

# Helicobacter pylori a vesetranszplantáció előtt és után

Doktori tézisek

**Dr. Telkes Gábor**

Semmelweis Egyetem

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Prof. Tulassay Zsolt, az orvostudományok doktora  
Hivatalos bírálók: Dr. Harsányi László egyetemi docens, PhD.  
Dr. Székely György főorvos, PhD  
Szigorlati bizottság elnöke: Prof. Szalay Ferenc egyetemi tanár, DSC  
Szigorlati bizottság tagjai: Prof. Banai János egyetemi tanár, PhD  
Dr. Márton János PhD.

Budapest

2009

# 1 Bevezetés, irodalmi háttér

## 1.1 A veseátültetés gasztrointesztinális mellékhatásai

A szervátültetés a XX. század egyik nagy sikertörténete. A betegek életkilátásait, és életminőségét ma már nem is annyira maga a transzplantáció, mint inkább a mellékhatások határozzák meg. Gyakorisága, és esetleg életet veszélyeztető következményei miatt kiemelkedő jelentőségűek a gasztrointesztinális (GI) mellékhatások. Vesetranszplantált betegek között GI panaszok 20%-60%-ban fordulnak elő; nagy hányadát teszik ki a „nem grafthoz kötött” szövődményeknek. A „hőskorban” legalább 10% volt a vérzés vagy perforációs szövődmények gyakorisága, és ezek halálhozása a 40%-ot is elérhette. Ma a GI szövődmények kb. 10%-a tekinthető súlyosnak, ezek 6-10%-a halálos kimenetelű. A *gyomor/duodenum fekélye* vezető szerepet játszik a GI komplikációk között. Korábban a fekély gyógyulásáig nem is végezték el a transzplantációt, ma a savgátló profilaxis általánossá válásával az ulcus gyakorisága csökkent, időben észlelve jól kezelhető betegséget jelent. Nagyszámú vesetranszplantált betegre vonatkozó pontos szám azonban alig, panaszos, endoszkópos vizsgálaton is átesett betegek közötti gyakoriságról pedig egyáltalán nincs adat. A gasztrointesztinális mellékhatások okai között a közvetlen perioperatív időszakban még szerepel az uraemia, a stressz, és maga a műtét. Ezt közvetlen követően megkezdődik a perorális gyógyszerbevitel. Az immunuszuppresszív (IS) szerek között szerepelnek a szteroidok, amelyek nagy adagban bizonyosan növelhetik a fekélyképződés kockázatát. Az elterjedten használt mycophenolat-mofetil (MMF) a betegek 30-40%-ának okoz GI panaszokat, tüneteket. A fertőzések közül a *Helicobacter pylori* (H.p.), a cytomegalovírus (CMV) és candidiasis okozhat felső GI szövődményeket. Tumorokkal a későbbi időszakokban kell inkább számolni.

A *Helicobacter pylori*, és az általa okozott patológias folyamatok az elmúlt 25 évben a gastroenterológiai érdeklődés előterében álltak és állnak. Ennek ellenére nem tisztázott, hogy milyen gyakran érinti a vesebetegeket, és ez hogyan viszonyul az adott népességbeli előforduláshoz. Az irodalmi adatok 31%-92% közötti prevalenciáról számolnak be, és ezt a népességhez képest kevesebbnek, ugyanannyinak, és többnek is találták. A H.p. csak a fertőzöttek egy részének okoz szövődményt, ennek okát is keresik. A gazdaszervezet és a baktérium viszonyát sokféle szempont szerint vizsgálják napjainkban is, az egyik ilyen a HLA-rendszerrel való kapcsolat elemzése. A HLA-rendszer a 6-os kromoszóma rövid karján kódolja az immunválaszban kulcsszerepet játszó sejtfelszíni fehérjéket és glikoproteineket. Az

eredmények populációnként (elsősorban európai illetve távol-keleti) is, és azokon belül is ellentmondóak.

Több a bizonytalanság a transzplantált betegeket illetően is. A H.p. transzplantáció után észlelhető prevalenciáját 29%-70% között adja meg az irodalom, és ezt mind az uraemiás, mind az átlag népességhez képest kevesebbnek, ugyanannyinak, és többnek is vélelmezték. Az irodalom álláspontja nem egységes a H.p. transzplantáció utáni jelentőségéről és GI szövődmények kialakulásában betöltött szerepéről sem.

A felső endoszkópos vizsgálat a mindennapi gyógyítás része, a vesetranszplantált betegnek gyakran van emésztőszervi panasza. Ennek ellenére nagyszámú, vesetranszplantált beteg vizsgálatait bemutató közlemény egyáltalán nem olvasható az irodalomban. Sem a panaszos betegek endoszkópos eltéréseiről, sem azok esetleges okairól és összefüggéseiről nincs megbízható forrás, és ezek hiányában a kezelés is inkább empirikus, vagy rosszabb esetben szokások és feltételezések alapján történik. Ennek jelentőségét az adja, hogy a transzplantáció utáni összhalálozás 1-4%-ának az oka valamilyen súlyos gasztrointesztinális komplikáció. A műtétet igénylő komplikációk csaknem 2/3-a akutan jelentkeznek, és ezek 30%-a ma is halálos kimenetelű lehet. Vesetranszplantált betegek között üreges szerv perforációja esetén a halálozás 24%. Az első évben fellépő súlyos gasztrointesztinális komplikáció esetén az ötéves beteg túlélés szignifikánsan alacsonyabb, 88% helyett csak 68%. A GI panaszok kialakulása esetén gyakori lépés az alkalmazott gyógyszerek dóziscsökkentése, esetleg elhagyása. Igazolt azonban, hogy pl. az MMF dózisének csökkentése esetén a graft vesztés kockázata 2,3-szoros, elhagyása esetén pedig 2,7-szeresre nő. A 4 éves graft túlélés szignifikánsan, 87%-ról 70%-ra romlik.

## 2 Célkitűzések

Az alábbi kérdésekre kerestem választ:

1. Milyen gyakori a *Helicobacter pylori* a transzplantációra váró, vesebeteg populációban?
2. Különbözik-e ez az arány hazai átlag populációtól, és követhető-e ebben a beteganyagban is a *H.pylori* előfordulásának utóbbi években észlelt jelentős csökkenése?
3. Mely környezeti tényezőknek lehet jelentősége a *H.pylori* infekció kialakulásában?
4. Van-e összefüggés a *H. pylori* fertőzés és a gazdaszervezet Human-Leukocyt-Antigen struktúrája között?
5. Hol a helye a felső endoszkópos vizsgálatoknak a vesetranszplantáció utáni gondozásban?
6. Melyek a leggyakrabban észlelt felső gasztrointesztinális eltérések a panaszos vesetranszplantált betegek körében?
7. Van-e endoszkóppal észlelhető eltérést okozó mellékhatása az alkalmazott immunszuppresszív gyógyszereknek?
8. Mennyi a *H. pylori* gyakorisága a transzplantáción átesett betegpopulációban, és van-e hasonló jelentősége, mint az átlagos gasztroenterológiai beteganyagban?
9. Érdemes-e adni, és ha igen, mit, ulcus profilaxis céljából?
10. Befolyásolja-e a vesefunkció a GI tünetek és panaszok megjelenését?
11. Melyik a panaszok kialakulása szempontjából legérzékenyebb időszak a beteg számára, és változik-e az eltérések, infekciók gyakorisága a transzplantációtól eltelt időben?

## **3 Anyag, módszer, betegek**

### **3.1 Betegek**

#### *3.1.1 A szerológiai vizsgálat betegei*

Szero-epidemiológiai vizsgálatunkhoz az adatgyűjtés 2001 és 2006 között történt. A transzplantáció előtt álló, uraemiás vesebetegeket vizsgáltuk. A fenti időben a klinikán 726 betegről vett mintát elemeztük. 58,7% volt férfi, 6,3% (46) gyermek. Átlag életkoruk mindkét nemből 45,1 év (3-73, SD:  $\pm 14,65$ ) volt.

#### *3.1.2 Az endoszkópia betegei*

Az endoszkópos vizsgálatok összegzéséhez az 1994 és 2007 között elvégzett összes vizsgálat adatát feldolgoztam. Ez idő alatt 2143 veseátültetés történt Budapesten. 672 gasztroszkópiát végeztünk vesetranszplantált betegben, 543 esetben. A betegek 56,9%-a volt férfi, átlagéletkor  $49,5 \pm 12,8$  (17-76) év.

### **3.2 Szerológia és HLA tipizálás**

A *Helicobacter pylori* szerológiai vizsgálatoknál a specifikus H. pylori IgG-t mértük. Ehhez enzim immunoassay metodikát alkalmaztunk, ahol a leolvasás fluoreszcens technikával történik (ELFA). A HLA-A, B és C meghatározása standard NIH microlymphocytotoxicitás módszerrel történt. A HLA-DR és DQ meghatározása 2006 előtt szerológiai módszerrel, dúsított B-lymphocytaszuszpenzióban történt. 2006 óta DNS alapú PCR-SSP metodikát alkalmaznak.

### **3.3 Endoszkópia**

A felső pánendoszkópos vizsgálatokra kizárólag klinikai indikációval került sor, azokat két jártas gasztroenterológus szakorvos végezte. Protokollunk szerint biopszia vétel történt minden alkalommal a duodenumból, a gyomor antrumból és a corpusból, kóros elváltozás esetén pedig további mintavételek, célzottan. A szövettani minta feldolgozása a szokványos hisztológiai (H&E, Giemsa) festéseken túlmenően a CMV DNS kimutatását tartalmazta PCR módszerrel. *Helicobacter pylori* hordozónak tekintetem a beteget, ha a szövettani vizsgálat kimutatta a baktérium jelenlétét. A CMV jelenlétét a mucosában a PCR vizsgálat pozitivitása esetén tekintetem igazoltnak. Gomba jelenlétét a nagyon jellemző és diagnosztikus értékű makroszkópos kép alapján vélelmeztük. A gastrooesophagealis reflux jellemzéséhez a Savary-Miller beosztást alkalmaztuk.

### **3.4 Szocio-ökonómiai felmérés**

2004-ben a szerológiai vizsgálatokkal párhuzamosan kérdőíves felmérést végeztem a betegek szociális helyzetére, életkörülményeire vonatkozóan (TUKEB, Regionális Kutatásértékelési

Bizottság, 23/2004.). 160 jól használható kérdőívet kaptam vissza, amely 25 kérdést tartalmazott.

### **3.5 Immunszupresszió**

Vizsgálatom során az endoszkópia időpontjában alkalmazott fenntartó immunszupressziós kezelést vettem tekintetbe. A leggyakoribb kombinációk a cyclosporin-mycophenolat mofetil-szteroid (CSA-MMF-ST) hármas (51,2%), majd cyclosporin-szteroid (CSA-ST) kettős (27,3%), végül a tacrolimus-mycophenolat mofetil-szteroid (TAC-MMF-ST) hármas (21,5%) összeállítások voltak. Az ettől eltérő kombinációk egyenkénti gyakorisága nem érte el az 5%-ot, ezért az analizisből ezeket kihagytam.

### **3.6 Ulcus profilaxis**

Ulcus profilaxisban gyakorlatilag minden beteg (97,8%) részesül. Az endoszkópos vizsgálat *előtt* a savgátlásban részesülő betegek 56,2%-a hisztamin receptor antagonist (H<sub>2</sub>RA), 43,8%-a pedig protonpumpa gátló (PPI) szert kapott; a kétféle hatású szer használata az évek során nagyjából hasonló arányú maradt, és nem volt különbség nem vagy életkor szerint sem. Az egyes immunszupressziós csoportokba tartozó betegek ugyanolyan arányban részesültek H<sub>2</sub>RA vagy PPI alapú ulcus profilaxisban, p=0,26.

### **3.7 Statisztikai módszerek**

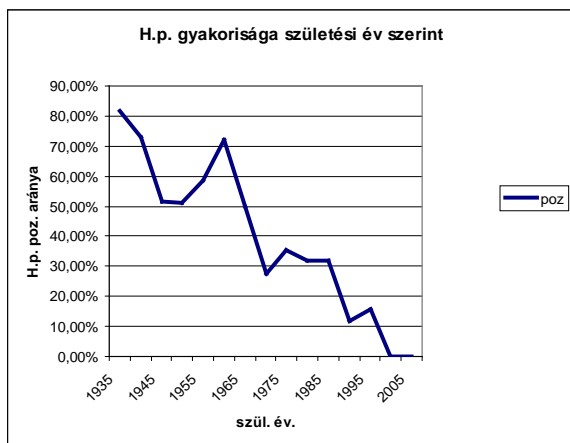
A binomiális változókat Fisher-egzakt teszttel, több csoport esetén „2 by k” chi<sup>2</sup> –teszttel elemeztem, és minden esetben a kétoldalas valószínűségi értéket adtam meg. A folytonos változókat az átlag vagy a medián megadásával jellemeztem. Nonparametrikus összehasonlításra a Mann-Whitney vagy a Kruskal-Wallis teszteket használtam. A prediktív tényezőket logisztikus regresszióval azonosítottam, hatásukat az odds ratio (OR) megadásával számszerűsítettem. A p értékét minden esetben 0,05 alatt tekintettem szignifikánsnak. A számításokhoz a StatSoft, Inc. (2008). STATISTICA (data analysis software system), version 8.0. [www.statsoft.com](http://www.statsoft.com). programot használtam.

## 4 Eredmények

### 4.1 Szerológia és HLA

#### 4.1.1 *Helicobacter pylori* szeroepidemiológia

Az elvégzett 726 szerológiai vizsgálat eredménye 17 esetben (2,34%) kétes volt, ezeket kizártam a további analízisből. Az így maradó 709 vizsgálatból 350 esetben, 49,37%-ban volt az eredmény pozitív, 359 esetben 50,63%-ban negatív. A vizsgálat teljes időtartama alatt azonban a H.p. gyakorisága évről évre csökkenő tendenciát mutatott. Az első évben, 2001-ben a pozitivitás aránya még 62,5% volt, 2006-ra ez 35%-ra csökkent. Igen jelentős eltérés mutatkozott korcsoportok szerint. Gyerekekben a H.p. fertőzöttség viszonylag ritka, kb. 13%, míg a 60 évnél idősebbek között aránya 60% feletti volt. A H. pylori pozitív betegek átlagéletkora így jelentősen magasabb, mint a negatívaké, 48,9 (9-74, SD±11,74) versus 41,0 (3-71, SD±16,1), ami markánsan szignifikáns,  $p < 0,0001$ . Különválasztva a felnőtteket, ugyanezek az értékek 49,5 illetve 44,6 évnek adódnak, ami szintén szignifikáns,  $p < 0,001$ . A vizsgálat ideje alatt a betegek életkora nem változott. A betegeket születési évük szerint csoportosítva egyértelműen kitűnt, hogy a H. pylorival való átfertőzöttség aránya ezzel, és nem az életkorral mutat kapcsolatot, az évről évre csökkenő számban észlelt szeropozitivitás háttérében a kohorsz hatás érvényesül (1. ábra).



1. ábra H.p. gyakorisága születési évek szerint.

#### 4.1.2 A szocio-ökonómiai felmérés eredményei

Eredményeim szerint a *Helicobacter pylori* előfordulása független volt a család nagyságától: kis családban 51 %, nagycsaládban 58%,  $p=0,74$ . Független volt mind a szülők, mind a betegek saját iskolai végzettségétől,  $p=0,12$  illetve  $p=0,74$ . Nem mutatkozott különbség sem a gyermekkori, sem a jelenlegi lakóhely szerint sem,  $p=0,96$ , illetve 0,59. Ugyancsak nem változott a H. pylori szeroprevalenciája a vezetékes víz léte ( $p=0,61$ ), bevezetett szennyvíz

csatorna ( $p=0,32$ ), házban tartott kisállat ( $p=0,44$ ), kert léte ( $p=0,99$ ), alkoholfogyasztás ( $p=0,13$ ), illetve dohányzás ( $p=0,55$ ) esetén sem.

#### 4.1.3 A HLA eloszlás

A HLA analízishez valamennyi vizsgált allélt elemeztem. Az I. típusú HLA allélek (A, B, C) esetében a *Helicobacter pylori* pozitivitás aránya semmilyen különbséget nem mutatott. Ezekkel szemben a vizsgált II. osztályú antigének közül a DR12-es, a DR16-os, és a DQ1-es, allélek esetében statisztikai különbség igazolódott (1. táblázat).

A DR 12 egy viszonylag ritka allél, összesen 37 esetben, 5,1%-ban lehetett kimutatni a jelenlétét, ezen belül azonban a *H.p.* előfordulása jelentősen eltért. A 37 DR12 hordozóból 27-en bizonyultak *H.p.* pozitívnak, és csak 10-en negatívnak,  $p=0,0037$ . Életkori különbség a DR12 hordozók, és nem hordozók között nem volt,  $p=0,25$ . A DR12 hordozók esetén *H.pylori* jelenlétének valószínűsége OR: 2.91 (1.34–6.85 CI:95%).

Hasonló eredményt adott a HLA-DR16 elemzése. Kiderült azonban, hogy a DR16 hordozók statisztikailag szignifikáns mértékben ( $p=0,0047$ ) idősebbek, mert az általunk vizsgált gyermekek között nem akadt DR16 pozitív beteg. Ennek oka ismeretlen, a *H.pylori* szempontjából azonban el kellett vetnem, mint rizikótenyezőt.

**1. táblázat HLA-DR allélek száma és aránya**

| HLA-DR allél | H.pylori poz. |       | H.pylori neg. |       | P      |
|--------------|---------------|-------|---------------|-------|--------|
|              | No.           | %     | No.           | %     |        |
| 1            | 81            | 23,1% | 101           | 28,1% | n.s.   |
| 2            | 99            | 28,3% | 89            | 24,8% | n.s.   |
| 3            | 69            | 19,7% | 73            | 20,3% | n.s.   |
| 4            | 71            | 20,3% | 87            | 24,2% | n.s.   |
| 5            | 137           | 39,1% | 127           | 35,4% | n.s.   |
| 6            | 117           | 33,4% | 102           | 28,4% | n.s.   |
| 7            | 75            | 21,4% | 84            | 23,4% | n.s.   |
| 8            | 12            | 3,4%  | 22            | 6,1%  | n.s.   |
| 9            | 7             | 2,0%  | 2             | 0,6%  | n.s.   |
| 10           | 8             | 2,3%  | 5             | 1,4%  | n.s.   |
| 11           | 106           | 30,3% | 105           | 29,2% | n.s.   |
| 12           | 27            | 7,7%  | 10            | 2,8%  | 0,0037 |



|    |    |       |    |       |       |
|----|----|-------|----|-------|-------|
| 13 | 68 | 19,4% | 67 | 18,7% | n.s.  |
| 14 | 39 | 11,1% | 29 | 8,1%  | n.s.  |
| 15 | 52 | 14,9% | 49 | 13,6% | n.s.  |
| 16 | 39 | 11,1% | 23 | 6,4%  | 0,033 |
| 17 | 3  | 0,9%  | 8  | 2,2%  | n.s.  |

Gyanúba keveredett a DQ1-es allél is, amely az előzőeknél jóval gyakoribb, a betegek 55,6%-ában kimutatható volt. Kiderült azonban, hogy csak a DR12 vagy DR16 együttes jelenléte esetén gyakoribb a H.pylori, így mint önálló rizikótényezőt, elvettem.

A DR12 és a DR16 együttesen nem fordult elő.

Az uraemiás betegekben szerzett adatokat összevettem a hazai átlagpopuláció ismert adataival, amelyek a szerv-, illetve csontvelődonorok vizsgálataiból ismertek. A HLA-DR12 gyakorisága a népességben 3,76%, ami nem tér el szignifikánsan ( $p=0,13$ ) az uraemiás betegek említett 5,1%-os gyakoriságától. A HLA-DR16 populációs gyakorisága 10,52%, az anyagomban észlelt frekvencia 8,54%, ez a különbség sem szignifikáns ( $p=0,23$ ). Ezzel szemben a HLA-DQ1 általános gyakorisága 64,3% az általunk észlelt 55,6%-al szemben, és ez jelentős eltérés,  $p<0,05$ .

## 4.2 Endoszkópia

A transzplantált betegek javára végzett endoszkópos vizsgálatok számának évi átlaga 56 volt a vizsgált periódusban, enyhén növekvő tendenciát mutat. A vizsgálatok számának alakulása némi késéssel, de követi a transzplantációk számának éves hullámzásait.

### 4.2.1 Indikáció

Az endoszkópos vizsgálat leggyakoribb indikációi a fájdalom (46,2%), a dyspepsia (23,2%), a vérzés (18,4%) és az anemizálódás (10,7%) voltak. Ezeken kívül számtalan nem besorolható, vagy „ad-hoc” jellegű ok is adódott a vizsgálatra, mint pl. ismeretlen láz, sárgaság, PEG képzés, ételakadás, recurrens pancreatitis, portalis hypertensio.

### 4.2.2 Endoszkópos eltérések

A leggyakoribb makroszkóposan leírt eltéréseket a 2. táblázat tartalmazza. Alig 16% azon betegeink aránya, akiknél semmilyen makroszkóposan észlelhető eltérést nem lehetett leírni, a többieknél átlagosan 1,53 elváltozás észlelhető.

## 2. táblázat Endoszkópos eltérések

|                 |       |
|-----------------|-------|
| Inflammatio     | 46,7% |
| Oesophagitis    | 24,9% |
| Ulcus           | 16,9% |
| Erosio          | 14,8% |
| Varix           | 3,8%  |
| Polypoid laesio | 2,9%  |
| Negatív         | 16,2% |

A 92 fekély beteg kapcsán 52 esetben (56,5%) gyomor, 33 esetben (35,8%) nyombél és 7 esetben (7,6%) mindkét féle ulcust észleltük. Öt esetben gyanakodtunk malignus betegségre, ebből három igazolódott: két adenocarcinoma, és egy MALT-lymphoma.

### 4.2.3 Hisztológia

Összesen 481 szövettani vizsgálat történt. Ezek 84,6%-ában valamilyen szövettani eltérést, leggyakrabban gyulladós komponenst írtak le. Metaplasia 10, (2,2%), atrophia 5 (1,03%), malignitás pedig 6 beteg esetén (1,2%) szerepelt a diagnózisban. Ez utóbbiak közül egy MALT-lymphoma, két carcinoid, és három adenocarcinoma volt.

### 4.2.4 Infekció

#### 4.2.4.1 *Helicobacter pylori*

Szövettani vizsgálattal 101 esetben, azaz 20,9%-ban igazolódott *Helicobacter pylori* jelenléte. A *H.pylori* pozitív és negatív betegek életkora, ellentétben a szerológiai vizsgálatnál tapasztalattal, nem tért el egymástól, a pozitívak kora  $50,5 \pm 10,4$ , a negatívaké  $49,2 \pm 13,3$   $p=0,53$ . A nemek között nem volt különbség,  $p=1,0$ .

A RUT magas specificitása mellett szenzitivitása csak 38,5%-nak bizonyult, ezért gyakorlatunkban ezzel felhagytunk.

Az ulcus és a *Helicobacter pylori* jelenléte egymástól függetlennek bizonyultak. A pozitív csoportból 20, a negatív csoportból 57 betegnek lett fekélye,  $p=0,28$ . Vice versa, csak a fekélybetegek 26%-a, ezen belül a gyomorfekélyesek 33%-a, a nyombélfekélyesek 17%-a bizonyult *H.p.* pozitívnak. A *H. p.* jelenléte az erosioval ( $p=0,41$ ), makroszkóposan látható gyulladással ( $p=0,57$ ), illetve szövettanilag igazolt metaplasiaival ( $p=0,74$ ), vagy atrophiaival ( $p=0,58$ ) sem mutatott kapcsolatot.

#### 4.2.4.2 Cytomegalovírus

A Cytomegalovírus jelenlétét 309 betegben tudtuk megvizsgálni. Közülük 53,4% bizonyult PCR pozitívnak, 46,6% negatívnak. Életkori ( $p=0,63$ ) és nemi ( $p=0,56$ ) különbség nem volt. A CMV jelenléte nem mutatott statisztikai összefüggést sem fekélybetegséggel ( $p=0,65$ ), sem más kimutatható eltéréssel, a  $p$  értékei: oesophagitis:  $p=0,89$ ; inflammatio:  $p=0,81$ ; erosio:  $p=0,52$ ; metaplasia:  $p=0,29$ ; atrophia  $p=0,25$ . Adataim szerint a H.p. és a CMV jelenléte független egymástól,  $p=1,0$ ; továbbá együttes jelenlétük sem befolyásolta az erosiok vagy ulcusok kialakulását:  $p_{\text{erosio}}=0,59$ ;  $p_{\text{ulcus}}=0,13$ .

#### 4.2.4.3 Soor

Mycosist, elsősorban soor oesophagei-t, a betegek 11,2%-ában észleltünk. Megjelenése nem mutat sem életkori ( $p=0,93$ ), sem nemi ( $p=0,18$ ) különbséget. Nyelőcső fekély kialakulásában azonban fontos tényező, a relatív rizikó OR:2,57 (1,19-4,85 CI:95%). A gombás fertőzésnek nincs hasonló hatása a gyomor, vagy nyombél fekélyre,  $p=0,47$ .

#### 4.2.5 Az immunszupresszió hatása

A 3 fő IS csoportban nem észleltem különbséget negatív lelet ( $p=0,53$ ), inflammatio ( $p=0,15$ ), ulcus ( $p=0,77$ ), oesophagitis ( $p=0,46$ ) és H. pylori gyakorisága ( $p=0,45$ ) szerint.

Ezekkel ellentétben szignifikáns eltérés mutatkozott az erosiok, és a CMV pozitívitas gyakoriságában is, és trend növekedésében is, 3. táblázat.

3. táblázat Immunszupressziós kombinációk, erosio és CMV

| Immunszupresszió     | Erosio | CMV pozitívitas |
|----------------------|--------|-----------------|
| CSA-ST               | 15,9 % | 31,1%           |
| CSA-MMF-ST           | 18,4%  | 57,8%           |
| TAC-MMF-ST           | 24,4%  | 66,1%           |
| p (csoportok között) | 0,03   | 0,001           |
| p (trend)            | 0,01   | 0,0006          |

Logisztikus regresszióval igazolható, hogy az MMF alkalmazása növeli mind az erosio, {OR:1,83 (1,02-3,3 CI:95%)}; mind a CMV jelenlétének kockázatát {OR: 2,25 (1,34-3,79 CI:95%)}

#### 4.2.6 A savgátlás hatása

Megvizsgáltam a gyakoribb endoszkópos indikációk, elváltozások és infekciók előfordulását a H<sub>2</sub>RA-t, illetve PPI profilaxisban részesülő csoportokban. Szignifikáns eltérés kizárólag a

Helicobacter pylori gyakoriságában mutatható ki, a PPI-t szedők között volt kevesebb (5. táblázat).

**4. táblázat Panaszok és eltérések az AST csoportokban**

|               | H <sub>2</sub> RA | PPI   | p     |
|---------------|-------------------|-------|-------|
| Fájdalom      | 48,6%             | 47,4% | 0,90  |
| Dyspepsia     | 25,3%             | 21,9% | 0,56  |
| Vérzés        | 15,1%             | 15,8% | 0,86  |
| Erosio        | 17,1%             | 14%   | 0,61  |
| Oesophagitis  | 28,8%             | 36,1% | 0,68  |
| Ulcus         | 16,4%             | 10,5% | 0,21  |
| inflammatio   | 43,8%             | 43,9% | 1,0   |
| CMV           | 57,4%             | 57,1% | 1,0   |
| gomba         | 7,9%              | 13,7% | 0,17  |
| H.pylori poz. | 22,6%             | 12,4% | 0,045 |

#### 4.2.7 A vesefunkció hatása

Az endoszkópia időpontjában mért szérum kreatinin értékkel jellemeztem az aktuális vesefunkciót. A betegek többségének jó, vagy elfogadható volt a veseműködése, a kreatinin medián értéke 137 $\mu$ mol/l volt (értékek 60 -700, SD:  $\pm$ 103,5). Összehasonlítottam a vesefunkciót az anamnézisben megjelent fájdalom, dyspepsia, fogyás, anaemia szerint, majd a diagnózisban megjelölt ulcus, erosio, GERD szerint, végül az igazolt infekciókkal. Egyetlen esetben sem mutatkozott szignifikáns kapcsolat. Az adatokat a 6. táblázat tartalmazza.

**5. táblázat Kreatinin medián értékei ( $\mu$ mol/l)**

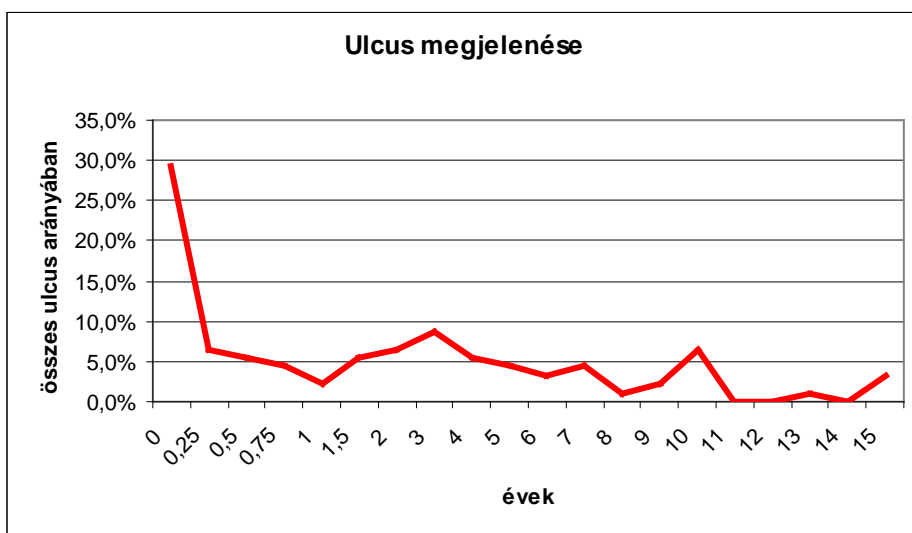
|              | igen | nem | p    |
|--------------|------|-----|------|
| Anaemia      | 170  | 130 | 0,11 |
| Dyspepsia    | 125  | 140 | 0,84 |
| Fájdalom     | 130  | 138 | 0,49 |
| Fogyás       | 186  | 130 | 0,19 |
| Erosio       | 150  | 130 | 0,23 |
| oesophagitis | 128  | 141 | 0,94 |
| Ulcus        | 120  | 140 | 0,19 |

|          |     |     |      |
|----------|-----|-----|------|
| H.pylori | 130 | 140 | 0,85 |
| CMV      | 140 | 150 | 0,93 |
| Mycosis  | 175 | 130 | 0,08 |

#### 4.2.8 Az endoszkópia időpontja

A transzplantáció, és az (első) endoszkópos vizsgálat között eltelt idő medián értéke 3,39 év, 3 nap, és mintegy 19 év között szóródva. A betegek 27%-át (157) az első évben, ezen csoport 58,5%-át, vagyis az összes beteg 16,9%-át (92) az első három hónapban vizsgáltuk. Az endoszkópos vizsgálatot indikáló anamnesztikus eltérések illetve panaszok közül a fájdalom tekinthető korai jelenségnek. A fájdalom miatt vizsgált betegek medián értéke a transzplantáció után 2,71 év, míg a bármilyen más indikáció esetén ugyanez az érték 4,22 év, ( $p=0,00014$ ).

Leírt diagnózisaink közül egyedül a fekélybetegség megjelenése mutatott időben eltérő eloszlást. Mindössze 1,65 év a medián, ha találtunk, és 3,66, ha nem találtunk fekélyt,  $p=0,0009$ . Klinikailag jobban értelmezhető adat, hogy az első három hónapban a vizsgálatok 29,34%-ában, az első évben 26,28%-ában, a későbbiekben pedig a vizsgálatok 12,9%-ban találtunk fekélyt,  $p=0,001$ . Az összesen talált 92 fekélyből 27, azaz 29,3% jelent meg az első három hónapban, 42, azaz 45,7% pedig az első évben, az összes többi nagyjából konstans arányban, a további években, ld. 2. ábra.



2. ábra GI ulceratio aránya az észlelés ideje szerint

A leírt infekciós eltérések közül a *Helicobacter pylori* gyakorisága az időben enyhe, de nem szignifikáns ( $p=0,09$ ) csökkenést mutat, a CMV előfordulása egyáltalán nem változik ( $p=0,42$ ) az idővel.

A savgátló kezelés módja szerint vizsgálva az endoszkópia időpontját, láthatjuk, hogy H<sub>2</sub>RA alkalmazása esetén a medián 3,1 év, PPI alkalmazása esetén ez 4,0 év. A különbség közel van a határhoz, de nem szignifikáns,  $p=0,063$ . Mégis, az endoszkópizált H<sub>2</sub>RA-ban részesülőknek csaknem 35%-a, míg a PPI-ban részesülőknek mintegy 25%-a szorult vizsgálatra az első évben. Hasonló eltérést észleltem az immunszuppressziós csoportok között is. Ennek oka az, hogy míg a CSA-ST kombinációt szedőknek csak 23,7%-a, a CSA-MMF-ST csoport 35,5%-a, az TAC-MMF-ST szedők 38,5%-a igényelt endoszkópiát az első évben. A különbség a statisztikai szignifikancia határán van,  $p=0,0561$ .

## 5 Következtetések

1. Az uraemiás betegpopulációban a *Helicobacter pylori* fertőzöttek aránya 49,4% volt. A vizsgálat ideje alatt ez az érték 65%-ról 35%-ra csökkent. Jelentős különbség mutatkozott a korosztályok között, amely nem a betegek életkorával, hanem születési idejével függött össze.
2. Az uraemiás vesebetegek *H. pylori* átfertőzöttsége, és annak csökkenő trendje is megegyezik a magyarországi valamint világszerte az „átlagos népesség”-ben észlelt adatokkal. Ezen adatokat és megfigyeléseket a legnagyobb adatbázis alapján közöltük, ennek megfelelően foglaltunk állást az irodalomban zajló vitában.
3. A betegek szocio-ökonómiai körülményeit feltérképező vizsgálatom nem igazolta az irodalmi adatok alapján várt összefüggéseket a *H. pylori* prevalencia és az életkörülmények között.
4. Az irodalomban elsőként, és a legnagyobb esetszámra alapozva közöltük, hogy a HLA-DR12-es allélt hordozó egyének kockázata fokozott a *H. pylori* fertőzés iránt. Ennek az allélnak a gyakorisága megegyezik az uraemiás, és az átlagos népességben, így megfigyelésünk általánosítható a nem vesebetegekre is. A kockázat mértéke 2,91 (1,34–6,85 CI:95%). Ez a megállapítás munkám egyik legfontosabb újdonsága.
5. A veseátültetett betegek endoszkópos vizsgálata iránt stabil, folyamatos igény van, és a betegek mintegy 25%-a esik át ilyen vizsgálaton „poszttranszplantációs” élete során. A vizsgálatok mintegy 84%-ában észleltünk klinikailag is szignifikáns eltérést. Ez az

arány szignifikánsan ( $p < 0,0001$ ) magasabb az általános gasztroenterológiai beteganyagban tapasztaltnál, ahol mintegy 58%. Ez a megállapítás munkám másik fontos újdonsága.

6. Az elvégzett vizsgálatok csaknem 17%-ában talákoztunk fekélybetegséggel. Ez az arány lényegesen magasabb, mint az általános gasztroenterológiai gyakorlatban észlelt 8-10%-os gyakoriság,  $p < 0,0001$ . A veseátültetés ténye, mint prognosztikai faktor 1,69-szeres (1,32-2,15 CI 95%) kockázatot jelent fekélybetegség kialakulására. Transzplantált betegekre vonatkozó, hasonló adat nem olvasható az irodalomban, ez az észlelés munkám harmadik újdonsága. Ismert tény, hogy a kialakult fekélyek egy nagy része nem okoz panaszt, így az ulceratio ennél is sokkal gyakoribb lehet. A fekélybetegség majdnem 25%-a az első három hónapban alakult ki.
7. A 3 fő immunszuppressziós csoportban markánsan különbözött az erosiok, illetve a CMV gyakorisága. Mindkét eltérés az TAC-MMF-ST csoportban volt szignifikánsan a leggyakoribb. Igazolható volt, hogy a mycophenolat-mofetil okozza ezt a különbséget.
8. A *Helicobacter pylori* mindössze a betegek 20,9%-ában volt kimutatható szövettani vizsgálattal. Ez arány jóval alacsonyabb a várt értéknél, a különbség markánsan ( $p < 0,0001$ ) szignifikáns. Ez a megfigyelés munkám negyedik újdonsága, és az adatbázis nagysága alapján alkalmas irodalmi állásfoglalásra. Eltérően a szerológiai vizsgálattól, az endoszkópizált H.p. pozitív és H.p. negatív betegek közötti különbség eltűnt, mind a két csoport életkora 49-50 év volt. A *H.pylori* gyakorisága nem változott az idővel. Ezek alapján az a legvalószínűbb, hogy a *Helicobacter pylori* eradikálására a közvetlen postoperatív periódusban kerül sor, amikor rutinszerűen egyszerre alkalmazunk profilaktikus antibiotikum és savgátló kezelést. Ebben a betegcsoportban a gyors ureáz teszt nem elég megbízható, terápiás döntéshez a szövettani vizsgálatot tartom alkalmasnak. A *H.pylori* ugyanakkor egyetlen makroszkóposan észlelt gastro-duodenalis elváltozással sem volt kapcsolatba hozható. Ez azt jelzi, a *H.pylori* csak egy a GI rendszert károsító hatások közül, és ebben a speciális betegcsoportban több más, alkalmasint erősebb, vagy fontosabb tényező is jelen van. A CMV és a *H.pylori* jelenléte független egymástól.
9. A PPI-t illetve  $H_2RA$ -t szedők csoportjában mind a fekélybetegség, mind az erosiok, sőt az oesophagitis, és a mucosa gyulladós elváltozásai is azonos arányban jelentek meg. Egyetlen statisztikailag igazolható különbség a *H.pylori* előfordulásában volt, a PPI-t szedők között ritkább volt, azaz több betegből eradikálódott. A profilaktikus

alkalmazást illetően a protonpumpa gátló szerek nem igazolták fokozottabb hatékonyságukat. Tény ugyanakkor, hogy az endoszkópizált H<sub>2</sub>RA-t szedők 35%-a, addig a PPI-t szedőknek csak 25%-a esik át a vizsgálaton mindjárt az első évben. Ez a különbség, bár nem éri el, közel van a statisztikai szignifikancia határához, így lehet, hogy klinikai jelentősége mégis van.

10. A transzplantált betegek vesefunkciója és az észlelt a gasztrointesztinális jelenségek között nem találtam összefüggést.
11. A GI elváltozások kialakulása szempontjából a legsérülékenyebb időszak az első év, azon belül különösen az első három hónap. A betegek 27%-át (157) az első évben, ezen csoport 58,5%-át, vagyis az összes beteg 16,9%-át (92) az első három hónapban vizsgáltuk. Az ulcusok majdnem 30%-a az első három hónapban, több mint 45%-a az első évben alakul ki, a későbbi években ritkább, és aránya nagyjából állandó. Az első három hónapban a vizsgálatok több mint 29%-ában, az első évben több mint 26%-ában találkozunk ulceratioval.

**Gyakorlati javaslatok:** Tudományos szempontból a *Helicobacter pylori* és a HLA-rendszer kapcsolatának további vizsgálata javasolt. Napi klinikai szempontból ennek a jelentősége még nem látható.

A veseátültetés után, különösen az első évben, már enyhe, mérsékelt panaszok esetén is érdemes elvégezni a felső emésztőtraktus endoszkópos vizsgálatát, mert igen nagy valószínűséggel kezelhető és kezelendő elváltozások igazolódhatnak. Szervátültetett beteg esetében számítani kell ritka, atípusos, vagy más betegcsoportban nem észlelt kórképekre, infekciókra is. A vizsgálatnak minden esetben kötelező eleme a szövettani mintavétel, lehetőleg CMV-PCR meghatározás is. Ezek alapján a vizsgálat javasolt helyszíne specializálódott centrum legyen. Rapid ureáz teszt végzését nem javaslom, mert ebben a betegcsoportban nem alkalmas terápiás döntéshozatalra.

A nemzetközi gyakorlattal is megegyezően javaslom a profilaktikus savgátló kezelést. Erre a célra az anamnézise alapján nem veszélyeztetett betegek esetén a H<sub>2</sub>RA szerek alkalmazása is megfelelőnek látszik.



## 6 Saját publikációk jegyzéke

### A dolgozathoz kapcsolódó közlemények

1. Seroprevalence of Helicobacter pylori in Central-European uraemic patients and its possible association with presence of HLA-DR12 allele Gábor **Telkes**; Katalin Rajczy; Marina Varga; Antal Péter; Zsolt Tulassay  
European Journal of Gastroenterology and Hepatology, September 2008, Volume 20, Issue 9:906-911 DOI: 10.1097/MEG.0b013e3282f824d9 **IF: 1,830**
2. HLA-DQ3 is a probable risk factor for CMV infection in high-risk kidney transplant patients Marina Varga; Katalin Rajczy; Gábor **Telkes**; Márta Hidvégi; Antal Péter; Ádám Rempert; Maria Korbonits; János Fazakas; Éva Toronyi; Enikő Sárváry; László Kóbori; Jenő Járay  
Nephrology Dialysis Transplantation 2008; doi: 10.1093/ndt/gfn111 NDT, 2008, 23:2673-2678 **IF:3,154**
3. Endoscopic diagnosis of cytomegalovirus infection of upper gastrointestinal tract in solid organ transplant recipients-Hungarian single centre experience Péter A., **Telkes G.**, Varga M., Sárváry E., Kovalszky I.  
Clinical Transplantation 2004:18:580-584 **IF: 1,635**
4. Comparing cytomegalovirus prophylaxis in renal transplantation: single centre experience M. Varga, Á. Rempert, M. Hidvégi, A. Péter, L. Kóbori, G. **Telkes**, J. Fazakas, Z. Gerlei, E. Sárváry, B. Sulyok, J. Járay  
Transplant Infectious Disease, 2005:7:63-67
5. A gasztrointesztinális traktus cytomegalovírus-fertőzése szervtranszplantált betegeken Péter A, **Telkes G**, Varga M, Járay J. Orv Hetil. 2008 Dec 21;149(52):2463-70.
6. Szervátültetett betegek gasztrointesztinális szövődményei **Telkes G.**, Péter A.  
Családorvosi Fórum, 2004/5 pp.19.
7. A veseátültetés, **Telkes G.**, Új Diéta, 2003.1. pp.7
8. A magyarországi szervtranszplantációkról, **Telkes G.**, Új Diéta, 2003.1. pp.4-7

### A dolgozathoz kapcsolódó előadások és idézhető absztraktok

1. HLA DR12 and DR 16 are risk factors of Helicobacter pylori infection for kidney recipients in Central-Europe  
G. **Telkes**, K. Rajczy, M. Varga, P. Antal, Z. Tulassay

- UEGW, 2007, Párizs, Gut 2007; 56 (Suppl III) A90 **IF:9,002**
2. HLA DR12 and DR 16 are risk factors of Helicobacter pylori infection for kidney recipients in Central-Europe  
G. **Telkes**, K. Rajczy, M. Varga, P. Antal, Z. Tulassay  
ESOT 2007, Prága Transplant International Vol 20.Suppl.2. Sept. 2007
3. Helicobacter pylori seroprevalence in haemodialysis patients before transplantation. Budapest experiences G. **Telkes**, M. Varga, A. Péter, Zs. Gálffy  
European Helicobacter Study Group, XVIth International Workshop, Stockholm 2003  
Helicobacter, Vol. 8, No. 4., 2003, 395-6 **IF:2,624**
4. Helicobacter pylori infection of organ transplanted patients. Budapest experiences G. **Telkes**, A. Péter, M. Varga, Á. Rempert XVth International Workshop on Gastrointestinal Pathology and Helicobacter, Athén 2002 GUT, Vol. 51., Suppl. No. II, A38, Sept. 2002, **IF:6,323**
5. Helicobacter pylori seroprevalence in uremic, transplant recipients G. **Telkes**, M. Varga, A. Péter Zeitschrift für Gastroenterologie 5 Band XLII Mai 2004 p.:444 **IF.:1,000**
6. Helicobacter infection of organ transplanted patients **Telkes G.**, Péter A., Gálffy Zs., Rempert Á. Dr., Zeitschrift für Gastroenterologie (5 Mai 2001, Band XXXIX, S:425) **IF : 0,803**
7. Diagnosis of cytomegalovirus infection in the upper gastrointestinal tract, following kidney and liver transplantation Antal Péter, Gábor **Telkes**, Marina Varga, Ilona Kovalszky, Adam Rempert ESOT 2001, Lisszabon
8. Upper endoscopy for organ transplant patient. Single centre experiences  
G. **Telkes**, A. Péter, J. Járny, ESOT 2005, Genf
9. Helicobacter pylori seroprevalence in transplant recipients. Single centre experience  
G. **Telkes**, M. Varga, A. Péter XX. International Congress of the Transplantation Society 2004, Bécs
10. Felső pánendoszkópiák tapasztalatai vesetranszplantált immunszupprimált betegeken Péter A., Nemes B., **Telkes G.**, Szamosi Sz. MNT 1997, Pécs
11. Szervtranszplantált betegek Helicobacter pylori infekciója. Budapesti tapasztalatok **Telkes G.**, Péter A., Gálffy Zs., Rempert Á. Magyar Transzplantációs Társaság III. Kongresszusa, Lillafüred, 2001
12. Helicobacter pylori előfordulása szervtranszplantáció után. Budapesti tapasztalatok **Telkes G.**, Péter A., Varga M. MNT X. Nagygyűlés, Siófok, 2003

13. Helicobacter pylori seroprevalenciája vesetranszplantáció recipiensei között **Telkes G.**, Varga M., Péter A., Gálffy Zs. MNT X. Nagygyűlés, Siófok, 2003
14. Helicobacter pylori seroprevalenciája vesetranszplantáció recipiensei között **Telkes G.**, Varga M., Péter A., Gálffy Zs. Magyar Transzplantációs Társaság V. Kongresszusa, Visegrád, 2003
15. . Szervtranszplantált betegek felső endoszkópiájának tapasztalatai  
**Telkes G.**, Péter A. Magyar Gasztroenterológiai Társaság, 48. Nagygyűlés, Szeged, 2006
16. HLA és a Helicobacter pylori kapcsolata veserecipiensek között  
**Telkes Gábor**, Rajczy Katalin, Varga Marina, Péter Antal, Tulassay Zsolt  
Magyar Gasztroenterológiai Társaság, 49. Nagygyűlés, Tihany, 2007