lajos, egyetemi tanár
Dr. Bursics Attila, főorvos

Budapest

2008

1. BEVEZETŐ

A transzplantáció forradalmi áttörést hozott a végstádiumba jutott vesekárosodást szenvedett betegek életének normalizálásában. A vesebetegségben szenvedők, a transzplantációra váró betegek száma egyre gyarapszik, de a transzplantációk számának növelését célzó törekvések nem tudnak lépést tartani a növekvő igényekkel. Ahhoz, hogy növeljük a végső stádiumú vesebetegségben a sikeres kezelések számát, meg kell találnunk a donorkínálat kiaknázásának biztonságosabb módját; illetve fokozottan kell védenünk a már beültetett szerveket és különösen még a kilökődésre magasabb genetikai rizikófaktorral rendelkező páciensek esetében, újabb lehetőségeket kell találnunk a már elkezdődött kilökődés leállítására, ha a hagyományos kezelés hatástalan.

Az idősebb donoroknál az adományozó mindkét veséjét egy betegbe ültethetjük, ha egy vese hosszútávon nem működne kielégítően. Az eljárás kettős vesetranszplantációként („kettő az egyben”) ismert. A szélsőséges életkorú donorok másik csoportját a gyermekek képezik. Általában nem szívesen használnak fel 5 éves kor alatti halott gyermekből származó veséket. A gyermekvesék felhasználása felnőtt recipienseknél a közelmúltban kezdett gyakorlattá válni.

Az elmúlt 30 évben az alaptudományokban, az immunofarmakológiában és a klinikai gyakorlatban elért eredmények olyan újításokat tettek lehetővé a transzplantáció területén, amelyek hosszabb páciens- és szerv-élettartamhoz vezettek. Specifikus gyógyszerek hiányában a mellékhatások előfordulásának csökkentésére szinergikus gyógyszerek kombinációját vezették be. A sirolimus és a csökkentett dózisú ciclosporin kombináció 10 % alá szorította a kilökődési arányt, anélkül, hogy a fertőzőes komplikációk aránya jelentősen emelkedett volna. Sajnos a kezelés nem eredményes minden esetben.

A beültetett vese későbbi működése függ a transzplantáció után észlelt korai funkciótól, valamint a szervet ért károsodások, a megindult kilökődési folyamatok számától és súlyosságától. A veseátültetésen átesett betegeknél az akut kilökődés megelőzése és kezelése kulcsfontosságú mindennapi tevékenységünk során, részben a folyamatosan romló szervfunkciók, részben a beültetett vese idült károsodásának megelőzése, ill. csökkentése érdekében. Ezért állandó feladatot jelent újabb gyógyszerek, kezelési lehetőségek kutatása.

Klinikai tanulmányok szerint a sirolimus széleskörű használata a sebgyógyulás elhúzódását okozza. Csoportunk korábbi tanulmányai a diétával bejuttatott nukleotidok sebgyógyulást előnyösen befolyásoló hatását igazolják. Feltételezhető volt, hogy a

sirolimus mellékhatásainak csökkentése gyorsabb gyógyulást jelenthet, és jó eséllyel kevesebb komplikációt a sebészeti beavatkozás után.

2. KITÚZOTT VIZSGÁLATI CÉLOK

Vizsgálataink célja, a végstádiumú vesebetegek szervhez jutási esélyének növelése, valamint alternatív megoldások keresése a beültetett vesék várható élettartamának növelése érdekében.

Megvizsgáltuk a donorkínálat bővítésének lehetőségét.

- a. az úgynevezett marginális donorvesék (ECD, „extended criteria donor”) felhasználását
- b. gyermek vesék beültetésének lehetőségét
- c. kivételes esetben, pl. a ritka fibromuszkuláris diszplázia betegség jelenlétének kockázatát, mind az adományozó, mind a „kapó” vonatkozásában

Tanulmányoztuk továbbá a beültetett szervek még hatékonyabb védelmét szolgáló immunosuppresszáns gyógyszer-kombinációk hatását, a várólistára visszakerülő betegek számának csökkentése érdekében

- d. új gyógyszer-kombinációk hatásosságát a mellékhatások csökkentésére a genetikai rizikó függvényében
- e. Egy, már más indikáció esetén használt gyógyszer (Campath-1H) eredményességét a hagyományos terápiával szemben refrakter kilökődés kezelésében

Célunk volt a klinikailag észlelt, a sirolimus sebgyógyulást hátráltató hatásának igazolása, majd e hatás csökkentése kísérletes körülmények közt egereken

- f. a sirolimus sebgyógyulásra gyakorolt hatásának vizsgálata
- g. nukleotid származékokat tartalmazó kenőcs előnyös hatásának igazolása a sirolimus okozta sebgyógyulási zavarban.

3. MÓDSZEREK

Donor kínálat bővítésének lehetősége

Kettős vesetranszplantáció

Az elemzéshez a University of Texas-Houston, Division of Immunology and Organ Transplantation 1998 január és 2004 július között adatait használtam fel. 5 marginális vesét ültettünk át, amelyeket a helyi transzplantációs szolgálatok elutasítottak. A vese beültetése az intézet szigorú protokollja szerint történt. A veséket

egyazon oldalra, a fossa iliaca-ba helyeztük. Vizsgáltuk a betegek és a szervek túlélési arányát és a vesefunkciót a beültetés utáni hetekben és két évvel később.

Gyermek vesék

Retrospektív vizsgálattal 38 beteget követtünk, akiknél 5 éves kor alatti gyermek egyik veséjének beültetését végeztük. Minden gyermekdonor 24 hónapos kor feletti de 60 hónapos kor alatti volt. A gyermek-vesék eredményeit összevetettünk 121, nem túlsúlyos ($BMI < 25 \text{ kg/m}^2$) recipiens eredményeivel, akik egyidőben kaptak vesét „ideális donoroktól”– vagyis 18 és 45 év közötti elhunytaktól. Mindkét csoportban csak első szervet kapó betegek szerepeltek. A kreatinin clearance becsléséhez a Cockfort-Gault egyenletet, a glomeruláris filtrációhoz az ún. MDRD becslést használtuk.

Egy eset kapcsán áttekintettük az intézet anyagában előforduló hét fibromuscularis diszplaziás betegből átültetett vese működését és a vesét adó beteg további sorsát.

Vizsgálatok a recipienseket illetően

Sirolimus-ciclosporin-steroid kombináció

A 6-éves utánkövetéssel, ciclosporin/sirolimus-alapú kezelés hatását vizsgálandó három, eltérő rejekeciós kockázattal rendelkező etnikai csoport retrospektív analízist végeztünk el 470 egyidőben kezelt vesetranszplantáció esetében. 1. csoport: magas kockázati faktorú afro-amerikaiak (n=122), 2. csoport: közepes kockázati faktorú spanyol származásúak (n=132), 3. csoport: alacsony kockázati faktorú fehérek (n=216). A fenntartó terápia sirolimusból, csökkentett dózis ciclosporinból és szteroidokból állt. A sirolimust (Rapamune, Wyeth, Philadelphia, PA) az első posztoperatív napon kezdtük, szájon át beadott telitődózással és 5mg/nap dózissal folytatva. A szérum koncentrációt folyamatosan 10 - 15 ng/ml-on tartottuk az első 12 héten, majd 10 +/-2 ng/ml-re csökkentettük. Az orális cyclosporin kezelést a szérum kreatinin szint 2,5 mg/dl (220 $\mu\text{mol/l}$) szint alá esésekor kezdtük. A dózisokat úgy állítottuk be, hogy az átlagos célkoncentráció (C_{av}), amelyet a koncentrációs görbe alatti terület az első 12 hétben 100-200 ng/ml legyen, amely általánosságban korrelált a 75-125 ng/ml minimum szinttel. Ezt követően a célértéket 100-150 ng/ml-re csökkentettük (minimum szint 50-75 ng/ml). 6 hónap kúra után ez tovább csökkent 75-100 ng/ml-re (minimum szint <50 ng/ml). Az átlagos követési idő 78,7, 84,6, illetve 81,6 hónap volt. A csoportok eredményeinek összevetéséhez többvariációs analízist használtunk.

Campath-1H heveny kilöködés tüneteinel

A Campath-1H alkalmazása kilöködés kezelésére nem általánosan elfogadott eljárás, ám egyes intézetek alkalmazzák indukciós gyógyszerként. 2004. január és augusztus között 5 beteget vettünk fel heveny cellularis kilöködés jeleivel. Mindegyiküknél nyúl anti-thymocyte globulinnal (rATG) illetve muromonab-CD3-al (OKT3) kezelt korábbi akut rejekció-epizódok szerepeltek a kórtörténetben. A beültetett szerv biopsziával igazolt rejekciója esetén (a Banff score meghatározása szerint) a betegek perifériás, intravénás Campath-1H infúziót kaptak, 3 mg kezdő dózisban, amelyet 55 – 93 mg közti teljes dózissig emeltünk 4 – 5 napra elosztva. A Campath-1H kezelések ideje alatt a betegek korábban beállított, sirolimus/ciclosporin/szteroid terápiai kombinációján nem változtattunk. A vesefunkciók javulását a kreatinin és vér urea nitrogen (BUN) szintek; a Cockcroft-Gault képlet segítségével becsült kreatinin clearance, és az MDRD segítségével kiszámolt glomeruláris filtrációs ráta alapján értékeltük. Az eredményességet a Campath-1H terápia lelegején, valamint utána 2 héttel és 2 hónappal értékeltük. Az átlagos követési idő 107,4 nap volt.

A sebgyógyulás kísérletes tanulmányozása sirolimus kezelés mellett

Mindekét kísérletes tanulmányba 40 darab nyolchetes nőtény Balb/c egeret vontunk be 10-10-es csoportokban (tömeg: 19-20 gramm). Az állatok mindegyikét elkülönítve tartottuk, szabad hozzáféréssel vízhez és élelemhez. Azonos körülmények között 8mm átmérőjű lyukasztóval teljes bőrvastagságon áthatoló, kör alakú sebet ejtettünk az állatok hátán.

A sirolimus sebgyógyulásra gyakorolt hatásának vizsgálatához a sirolimust a sebzést megelőzően három héten keresztül és a teljes sebgyógyulási vizsgálat alatt 4mg/kg, 8mg/kg és 12mg/kg dózisban naponta adagoltuk 10-10 állatnak. A kontroll állatok fizioológias sóoldatot kaptak. A sebeket nem fedtük.

A kevert nukleotidokat tartalmazó kenőcs sebgyógyulásra kifejtett hatásának vizsgálatokor napi 8mg/kg sirolimust juttattunk az állatoknak szájon át a sebzés előtt 3 hétig, és a kísérlet ideje alatt. A sebeket különböző nukleotid koncentrációt tartalmazó KY zselével kezeltük. A kontroll csoportot tiszta KY zselével (A csoport), a további három csoportot, 0,025% (0.4mg RNS/100gm gél) (B csoport), 0.25% (4mg RNS/100gm gél) (C csoport) és 2.5% (40mg RNS/100gm gél) (D csoport) nukleotidot tartalmazó KY zselével kezeltük naponta.

A sebekről másnaponta digitalis képet készítettünk (Nikon Coolpix 4500), a sebzés köré ugyanazon 1cm × 1cm rácsot helyezve. Képanalizáló szoftver (Optimas 6, Optimas Inc) segítségével analizáltuk a seb méretének változását a használt állandó

méretű rács területének százalékában. A képek elemzésekor a gyógyuló seb méretét a kezdeti sebméret százalékban adtuk meg. A gyógyulást 14 napon keresztül követtük.

4. EREDMÉNYEK

A donor-kínálat bővítésének lehetősége

Kettős vese-transzplantáció

5 férfibe ültettünk két-két vesét felnőttkorú elhunytaktól. A betegek életkorának átlaga 44,4 év (± 10.67) volt. Mindegyik esetben első transzplantációról volt szó. A vese elégtelenség oka 4 esetben magasvérnyomás (80%) és egy esetben IgA nephropátia (20%) volt. Az átlagos testtömeg index $28.0 \pm 6.4 \text{ kg/m}^2$ volt.

A közvetlen beültetés utáni vese funkciót mutató izotóp érték 8/10 volt (maximum: 10/10). Kórházi tartózkodásuk idejének átlaga 6,25 nap. Mind az 5 beteg élt a műtét után egy évvel, nem volt szükség haemodialízisre. Egyiküknél sem volt súlyos komplikáció a beavatkozás alatt, ureter, vagy vesenekrózis, vagy zavar a beültetett vese vérellátásában. A veseműködés mindegyiküknél azonnal beindult. A szérum kreatininszint az operáció előtti 12.5mg/dl ($1100 \mu\text{mol/l}$) átlagértékről az 5. posztoperatív napra 3.8 mg/dl ($334.4 \mu\text{mol/l}$) értékre csökkent. A kreatinin koncentrációja a szérumban a transzplantáció után 1 évvel 2.8mg/dl ($246.4 \mu\text{mol/l}$), a transzplantáció után 2 évvel 1.9 mg/dl ($167.4 \mu\text{mol/l}$) volt. A glomerularis filtrációs ráta átlagos értéke egy hét alatt 7 ml/minimumról 41.8 ml/minimum-ra nőtt, a transzplantáció után 1 évvel 39.07 ml/min, 2 évvel 47.5ml/min volt. A vizsgálat alatt 2 betegnél jelentkeztek a heveny kilökődés jelei, jelentősen rontva vesefunkciójukat.

Gyermek vesék transzplantációja

Összehasonlítottuk a fiatal - 2.8 ± 1 éves átlag életkorú – gyermekdonorok veseeredményességi mutatóit 31.3 ± 9.2 átlagos életkorú, ideális felnőtt donorok jellemzőivel. A gyermekveséket befogadó betegek átlagos életkora 42.0 ± 12.4 volt, szemben a felnőtt vesék recipienseinek 45.7 ± 14.8 év átlagos korával. A gyermekvesék recipienseinek átlagos testtömeg indexe 21.8 ± 2.9 , a felnőttvesék recipienseinek $22.4 \pm 2.0 \text{ kg/m}^2$ ($p=\text{ns}$) volt. A gyerekdonor recipiensek 66 százaléka volt nő ($n=25$), míg a felnőtt vesék átültetésénél ez az arány 44% ($n=53$) ($p=0.03$). Tizenhárom gyermekvesét kapó betegnél alakult ki heveny kilökődés (34%), míg az átültetett felnőtt vesék befogadói közül 16 esetben (13%) ($p<0.01$). A gyermekvesék recipienseinél a tényleges túlélési arány 1 és 5 évnél 93% és 84% volt, míg ugyanez a felnőtt vesék esetében 93% és 85% ($p=\text{ns}$). A gyermekvesék átültetése során nem volt technikai szövődmény miatti

graftvesztés. Egy és öt évvel a transzplantáció után a becsült átlagos kreatinin clearance érték a gyermekvesék esetében 52.9 ± 19.6 , illetve 54.0 ± 17.8 ml/min volt. Ez a két érték a felnőtt vesék átültetése után 56.4 ± 19.8 és 49.1 ± 21.7 ml/min volt ugyanabban az időben ($p=ns$).

Fibromusculáris diszplázia

Az anyagunkban donorként néhány páciens szerepel ezzel a nagyon ritka betegséggel. Eredményeink szerint a fibromusculáris diszplázia nem befolyásolta szignifikánsan sem a donor, sem az átültetett vese várható élettartamát.

Törekvések a beültetett vese megőrzésére

Sirolimus-ciclosporin-steroid kombináció

A vizsgálatba bevont, eltérő genetikai állományú betegek között nem volt jelentős eltérés életkor, nemi eloszlás, testsúly, testtömeg index, antitest titer, átültetések száma, és a diabetes előfordulása tekintetében. Az afro-amerikai és hispániai vizsgáltak között a veseelégtelenség elsődleges oka gyakrabban volt magasvérnyomás, mint a kaukázusiaknál.

A sirolimus szérumszintje a teljes csoportban 10 ± 2 ng/ml volt. A csoportok között nem volt szignifikáns különbség. A szérumszint eléréséhez az afro-amerikai pácienseknek nagyobb dózist kellett kapniuk, mint a hispániaiaknak. A ciclosporin szérumszintje hasonló volt mindhárom csoportban, a teljes követési idő alatt. A betegek túlélése hasonló volt, az átültetés után egy és hat évvel is (95.5% vs 94.4% vs 94.9% és 87.7% vs 85.3% vs 81.9%). A beültetett vese túlélési arányában sem volt eltérés. A heveny rejekeciós arányok és a biopszia által igazolt krónikus kilökődési arányok is hasonlóan bizonyultak 1, 3 és 6 évnél is. A heveny kilökődési epizódok előfordulásának összessége a teljes követési idő alatt nem mutatott lényeges különbséget a csoportok között: 22% , 24.2% és 23.0% . Habár jelentős különbség nem volt kimutatható a csoportok összesített, vagy egyéni fertőzési rátáiban, az 1 és 2 csoport recipiensei magasabb, bár nem szignifikánsan magasabb posztoperatív sebfertőződési arányszámokat mutattak (14.0% , 16% és 10.6% $p=ns$). A 2 és 3 csoportban a tüdőgyulladás szignifikánsan gyakrabban fordult elő, mint az 1. csoportban (25.7% , 32.0% , 22.0% $p=0.05$). A hispán páciensek között kevesebb volt a CMV fertőzés, mint a másik két népcsoport között (3.8% vs 8.2% és 6.9% $p=0.01$). A thrombocytopenia, anaemia és leukopenia előfordulása mindhárom csoportban hasonló volt.

Campath-1H heveny kilökődési reakció esetén

Öt páciens – három nő és két férfi, 30 – 39 éves kor között – élt át korábban heveny kilökődési epizódokat. A Campath-1H beadása után az öt beteg közül négyen jól reagáltak a terápiára.

Az összesített páciens túlélési arány 100% volt, a vesefunkciók helyreállási aránya 80%. A szérum kreatinin szint az egész csoportra nézve a csúcérték 20%-ára csökkent a kezelés végére. Két héttel később a kreatinin szint az operáció előtti érték 30 – 50%-a volt. A kezelés a lymphocyták és monocyták abszolút számának átmeneti csökkenésével járt, ami 6 hónap után rendeződött.

Sebgyógyulási kísérletes tanulmányok

A 4mg/kg sirolimus dózis nem volt hatással a sebgyógyulásra. A 8mg/kg és a 12mg/kg dózisok hatása megegyezett, szignifikánsan megnyújtották a gyógyulási időt, ám az állatok jobban tolerálták a 8mg/kg dózist. Napi 8mg/kg orálisan beadott sirolimus a 3. nap után jelentősen rontotta a hám-újraképződést, ugyanakkor a 12. nap után mindegyik seb mérete az eredeti méret 10%-a alá csökkent. A kísérlet során nem vesztettünk el egeret és nem észleltünk sebfertőzést.

Sirolimussal kezelt egereknél a sebgyógyulás helyileg alkalmazott 0,25%-a nukleotidot tartalmazó kenőcs alkalmazásakor gyorsabb volt, mint a nem kezelt kontroll csoportnál. A 4. és 10. napok között a sebméret csökkenése jelentősen felgyorsult. A 0,25% és a 2,5% nukleotid koncentrációjú kenőcs hatásossága között nem volt szignifikáns különbség. A 14. napon a kezelt állatok sebe még mindig kisebb volt, de a különbség már nem volt szignifikáns.

5. FŐ KÖVETKEZTETÉSEK

1. Gondos esetkiválasztást követően marginális szervek is biztonságosan felhasználhatók vese-átültetésre. Kettős vesetranszplantáció esetén rövid és hosszútávon egyaránt jó túlélési arányt, jó vesefunkciót észleltünk. A recipiens egyik oldalát érintő sebészeti technika nagyobb kihívást jelent, ám később jobb az esetleges újabb átültetés esélye.
2. Egy gyermekvese (5 évesnél fiatalabb) beültetése felnőtt betegekbe olyan hosszútávú graft-túlélést mutat, amely alig marad el a feltételezetten optimális felnőtt donorokkal elért eredményektől.
3. Kivételes esetekben egyes ritka kóros elváltozást mutató vesék is átültethetők. Néhány transzplantált fibromuscularis dysplasiát mutató vese túlélése az elvárt értéken belül maradt és a donor veszélyeztetettsége nem emelkedett.

4. A genetikailag magas rizikófaktorral rendelkező (afro-amerikai) recipienseknél a koncentráció kontrollált sirolimus/ciclosporin/steroid kombináció magasabb egy éves túlélési arányt eredményezett, mint a kaukázusiaknál (95,5% vs 94.9%), és csökkentette a heveny kilökődéses epizódok előfordulását a toxikus profil növelése nélkül.
5. Elsőként mi publikáltuk a Campath-1H sikeres használatát akut veserejekció jeleinél. A Campath-1H még szélsőségesen magas immunológiai rizikó esetén is hatékonynak bizonyult, és relative mentes a mellékhatásoktól.
6. Egér modell-kísérletben bizonyítottuk a sirolimus sebgyógyulást befolyásoló hátrányos hatását.
7. Állat modellünkön kimutattuk, hogy a sirolimussal kezelt állatoknál a helyileg alkalmazott nukleotidtartalmú zselé szignifikánsan javította a sebgyógyulást a kezdeti fázisban (2-6 nap).

6. KÖZLEMÉNYEK

A disszertáció alapját képező közlemények

Csapo, Z., Forgacs, B., Kahan BD., Podder, H., Kettős vese átültetés – egy lehetőség a transzplantációk számának növelésére. Magyar Sebészet, 2007, **60**: 90-95

Benavides, CA., **Csapo, Z.**, Timmins ,K., Holley, L., Katz, SM., Van Buren, CT., Kahan, BD., Fibromuscular dysplasia recurrence after kidney transplantation: case report. Clin Nephrol, 2006, **66**(1): 67-70. **IF: 1.418**

Csapo, Z., Knight, RJ., Podder, H., Kerman, RH., Katz, SM., Van Buren, CT. , Kahan, BD., Long-term outcomes of single pediatric versus ideal adult renal allograft transplants in adult recipients. Clin Transplantation, 2006, **20**: 423-426. **IF:2.051**

Csapo, Z., Benavides-Viveros, C., Podder, H., Pollard, V., Kahan, BD., Campath-1H as rescue therapy for the treatment of acute rejection in kidney transplant patients. Transplant proceedings, 2005, **37**: 2032-2036. **IF: 0.799**

Podder, H., Forgacs, B., **Csapo, Z.**, Kahan, BD., Sirolimus-ciclosporin alapú immunszuppresszív kezelés sikeres alkalmazása vesetranszplantáción átesett, rejectio szempontjából magas kockázatú betegekben. Orv Hetil., 2005, **146**(31): 1641-6.

Csapo, Z., Knight, RJ., Podder, H., Kerman, RH., Schoenberg, L., Katz, SM., Van Buren, CT., Kahan, BD., Transplantation of single pediatric kidneys into adult recipients. Transplant Proceedings, 2005, **37**: 697-698. **IF:0.799**

Liu DY., **Csapo Z.**, Sato N., Van Buren CT., Yamauchi K., Vinh B., Kulkarni AD., P2Y2 receptor expression in murine skin and nucleotides promote wound healing Under edition – presented by Csapo at 28th ESPEN Congress, 19-22 October 2006, Istanbul Turkey

Összesített impact factor: 5.067

A disszertációhoz nem kapcsolódó közlemények

Harsányi L., **Csapo, Z.**, Acut sebészi ellátást igénylő kórképek terhességben In: A várandós nő gondozása, (Eds: J. Rigo Jr., Z. Pap), 2004, Medicina

Csapo, Z., Harsányi, L., A tápláltsági állapot felmérésének módszerei. Metabolizmus, 2003, **1**(2): 108-112.

Pulay, I., Konkoly Thege, M., Zsirka K, A., **Csapo, Z.**, Flautner, L., Tihanyi, T., Multirezisztens Gram-pozitív kórokozók elleni hatékony, új antibiotikummal (Linezolid) szerzett első magyarországi tapasztalatok. Orv Hetil, 2003, **144**(1): 29-33.

Székely, E., Tarján, Z., **Csapo, Z.**, A pancreas lymphoepithelialis cystája. Orv Hetil, 2000, **142**(40): 2201-2203.

Csapo, Z., Konkoly-Thege, M., Pulay, I., Flautner, L., A baktériumok előfordulási gyakoriságának és antibiotikum rezisztenciájának változása a SOTE I.sz. Sebészeti Klinikáján. Infekt Klin Mikrobiol, 1998, **5**(3): 156-159

Csapo, Z., Ambuláns sebészeti fertőzések (Surgical infections among out-patients). In: Infekciók, antibiotikumok a sebészetben. (Eds: Pulay I., Konkoly Thege M., Szalka A), 1998, SmithKline Beecham Pharmaceuticals, Budapest: 13-23.

Csapo, Z., Pulay, I., Konkoly Thege, M., Chanis, W., A meropenem és az amikacin/metronidazole kombináció összehasonlító vizsgálata súlyos, sebészeti hasi fertőzések kezelésében. Orv Hetil, 1998, **139**(45): 2699-2703.

Pulay, I., Konkoly Thege, M., **Csapo, Z.**, Zsirka-K, A., Flautner, L., A gyulladáso pancreas betegségek infekciós szövödményei. Infekt Klin Mikrobiol, 1996, **3**(4): 182-185

Idézhető abstractok

Csertő, **Zs. Csapó**, L. Topa, B. Bálint, L. Flautner, Á. Pap: Effectiveness of imaging techniques in pancreatic cancer. Abstract: No 27: Zeitschrift für Gastroenterologie 1996 34 (5): 307; **IF:0.958**

Zs. Molnár, **Zs. Csapó**, Zs. Antal: Postoperative infections in a surgical intensive care unit. Abstract:No.089: Acta Anaesth. Scand 1997 41 (Suppl 111): 353; **IF:1.18**

A. Zsirka-K., I. Pulay, M. Konkoly Thege, **Zs. Csapó**, T. Winternitz: Diffuse peritonitis due to Candida albicans in perforated acute appendicitis. Abstract: No 154: Zeitschrift für Gastroenterologie 1998 36: 454; **IF:0.89**

Zs. Csapó, M. Konkoly Thege, I. Pulay, L. Flautner: Hungarian Surgical Departments Microbiological Flora in Relation to Surgical Activity and Antibiotic Consumption. Abstract No 015: Zeitschrift für Gastroenterologie 1998 36: 419; **IF: 0.89**

Pulay, A. Zsirka-K., M. Konkoly Thege, **Zs. Csapó**, L. Flautner: The role of infectology in decreasing of lethality due to infected pancreatic necrosis. Abstract No 105: Zeitschrift für Gastroenterologie 1998 36: 442; **IF: 0.90**

Zs. Tóth-Baranyi, L. Topa, **Zs. Csapó**, J. Pozsár Zs., K. Simon: Value of intraductal cytology and biopsy in the diagnosis of pancreatic necrosis. Abstract: No 139: Zeitschrift für Gastroenterologie 1998 36: 450; **IF:0.90**

Pulay, M. Konkoly Thege, A. Zsirka-K., **Zs. Csapó**, A. Magyar: Bacteriology of the multiple, intra-abdominal fluid collections in acute pancreatitis. Br. J. Surg 1998 85(6): 868; **IF: 2.81**

A. Zsirka-K., M. Konkoly Thege, I. Pulay, **Zs. Csapó**, A. Magyar, L. Flautner: Antibiotic resistance of pathogens cultured from multiple intra-abdominal fluid collections. Br. J. Surg 1998; **IF:2.381**

Tóth-Baranyi Zs., Topa L., **Csapó Zs.**, Pozsár Zs. Simon K., Flautner L., Pap Á: Value of intraductal cytology and biopsy in the diagnosis of pancreatic tumor. Abstract: No 139 Zeitschrift für Gastroenterologie 1998 36 (5) 450 p. **IF: 0.89**

Zs. Csapó, M. Konkoly Thege, I. Pulay: Baktérium flóra és rezisztenciaváltozás klinikánkon 1993-1994-ben. Abstract.: No 293, Magy Seb 1996 (49 Suppl): 148

Csapó Zs., Pulay I., Konkoly Thege M., Zsirka-Klein A., Tihanyi T.: Pathogens of intra-abdominal infections at re-operations. *Journal of Chemotherapy* 1999 11 (Suppl 2); **IF: 0.77**

Konkoly Thege M., Pulay I., Zsirka-Klein A., **Csapó Zs.**, Flautner L.: Pathogens of multiple intra-abdominal fluid collection – a comparison of infected pancreatic necrosis and other intra-abdominal infection. *Journal of Chemotherapy* 1999 11 (Suppl 2); **IF: 0.77**

Zsirka-Klein A., Konkoly Thege M., Pulay I., **Csapó Zs.**, Flautner L.: A comparative analysis of pathogens in multiple fluid collections due to acute pancreatic necrosis at operations and re-operations. *Journal of Chemotherapy* 1999 11 (Suppl 2); **IF: 0.77**

B.Tihanyi, **Zs. Csapó**, I. Farkas, K. Bor, R. Schwab, A. Pap, T. Tihanyi: Quality of life and nutritional status after surgery for chronic pancreatitis: a longitudinal follow-up study. *Pancreatology* 2001 (1) 193, 2001 June Abstr: No 154; **IF:1.011**

B.Tihanyi, **Zs. Csapó**, I. Farkas, K. Bor, R. Schwab, A. Pap, T. Tihanyi: Effect of surgical therapy on nutritional status and quality of life of patients with chronic pancreatitis. *Nutrition* 2002,18: 704; **IF: 2.272**

B.Tihanyi, **Zs. Csapó**, I. Farkas, K. Bor, R. Schwab, A. Pap, T. Tihanyi: Quality of life and nutritional status after surgery for chronic pancreatitis: a longitudinal follow-up study. Abstr.: No 183, *Zeitschrift fur Gastroenterologie*, 2001: 425; **IF:0.803**

B. Tihanyi, I. Farkas, **Zs. Csapo**, R. Schwab, A Pap, TF Tihanyi: Application of quality of life and nutritional state measurement for the evaluation of the results of different surgical interventions for chronic pancreatitis. Abstr.: No 136 *Zeitschrift fur Gastroenterologie*, 2002, 40(5):361; **IF:0.837**

TF Tihanyi, B Tihanyi, **Zs Csapo**, I Pulay: Is there an ideal procedure for the surgical treatment chronic pancreatitis? Results of the local excision of the head of the pancreas with extended decompression (Frey-procedure). Abstr. No.: 137 *Zeitschrift fur Gastroenterologie*, 2002, 40(5):361; **IF:0.837**

B. Tihanyi, I. Farkas, **Zs. Csapo**, R. Schwab, A Pap, TF Tihanyi: The effect of different surgical interventions for chronic pancreatitis on quality of life and nutritional state of the patients. *Pancreatology* 06/2002, 1424-3903 2(3): 314-315; **IF:1.011**

Tihanyi B., Farkas I., **Csapó Zs.**, Schwab R., Pap Á., Tihanyi T.: Changes of quality of life and nutritional state in surgically treated patients with chronic pancreatitis. Abstr.: No 93 *European Surgical Research* 2002 34 (Suppl1): 42; **IF: 0.903**

TF Tihanyi, B Tihanyi, **Zs Csapo**, I Pulay: Results of the local excision of the head of the pancreas with extended decompression in the treatment of severe chronic pancreatitis; The ideal procedure?. *Pancreatology* 2002, 2(3): 312; **IF: 1.011**

Tihanyi T., Tihanyi B., **Csapó Zs.**, Pulay I: Is there an ideal procedure for the surgical treatment of chronic pancreatitis?. Abstr.: No 137 *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2002 40 (5): 361; **IF: 0.837**

Tihanyi B., Farkas I., **Csapó Zs.**, Gyökeres T., Burai M., Schwab R., Pap Á., Tihanyi T.: Quality of life and nutritional state of the patients with chronic pancreatitis following endoscopic or surgical therapy. Abstr.: No 32 *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2003 41 (5): 462; **IF: 1.076**

Csapó Zs., Vesztergombi G., Harsányi L. :Perioperative nutrition in gastric cancer patients. Abstr.: No 12 Zeitschrift für Gastroenterologie 2003 41 (5): 432; **IF: 1.076**

Csapó Zs., Vesztergombi G., Harsányi L. Glutamine enhanced nutritin in gastric cancer patients. Abstr.: Clinical Nutrition 2003 22 (Suppl1): 227; **IF: 1.185**

Csapó Z., Nagy P., Harsányi L., Bodoky G., Kupcsulik P.: Palliative surgery for pancreatic head malignancies Abstr.: 13 Zeitschrift für Gastroenterologie 2007 44 (5): 425 ; **IF: 1.293**

Csapó Zs., Forgács B., Kahan D. Barry., Podder Hemangshu: Kettős vese transzplantáció marginális felnőtt donortól. Abstr.: Magyar Sebészet 2006 59 (4): 218

Csapó Zs., Kulkarni AD., Liu Dan Yang., Yamauchi K, Van Buren CT. :Sebgyógyulás befolyásolása nucleotid tartalmú kenőccsel állatmodellen. Abstr.: Magyar Sebészet 2006 59 (4): 218

Forgács B., **Csapó Zs.**, Bognár G., Szabó á., Ledniczky Gy., Podder H, Merhav H, Mieles L Calcineurin inhibitor okozta mellékhatások kezelése Rapamycin alkalmazásával májtranszplantált betegekben Abstr.: Magyar Sebészet 2006 59 (4): 228-29

Knight RJ, **Csapo Z**, Benavides-Viveros C., Schoenberg L, Kerman RH, Podder H., Katz SM, Van Buren CT, Kahan BD: Five-year follow-up after prednisone withdrawal using sirolimus immunosuppression for renal transplantation. Abstr. No.:516 Am J Transplantation 2004, 4(suppl 8):300, **IF:5.306**

Az idézhető abstract-ok összesített impact factor: 33.567