

A *Pseudomonas aeruginosa* fertőzés és a donor-specifikus antitest kialakulás hatásai a tüdőtranszplantáció kimenetelére a Magyar Tüdőtranszplantációs Program korai tapasztalatainak tükrében.

PhD értekezés

Dr. Bogyó Levente

Semmelweis Egyetem Doktori Iskola

Rácz Károly Konzervatív Orvostudományi Tagozat

Légzőszervi megbetegedések program



Témavezető: Dr. habil. Bogos Krisztina, Ph.D, főigazgató

Hivatalos bírálók: Dr. Piros László, egyetemi docens
Dr. Buzás András, Ph.D.

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Losonczy György, egyetemi tanár

Tagok: Dr. Varga János, egyetemi tanár
Dr. Moldvay Judit, egyetemi tanár

Budapest

2025

1. Bevezetés

Napjainkban a tüdőtranszplantáció (LuTx) a végstádiumú tüdőbetegségben szenvedő betegek számára egy széles körben alkalmazott és elfogadott terápiás eljárás, amely komplex, multidiszciplináris szakmai együttműködést feltételez. A szolid szervtranszplantációk sorában különösen nagy kihívásokat jelentő beavatkozásnak számít. A tüdő bonyolult anatómiai felépítése, valamint a perioperatív időszakban gyakran szükségessé váló extrakorporális membránoxigenátor (ECMO) és egyéb erősen invazív eljárások alkalmazása mind sebészeti, mind terápiás szempontból igen magas kockázatú beavatkozássá teszik. A beültetett szerv folyamatos környezeti és ezáltal kórokozó expozíciója magasabb infekció arányt eredményez és közvetett módon az akut és krónikus kilökődések viszonylag magas előfordulási arányát. Emiatt a komplex immunszuppresszív kezelés folyamatos monitorozása, finomhangolása és személyre szabott módosítások szükségesek, mely kiemelkedő szakmai jártasságot igényel a gondozás során. A megfelelő donor és recipiens kiválasztás, a precíz szakmai pre- és posztoperatív ellátás, valamint a részletes edukáció képezik a sikeres menedzsment sarokköveit, melyek kulcsfontosságúak egy sikeres tüdőtranszplantációs program működéséhez.

A recipiensek túlélési mutatói az évek során fokozatosan emelkedtek, ugyanakkor a hosszú távú sikeres kimenetelt jelenleg is magas arányban a krónikus kilökődés (CLAD – chronic lung allograft dysfunction) gátolja. Az International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) legfrissebb, 2023-ban publikált mortalitási adataiban a felnőtt recipiensek esetében a medián túlélés megközelítőleg 6,2 év volt; az 1 éves túlélés 85% körül alakult, míg a betegek csak mintegy 54%-a érte el az 5 éves poszttranszplantációs túlélést. Fentiekre való tekintettel, a tüdőtranszplantáció továbbra is egy magas kockázatú beavatkozás, amely más szolidszerv transzplantációkhoz viszonyítva relatíve magas mortalitási és morbiditási rátával társul.

A transzplantációra váró betegek száma jelentősen meghaladja a rendelkezésre álló donorszervek számát. Az elmúlt évtizedekben jelentős előrelépések történtek a tüdőtranszplantáció minden területén, ezek ellenére számos kihívás továbbra is fennáll. A legfőbb kihívást továbbra is a donorhiány, a korai posztoperatív szövődmények — például a primer graft diszfunkció (PGD) —, a fertőzések fokozott kockázata, valamint a krónikus allograft diszfunkció (CLAD) kialakulása jelentik. Az immunszuppresszív kezelésben részesülő recipiensek pulmonális infekciós aránya magas és a

kórokozók által kiváltott szövetkárosodás illetve a gyógyulási folyamatok zavara potenciális trigger a krónikus allograft-diszfunkció (CLAD) kialakulásának.

Noha a tüdőtranszplantáció sebészeti szempontból egyre sikereőbb beavatkozásnak számít, további erőfeszítések szükségesek a hosszú távú kimenetel javítására, a donorhiány csökkentésére és az immunszuppresszív protokollok individualizálása érdekében. A kevésbé invazív sebészeti technikák alkalmazása is előtérbe került, amelyek célja a műtéti trauma csökkentése révén, a posztoperatív felépülés gyorsítása mely szintén a sikeres hosszútávú kimenetel esélyét növeli.

2. Célkitűzések

A jelen kutatás első része a transzplantációs programunk korai szakának klinikai adatait vizsgálja (real-world data, *RWD vizsgálat*) a várólista menedzsment, a donációs aktivitás, valamint a recipiensek morbiditási és mortalitási mutatóinak kritikus elemzése céljával.

Eredményeink nemzetközi összehasonlítása indokoltá tette az infektológiai és immunológiai paraméterek részletesebb elemzését. A *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) gyakran kolonizálja a tüdőtranszplantált betegek légútjait és jelenléte összefüggésbe hozható a donor-specifikus antitestek (donor-specific antibody, DSA) megjelenésének magasabb kockázatával illetve a CLAD progressziójával.

A vizsgálat második részében (*DSA vizsgálat*) a légúti fertőzések és a DSA közötti kapcsolatot elemeztük MFI (mean fluorescence intensity) stratifikáció alkalmazásával. Eredményeinket az antitest-mediált rejekció (antibody-mediated rejection, AMR) klinikai jeleinek, valamint a bronchoalveoláris lavage (BAL) immunsejt-profiljának korrelációjában is elemeztük. Továbbá, e tényezők hatását vizsgáltuk a graftvesztésre és a CLAD-mentes túlélésre. A szérum DSA- és a BAL-adatok együttes elemzése potenciálisan hozzájárulhat a kimenetel előrejelzéséhez.

3. Módszerek

Az *RWD vizsgálat* retrospektív, megfigyeléses kohorsz-elemzés, amely a tüdőtranszplantált recipiensek klinikai kimenetelét értékelte a Magyar Tüdőtranszplantációs Program első három évében (2015. december 12. – 2018. december 31.) kivizsgált, listára helyezett és/vagy transzplantált valamennyi betegen. Kulcsfontosságú adathiány miatt nem volt szükség kizárásra. A klinikai adatok a Program meglévő adatbázisaiból, valamint az Eurotransplant (ET) adatbázisaiból kerültek begyűjtésre, majd szisztematikus minőség-, konzisztencia- és pontosságellenőrzésen estek át. Az adatok kinyeréséhez és elemzéséhez előre meghatározott változódefiníciókat és standard működési eljárásokat (SOP) alkalmaztunk. A követés a transzplantációt követően legfeljebb öt évig vagy halálig tartott. Az elsődleges végpont a rövid- és hosszú távú túlélés (3 hónaptól 5 évig) volt, másodlagos végpontokként vizsgáltuk a várólistán töltött időt, a várólista mortalitást, valamint a morbiditást befolyásoló tényezőket (pl. LAS, ECMO, MV, intenzív osztályos tartózkodás, transzfúzió, fertőzés, rejekció, bronchiális szövődmények, 5 éven belüli CLAD).

A *DSA vizsgálat* szintén retrospektív jellegű volt, és a 2015. december 12. és 2021. augusztus 7. között DSA-teszten átesett valamennyi transzplantált beteget magába foglalta. A követés pedig 2022. augusztus 15-ig tartott (medián: 735 nap). A betegek kezelése egységes protokoll alapján történt. Az elsődleges végpontok a graftvesztés (halál vagy retranszplantáció) és a CLAD-mentes túlélés voltak. A HLA antitestek vizsgálata LABScreen Single Antigen eszközökkel (One Lambda) történt; DSA-pozitivitásnak az 1000 feletti MFI érték számított, a legmagasabb MFI-vel rendelkező antitestet immun-dominánsnak jelöltük.

A BAL (bronchoalveoláris lavage) folyadékot a neutrofil arány és a kórokozók jelenléte szempontjából elemeztük. Több mint 25% neutrofil arány „magas”-nak számított. A *Pseudomonas aeruginosa*, Gram-negatív baktériumok vagy gombák által okozott fertőzést 10^3 CFU/ml küszöbérték alapján diagnosztizáltuk. A CLAD és az AMR definíciója az ISHLT irányelvei alapján történt. Az AMR lehetett szubklinikai (DSA, C4d, szövettan alapján) vagy klinikai (FEV1 csökkenés, radiológiai eltérések, zavaró tényezők kizárása alapján).

A *statisztikai elemzést* az R 4.2.1 verziójával végeztük. A kétoldali p -érték $< 0,05$ -öt tekintettük statisztikailag szignifikánsnak. Többszörös összehasonlítások esetén szükség

szerint Bonferroni-korrekción alkalmaztunk. A folytonos változókat normáeloszlás esetén átlag $\pm$ szórás (SD), nem normáeloszlás esetén medián és interkvartilis tartomány (IQR) formájában foglaltuk össze. Az eloszlások normalitását Shapiro–Wilk teszttel vizsgáltuk. A kategóriaváltozókat abszolút számokkal és százalékos arányban adtuk meg. Összefoglaló statisztikákat (átlag, medián, tartomány) készítettünk a demográfiai, klinikai és transzplantációs jellemzőkről. A túlélési kimeneteket Kaplan–Meier módszerrel elemeztük. Csoportok összehasonlításához normáeloszlású folytonos változók esetén Student-féle t-tesztet, nem normáeloszlás esetén Mann–Whitney U-tesztet használtunk. Páros minták esetén páros t-tesztet alkalmaztunk; nem normáeloszlás esetén Wilcoxon-próba történt. A kategóriaváltozókat χ^2 -próbával vagy kis esetszám esetén Fisher-egzakt próbával hasonlítottuk össze. Két csoportnál több független minta esetén, ha a normalitás és varianciahomogenitás teljesült, egyutas ANOVA-t alkalmaztunk. Cox-féle arányos kockázat regressziós modelleket használtuk a túlélési kimenetek független prediktorainak azonosítására. A multivariáns modellek kovariánsai közé tartozott a recipiens életkora, a donor életkora, az alapbetegség, a *Pseudomonas* státusz, a DSA jelenléte és a Lung Allocation Score (LAS). A

tüdőtranszplantációs program első három évében bekövetkezett változások értékelésére trendanalízist végeztünk. A szelekciós torzítás minimalizálására alcsoport-elemzéseknél propensity score matching (PSM) módszert alkalmaztunk. Az AMR státusz, az MFI-értékek, a HLA-DQ specificitás és az infekciók közötti összefüggések vizsgálatakor ugyanazon betegről származó többszörös MFI-méréseket függetlenként kezeltük. A CLAD-mentes túlélés elemzésénél a CLAD-tól független haláleseteket cenzorált eseményként vettük figyelembe. Multivariáns Cox-regressziós modelleket illesztettünk mindkét kimenetelre két előre meghatározott változókészlettel. Mivel az AMR és a DSA szorosan összefügg, mindkét változót nem szerepeltettük egyszerre a multivariáns túlélési modellekben.

Az adatvédelem a GDPR előírásainak megfelelően történt. A betegek azonosító adatai eltávolításra kerültek, az alanyok anonimizálva lettek. A retrospektív vizsgálati jelleg miatt a beteg tájékoztatáson alapuló beleegyezés alól mentesítés történt. A DSA vizsgálat a Helsinki Nyilatkozat előírásainak megfelelően zajlott, és a Magyarországi Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága (ETT-TUKEB, BM/15225-1/2023) hagyta jóvá.

4. Eredmények

A Tüdőtranszplantációs Várólistabizottság (LTC) felé irányított betegek száma 2015-ben 69, 2016-ban 75, 2017-ben 85, 2018-ban pedig 92 volt. A várólistán töltött medián idő 55,5 nap volt. 12 beteg hunyt el várólistán (15%-os mortalitás). A vizsgált időszakban összesen 62 beteg esett át tüdőtranszplantáción, mindannyian bevonásra kerültek. 59 esetben centrális VA-ECMO támogatást, két pulmonális artériás hipertóniás recipiens esetén perifériás és centrális VA-ECMO-t alkalmaztunk. Az átlagos ECMO-idő 203,8 perc volt (SD 36,4); három betegnél elhúzódó ECMO-kezelésre volt szükség (3–4 nap). Átlagosan 4,9 egység (SD 2,27) szűrt, irradiált vörösvérsejt-koncentrátum transzfúziójára került sor. Az átlagos hideg iszkémiás idő (CIT) az első tüdő esetében 320,46 perc (SD 40,69), a másodiknál 401,7 perc (SD 42,15) volt. Súlyos PGD vagy vesepótló kezelés szükségessége nem fordult elő. Az intenzív osztályon töltött átlag idő 24,6 nap (SD 18,18), a gépi lélegeztetés (MV) időtartama 11,02 nap (SD 13,10) volt. A leggyakoribb késői sebészi szövődmény a clamshell feltárás sebgyógyulási zavara volt. *Pseudomonas aeruginosa* fertőzés 13 betegnél (21%), BAL magas neutrophilia 20 betegnél (32,25%), míg magas DSA-szint 15 betegnél (24,2%) fordult elő — utóbbiak döntően II-es osztályú HLA-DQ típusúak voltak, mind

klinikai AMR-rel társulva. Bronchiális szűkület bronchoszkópiát igénylő mértékben négy betegnél (6,45%) alakult ki. CLAD 24 recipiensnél (38,7%) alakult ki öt éven belül. Intraoperatív halálozás nem fordult elő. A 3 hónapos mortalitás 14,5%, 6 hónapos 22,5%, az 1 éves mortalitás pedig 27,4% volt. Az 1, 3 és 5 éves túlélési arányok 73%, 55% és 48% voltak.

Az RWD alcsoportelemzés három kohorszt hasonlított össze: 1. kohorsz (n=17, <12 hónapos túlélés), 2. kohorsz (n=24, CLAD), 3. kohorsz (n=12, >12 hónapos túlélés CLAD nélkül). Magas DSA és klinikai AMR gyakoribb volt az 1. kohorszban (36,4%), mint a 2.-ban (14,3%), míg a 3.-ban nem fordult elő. P. aeruginosa leggyakrabban a 2. kohorszban jelent meg (20,8%), és a BAL neutrophilia is ebben a csoportban volt a legmagasabb (50%), melyek a CLAD-dal igen, de a korai mortalitással nem mutattak összefüggést. Az ANOVA szignifikáns különbségeket mutatott ($p=0,0$) a gépi lélegeztetés és az intenzív osztályos tartózkodás időtartamában a kohorszok között. Az 1. kohorszban volt a leghosszabb MV- és ICU-idő, míg a 3.-ban a legrövidebb MV-idő (3,5 nap), azonban hasonlóan hosszú ICU-tartózkodással (20,36 nap). Ez feltehetően a program korai időszakában alkalmazott ITO obszervációs protokollokkal magyarázható.

A *DSA vizsgálat* során, a 116 recipiensből 87 került bevonásra (29 betegnél nem történt DSA tesztelés). Közülük 36% volt DSA-pozitív. I. osztályú DSA 19%-ban, II. osztályú DSA 32%-ban, mindkettő pedig 49%-ban fordult elő. A HLA-DQ típusú DSA-k voltak a leggyakoribbak, és ezek mutatták a legmagasabb MFI-t (átlag 8,527; $p<0,0001$), jellemzően a műtétet követő három hónapon belül.

A klinikai AMR rosszabb grafttúléléssel (HR 7,95; CI 3,67–17,23; $p<0,001$) és CLAD-mentes túléléssel (HR 16,22; CI 3,02–87,22; $p=0,001$) társult. A szubklinikai AMR nem mutatott szignifikáns különbséget a nem AMR-es esetekhez képest. A klinikai AMR növelte a CLAD kockázatát (OR 7,8; $p=0,009$), és magasabb MFI-vel járt (medián 6,823) a szubklinikai AMR-hez (3,377; $p<0,001$) képest. A HLA-DQ DSA-k mutatták a legmagasabb MFI értékeket (medián 11,321; $p<0,0001$). A klinikai AMR független prediktornak bizonyult a rosszabb grafttúlélés (HR 7,98; $p<0,001$) és CLAD-mentes túlélés (HR 34,79; $p=0,001$) tekintetében.

Az MFI stratifikáció elemzése (DSA-negatív, DSA alacsony: 1000–8000; DSA magas: >8000) szignifikánsan rosszabb graft- és CLAD-mentes túlélést mutatott a magas DSA csoportban (HR 5,77–6,64 a graftra; HR 6,47–10,82 a CLAD-re; mind $p<0,02$). Nem volt szignifikáns különbség az alacsony és negatív

csoport között. A DSA-magas csoportban magasabb volt a CLAD kockázata (OR 8,6; $p=0,006$), bár nem súlyosabb formában. A magas MFI-vel rendelkező DSA-k többsége II. osztályú (86%) és HLA-DQ (76%) volt. A DSA-magas státusz független prediktornak bizonyult a rosszabb grafttúlélésre (HR 7,37; $p<0,001$) és CLAD-mentes túlélésre (HR 22,04; $p=0,001$). *P. aeruginosa* a BAL-minták 40,5%-ában fordult elő DSA-pozitív, míg 13%-ában DSA-negatív betegeknél (OR 4,5; $p=0,0042$). Az MFI szerinti csoportokban: 15,2% a DSA-negatív, 30,8% az alacsony, és 53,3% a magas DSA esetében (OR 3,75–6,67; $p<0,05$). Más kórokozókkal nem mutatkozott szignifikáns kapcsolat. A klinikai AMR függetlennek bizonyult a fertőzéstől, mivel az esetek 82%-ában nem volt jelen *P. aeruginosa*. A fertőzések nem befolyásolták sem a graft-, sem a CLAD-mentes túlélést.

A BAL neutrofil sejtek aránya magasabb volt a DSA-magas csoportban (26,3%), mint az alacsony (7,9%) vagy a negatív (8,04%) csoportban ($p<0,001$), a csúcspontokat a DSA-magas időszakokban észleltük. A magas neutrofil szám rosszabb grafttúlélési prediktor volt (HR 3,45; $p<0,001$), amit a multivariáns modellek is megerősítettek (HR ~2,8; $p<0,02$).

5. Következtetések

A várólistán regisztrált betegek száma az első három év során folyamatos növekedést mutatott. A várólistán töltött idő és a várólista mortalitás adatai összhangban voltak az Eurotransplant (ET) átlagával. Várólista telítettségünk ugyanakkor csak az ET-átlag 20,3%-át érte el. Az igen kedvező PGD mutatóink minden bizonnyal a következetesen alkalmazott intraoperatív ECMO-használatnak köszönhető. Egyik betegünkönél sem vált szükségessé vesepótló kezelés, mivel a korai posztoperatív időszakban szigorú folyadékkegyensúly-menedzsmentet alkalmaztunk. A bronchiális szövődmények aránya szintén alacsonyabb volt a nemzetközi adatokhoz képest, ugyanakkor a PRES előfordulása magasabbnak bizonyult. A poszttranszplantációs intenzív osztályos tartózkodási és gépi lélegeztetési (MV) idők szignifikánsan hosszabbak voltak, mint amit a nemzetközi közleményekben leírtak. Az ISHLT átlag adatait figyelembe véve, recipienseink korai túlélése (1 éves túlélés) alacsonyabb volt, az ISHLT átlagnál.

Az RWD alcsoportelemzésben a rövidebb túlélés (<12 hónap) hosszabb MV-idővel és intenzív osztályos tartózkodással társult, mint a CLAD- és hosszú távon túlélő kohorszokban. A magas DSA- és AMR-arány gyakoribb volt a rövid túlélésű csoportban, mint a CLAD- vagy hosszú távú túlélő csoportban.

A BAL magas neutrofil aránya leggyakrabban a CLAD csoportban fordult elő, ami a krónikus rejekcióval való lehetséges összefüggésre utal. A *P. aeruginosa* fertőzés szintén a CLAD csoportban volt a leggyakoribb, nem pedig a rossz túlélésű betegeknél.

Kutatásunk eredményei igazolták, hogy a magas MFI-értékű DSA-k és a klinikai AMR független prognosztikai tényezők a graftvesztés és a CLAD-mentes túlélés kedvezőtlen alakulása szempontjából. Továbbá a *P. aeruginosa* fertőzés összefüggést mutatott a DSA kialakulásával, és a BAL neutrophilia jól mérhető indikátornak bizonyult a kedvezőtlen graftprognózis előrejelzésére.

Multivariáns Cox-regressziós modellekkel igazoltuk, hogy a klinikai AMR a graftvesztés és a rövidebb CLAD-mentes túlélés független kockázati tényezője, míg a szubklinikai AMR nem mutatott hasonló összefüggést. A klinikai AMR-rel társult DSA-k magasabb MFI-értékekkel rendelkeztek, és döntően HLA-DQ specificitást mutattak, amely jelentős kockázati tényezőnek bizonyult az AMR és a graftkárosodás szempontjából.

Klinikai adatok alapján meghatározott küszöbértékkel igazoltuk, hogy a magas MFI-értékű DSA-k szignifikáns hatással vannak a grafttúlélésre. Az MFI stratifikáció releváns és könnyen alkalmazható eszköz a jövőbeni graftkárosodás előrejelzésére. A

magas MFI-értékű DSA-k csökkentették a CLAD-mentes túlélést, míg az alacsony DSA-csoportban hasonló hatás nem volt kimutatható.

Feltételezésünk szerint a háttérben a tüdőben fennálló gyulladásos környezet állhat, amely fokozhatja a II-es osztályú HLA-expressziót, amint azt az is bizonyítja, hogy gyulladásos citokinek (IFN- γ , TNF- α , IL-1 β) képesek fokozni a HLA II-es osztályú molekulák expresszióját az endothelsejteken.

Vizsgálatunknak korlátai: egy centrum, korlátozott esetszámú adatelemzéséről van szó. A retrospektív jelleg és klinikai megközelítés szükségszerűen hipotetikus szintet generál bizonyos értelemben. Az MFI a DSA-szintek félig kvantitatív mértéke, és a standardizált diagnosztikai protokollok hiánya centrumonként eltérő cut-off értékekhez vezethet. Emellett a szérum DSA-szint nem tükrözi pontosan a tüdőben lerakódott antitestek mennyiségét, ami félrevezetően alacsony MFI-értékeket eredményezhet.

Számos kérdés marad továbbra is nyitott, amelyek jövőbeni vizsgálatokat igényelnek. Jelenleg nem ismert, hogy a DSA-k a CLAD kiváltásában vagy inkább progressziójában játszanak szerepet, ami a deszenzitizációs terápia időzítésére is kihatással lehet. Eredményeink a CLAD súlyossági fokozatait illetően alátámasztják azt a feltételezést, hogy a DSA-k inkább

a folyamat kezdeti fázisában bírnak nagyobb jelentőséggel. További vizsgálatok szükségesek ugyanakkor, annak tisztázására, hogy a *P. aeruginosa* szerepe a humorális válasz fokozásában oki tényező-e, vagy pusztán járulékos jelenség.

A DSA-k jellemzően röviddel a transzplantációt követően jelennek meg, míg a következményes graftvesztés vagy CLAD relatív késéssel következik be. A DSA-k kimutatása és a klinikai kimenetel közötti időintervallum elegendő lehet terápiás beavatkozások bevezetésére. Mivel azonban minden deszenzitizációs protokoll mellékhatásokkal jár, és jelentősen növeli a fertőzés kockázatát, az MFI- és BAL-neutrophilia monitorozása prognosztikai tényezőként szolgálhat. Ez az irányvonal segíthet a klinikusoknak annak meghatározásában, hogy mikor indokolt agresszívebb beavatkozás.

Egy tüdőtranszplantációs program beindítása és működtetése komplex feladat, amely összehangolt csapatmunkát és több szakterület magas szintű szakértelmét igényli. Programunk fokozatos, több fázisban történő megvalósítása ellenére folyamatosan szembesülünk megoldandó kihívásokkal. Jelenleg a legnagyobb nehézséget a várólistatelítettség hiánya jelenti. A korrekciós folyamat jelentős idő- és erőforrásigénnyel jár. Ahogy a recipiensek száma nő, és a várólista hiány mérséklődik, a donációs folyamatok javítása

kerül majd előtérbe. Elméletileg, ha a donációs aktivitást és a tüdők hasznosítását az ET-átlag szintjére emelnénk, évente további 17–20 szervhez juthatnánk, ami akár 50%-os esetszám növekedést eredményezne.

A sebészeti technikák fejlesztése és a kevésbé invazív eljárásokra való áttérés, mint például a bilaterális thoracotomia vagy a minimálisan invazív módszerek, elősegíthetik a „fast-track” szemlélet érvényesülését e területen is. A donorok és recipiensek gondos kiválasztása, valamint a recipiensek jobb fizikai és pszichés felkészítése várhatóan rövidebb MV-időket és intenzív osztályos tartózkodást, kevesebb fertőzést és potenciálisan kevesebb immunológiai szövődményt eredményez, ami végső soron jobb túlélési eredményekhez vezethet.

A jövőre tekintve, célunk a transzplantációk számának növelése, mivel a nemzetközi átlagok alapján Magyarországon, a 9,8 milliós lakossághoz arányosítva, évente legalább 30–40 tüdőtranszplantációt kellene elvégezni.

6. *A jelölt publikációs jegyzéke*

összesített impakt faktor: 25,929

A jelen disszertáció alapját képező publikációk listája

1. **Bogyó Levente Zoltán**, Török Klára, Illés Zsuzsanna, Szilvási Anikó, Székely Bálint, Bohács Anikó, Pipek Orsolya, Madurka Ildikó, Megyesfalvi Zsolt, Rényi-Vámos Ferenc, Döme Balázs, Bogos Krisztina, Gieszer Balázs, Bakos Eszter **Pseudomonas aeruginosa infection correlates with high MFI donor-specific antibody development following lung transplantation with consequential graft loss and shortened CLAD-free survival** RESPIRATORY RESEARCH 25: 1 Paper: 262, 11 p. (2024) Scopus - Pulmonary and Respiratory Medicine SJR indicator: Q1 **IF: 4,7**
2. Gieszer Balázs, Ghimessy Áron, Radeczky Péter, Farkas Attila, Csende Kristóf, **Bogyó Levente**, Fazekas Levente, Kovács Nóra, Madurka Ildikó, Kocsis Ákos, Agócs László, Török Klára, Bartók Tibor, Dancs Tamás, Schönauer Nóra, Tóth Kriszta, Eszes Noémi, Bohács Anikó, Czebe Krisztina, Csiszér Eszter, Mihály Sándor, Kovács Lajos, Müller Veronika, Elek Jenő,

Rényi-Vámos Ferenc, Lang György **First 3 Years of the Hungarian Lung Transplantation Program**
TRANSPLANTATION PROCEEDINGS 51: 4 pp.
1254-1257. (2019) Scopus - Surgery SJR indicator: Q3
IF: 0,784

Egyéb saját publikációk listája

2025

1. Csaba Márton, Ghimessy Áron Kristóf, Radeczky Péter, Megyesfalvi Zsolt, Kocsis Ákos, Agócs László, Döme Balázs, Fehér Csaba, Török Klára, Mészáros László, **Bogyó Levente**, Gieszer Balázs, Csende Kristóf, Nagy Dóra, Tihanyi Hanna, Tarsoly Gábor, Lality Sára, Hartyánszky K István, Kass József, Vágvölgyi Attila, Lungu Victor, Szegedi Róbert, Yu Evelin, Gyenge Bernát, Afari Dániel, Köllő Arnold, Madurka Ildikó, Rényi-Vámos Ferenc.
Három intézet összefogása a központi régió magas színvonalú mellkassebészeti ellátásának érdekében [The cooperation between three institutions in favor of high-standard thoracic surgical care in the central region of Hungary]

ORVOSI HETILAP 166: 6 pp. 203-209. (2025)
Scopus - Medicine (miscellaneous) SJR indicator: Q4
IF: 0,8

2. Fürich Antónia, Rózsa Dorottya, **Bogyó Levente**, Tihanyi Hanna, Madarász Mária, Molnár Gizella, Gérecz Balázs, Belics Zorán, Hupuczi Petronella. **A nem gestatiós eredetű béta-hCG-termelés rejtélyének megfejtése: primer choriocarcinoma a tüdőben [Solving the mystery of non-gestational beta-hCG production: primary choriocarcinoma in the lung]** ORVOSI HETILAP 166: 7 pp. 272-275. (2025) Scopus - Medicine (miscellaneous) SJR indicator: Q4 **IF: 0,8**

2024

3. Ghimessy Áron, Radeczky Péter, Török Klára, **Bogyó Levente**, Csende Kristóf, Mészáros László, Gieszer Balázs, Tihanyi Hanna, Tarsoly Gábor, Csaba Márton, Lality Sára, Hartyánszky István Kázmér, Kocsis Ákos, Madurka Ildikó, Agócs László, Rényi-Vámos Ferenc. **Robotasszisztált műtétek helye a mellkassebészetben. Saját**

tapasztalatok [Robot-assisted thoracic surgery. Our first experiences] MAGYAR ONKOLÓGIA
68: 3 pp. 223-228. (2024) Scopus - Medicine
(miscellaneous) SJR indicator: Q4

2023

4. Abidi Y, Kováts Z, Bohács A, Fekete M, Naas S, Madurka I, Török K, **Bogyó L**, Varga JT **Lung transplant rehabilitation: A review** LIFE-BASEL 13: 2 Paper: 506, 19 p. (2023) Scopus - Paleontology SJR indikátor: Q1 Behavior and Systematics SJR indikátor: Q2 **IF: 3,2**
5. Ghimessy Áron, Gellért Áron, Ferencz Bence, Csende Kristóf, Tihanyi Hanna, Tarsoly Gábor, Csaba Márton, Lality Sára, Gieszer Balázs, **Bogyó Levente**, Török Klára, Radeczky Péter, Radványi Sára, Kocsis Ákos, Agócs László, Bogos Krisztina, Fillinger János, Török Szilvia, Tisza Anna, Rezeli Melinda, Elek Jenő, Madurka Ildikó, Slama Alexis, Megyesfalvi Zsolt, Döme Balázs, Rényi Vámos Ferenc. **A tüdőszövet reakciójának vizsgálata inhalatív és perfundált ágensekre izolált tüdőperfúziós kísérleti modellben**

MAGYAR ONKOLÓGIA 67: 1. szuppl. pp. 27-28.
(2023)

6. Radeckzy Péter, Ghimessy Áron, Csaba Márton, Lality Sára, Tarsoly Gábor, Tihanyi Hanna, Csende Kristóf, Gieszer Balázs, **Bogyó Levente**, Török Klára, Mészáros László, Gellért Áron, Ferencz Bence, Megyesfalvi Zsolt, Döme Balázs, Kocsis Ákos, Agócs László, Rényi Vámos Ferenc **A Covid-19-pandémia hatása a korai stádiumú tüdődaganatos betegek műtéti kivizsgálási időtartamára** MAGYAR ONKOLÓGIA 67: 1. szuppl. pp. 51-51. (2023)

2022

7. **Bogyó Levente. A Magyar Tüdőtranszplantációs Program aktualitásai: hazai és ET helyzet, célkitűzések** MEDICINA THORACALIS (BUDAPEST) 75: 3 pp. 133-133. (2022)
8. Egger Félix, Megyesfalvi Zsolt, Hoda Mir Alireza, Querner Alessandro Saaed, Ferencz Bence, Lungu Victor, Szegedi Róbert, **Bogyó Levente**, Török Klára, Oberndorfer Felicitas, Klikovits Thomas, Schwendenwein Anna, Boettiger Kristiina, Rényi-

Vámos Ferenc, Hoetzenecker Konrad, Schelch Karin, Döme Balázs, Lang Christian. **Validation of lymphocyte-to-monocyte ratio as an independent prognostic factor in surgically treated small cell lung cancer: an international multicenter analysis** WIENER KLINISCHE WOCHENSCHRIFT: MIDDLE EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINE 134: 19-20 pp. 742-743. (2022)

9. Gellért Áron Bertram, Megyesfalvi Zsolt, Csende Kristóf, Gieszer Balázs, **Bogyó Levente**, Radeczky Péter, Kocsis Ákos, Agócs László, Fillinger János, Alexis Slama, Rényi-Vámos Ferenc, Madurka Ildikó, Döme Balázs, Ghimessy Áron. **A tüdőszövet reakciójának vizsgálata inhalatív és perfundált ágensekre izolált tüdő perfúziós kísérleti modellben.** MEDICINA THORACALIS (BUDAPEST) 75: 3 pp. 142-143. (2022)
10. Kas József, **Bogyó Levente**, Fehér Csaba, Ghimessy Áron, Gieszer Balázs, Karskó Luca, Kecskés Lóránt, Lungu Viktor, Mészáros László, Pataki Ágoston, Radetzky Péter, Szegedi Róbert, Tallósy Bernadett, Török Klári, Vágvolgyi Attila, Fillinger János, Harkó Tünde, Soltész Ibolya, Tóth Erika, Rózsa Csilla, Elek

Jenő, Ganovszky Erna, Agócs László, Rényi Vámos Ferenc, Kocsis Ákos. **Az unilateralis videoasszisztált torakoszkópos thymomaeltávolítás javallata, korai és középtávú eredményei** MAGYAR SEBÉSZET 75: 2 pp. 79-95. (2022)

11. Lang Christian, Egger Félix, Alireza Hoda Mir, Saeed Querner Alessandro, Ferencz Bence, Lungu Victor, Szegedi Róbert, **Bogyó Levente**, Török Klára, Oberndorfer Felicitas, Klikovits Thomas, Schwendenwein Anna, Boettiger Kristiina, Rényi-Vámos Ferenc, Hoetzenecker Konrad, Karin Schelch, Megyesfalvi Zsolt, Döme Balázs. **Lymphocyte-to-monocyte ratio is an independent prognostic factor in surgically treated small cell lung cancer: An international multicenter analysis.** LUNG CANCER 169 pp. 40-46. (2022) Scopus - Cancer Research SJR indicator: Q1 IF: 5,3
12. Szűcs Gergő, Bohács Anikó, Varga János Tamás, **Bogyó Levente**, Müller Veronika, Vincze Krisztina. **Helminthiasis diagnosztizálása tüdőrákos beteg esetén - esetismertetés.** MEDICINA THORACALIS (BUDAPEST) 75: 5 pp. 312-315. (2022)

13. Agócs László, Kocsis Ákos, Radeckzy Péter, Ghimessy Áron, Gieszer Balázs, Török Klára, **Bogyó Levente**, Mészáros László, Tallósy Bernadett, Csende Kristóf, Tihanyi Hanna, Tarsoly Gábor, Ferencz Bence, Megyesfalvi Zsolt, Döme Balázs, Rényi-Vámos Ferenc. **VATS és nyílt torakotómia hatásai a posztoperatív szakra és a túlélésre.** MAGYAR ONKOLÓGIA 65: Suppl. 1 pp. 7-7. (2021)
14. Ghimessy Áron, Gellért Áron, Csende Kristóf, Gieszer Balázs, **Bogyó Levente**, Radeckzy Péter, Kocsis Ákos, Agócs László, Fillinger János, Alexis Slama, Megyesfalvi Zsolt, Rényi Vámos Ferenc, Madurka Ildikó, Döme Balázs. **Izolált tüdőperfúziós kísérleti modell használata farmakológiai ágensekkel sebészileg eltávolított tumoros tüdőkön.** MAGYAR ONKOLÓGIA 65: Suppl. 1 pp. 21-22. (2021)
15. Sándor Gyöngyvér Orsolya, Soós András Áron, Lőrincz Péter, Rojkó Livia, Harkó Tünde, **Bogyó Levente**, Tölgyes Tamás, Bursics Attila, Buzás Edit I, Moldvay Judit, Wiener Zoltán. **Wnt activity and cell proliferation are coupled to extracellular vesicle**

release in multiple organoid models. FRONTIERS IN CELL AND DEVELOPMENTAL BIOLOGY 9 Paper: 670825, 16 p. (2021) Scopus - Cell Biology SJR indicator: Q1 Scopus - Developmental Biology SJR indicator: Q1 **IF: 6,081**

2020

16. Kas József, **Bogyó Levente**, Farkas Attila, Fehér Csaba, Ghimessy Áron, Gieszer Balázs, Karskó Luca, Kecskés Lóránt, Lungu Viktor, Mészáros László, Molnár Miklós, Németh Petra, Pataki Ágoston, Radeczky Péter, Szegedi Róbert, Tallósy Bernadett, Török Klára, Vágvölgyi Attila, Rózsa Csilla, Török Katalin, Komoly Sámuel, Elek Jenő, Fillinger János, Agócs László, Rényi-Vámos Ferenc, Kocsis Ákos. **Jobb oldali videoasszisztált thoracoscopos thymectomy a thymoma nélküli, felnőttkori myasthenia gravis sebészi kezelésében [Application of video-assisted thoracoscopy in the surgical treatment of myasthenia gravis in adults without thymoma].** MAGYAR SEBÉSZET 73: 4 pp. 125-139. (2020)

2019

17. Bohács A, Eszes N, Kovács Zs, Nagy A, Kis A, Halász A, Csiszér E, Schönauer N, Tóth K, Madurka I, Elek J, Gieszer B, Farkas A, Radeczky P, **Bogyó L**, Rényi-Vámos F, Lang G, Kovács L, Müller V. **Tüdőtranszplantáció cystás fibrosisban (hazai tapasztalatok).** MUCOVISCIDOSIS HUNGARICA 5: 1 pp. 272-277. (2019)
18. Bohács A, Eszes N, Kovács Zs, Csiszér E, Vincze K, Lázár Zs, Nagy A, Kis A, Csernus K, Gieszer B, Radeczky P, Ghimessy Á, Farkas A, Csende K, **Bogyó L**, Fazekas L, Kovács N, Madurka I, Kocsis Á, Török K, Bartók T, Dancs T, Schönauer, Tóth K, Kovács L, Muraközy G, Elek J, Lang G, Rényi-Vámos F, Müller V. **Tüdőtranszplantáció: fókuszban a betegek utógondozása.** ORVOSTOVÁBBKÉPZŐ SZEMLE 26: 7-8 pp. 25-30. (2019)
19. Fazekas L, Ghimessy Á, Gieszer B, Radeczky P, Mészáros L, Török K, **Bogyó L**, Hartyánszky I, Pólos M, Daróczi L, Agócs L, Kocsis Á, Bartók T, Dancs T, Kormosói Tóth K, Schönauer N, Madurka I, Elek J, Döme B, Rényi-Vámos F, Lang G, Farkas A. **Lung Transplantation in Hungary From Cardiac Surgeons' Perspective.** TRANSPLANTATION

PROCEEDINGS 51: 4 pp. 1263-1267. (2019) Scopus - Surgery SJR indicator: Q3 Scopus - Transplantation SJR indicator: Q3 **IF: 0,784**

20. Ghimessy Áron K, Farkas Attila, Gieszer Balázs, Radeczky Péter, Csende Kristóf, Mészáros László, Török Klára, Fazekas Levente, Agócs László, Kocsis Ákos, Bartók Tibor, Dancs Tamás, Kormosoi Tóth Krisztina, Schönauer Nóra, Madurka Ildikó, Elek Jenő, Döme Balázs, Rényi-Vámos Ferenc, Lang György, Shahrokh Taghavi, Konrad Hötzenecker, Walter Klepetko, **Bogyó Levente. Donation After Cardiac Death, a Possibility to Expand the Donor Pool: Review and the Hungarian Experience.** TRANSPLANTATION PROCEEDINGS 51: 4 pp. 1276-1280. (2019) Scopus - Surgery SJR indicator: Q3 Scopus - Transplantation SJR indicator: Q3 **IF: 0,784**
21. Gieszer Balázs, Radeczky Péter, Farkas Attila, Csende Kristóf, Mészáros László, Török Klára, Fazekas Levente, **Bogyó Levente**, Agócs László, Kocsis Ákos, Varga János, Bartók Tibor, Dancs Tamás, Kormosoi Tóth Krisztina, Schönauer Nóra, Madurka Ildikó, Elek Jenő, Döme Balázs, Rényi-Vámos Ferenc, Lang György, Jaksch Péter, Ghimessy Áron K. **Lung**

Transplant Patients on Kilimanjaro.

TRANSPLANTATION PROCEEDINGS 51: 4 pp.

1258-1262. (2019) Scopus - Surgery SJR indicator: Q3

Scopus - Transplantation SJR indicator: Q3 **IF: 0,784**

22. Radeckzy P, Ghimessy ÁK, Farkas A, Csende K, Mészáros L, Török K, Fazekas L, Agócs L, Kocsis Á, Bartók T, Dancs T, Tóth KK, Schönauer N, **Bogyó L**, Bohács A, Madurka I, Elek J, Döme B, Rényi-Vámos F, Lang G, Gieszer B. **Antibody-Mediated Rejection in a Multiple Lung Transplant Patient: A Case Report** TRANSPLANTATION PROCEEDINGS 51: 4 pp. 1296-1298. (2019) Scopus - Surgery SJR indicator: Q3 Scopus - Transplantation SJR indicator: Q3 **IF: 0,784**

2018

23. Farkas Attila, Kocsis Ákos, Andi Judit, Sinkovics István, Agócs László, Mészáros László, Török Klára, **Bogyó Levente**, Radeckzy Péter, Ghimessy Áron, Gieszer Balázs, Lang György, Rényi-Vámos Ferenc. **Nem tapintható tüdőgócok drót- és izotópjelölés segítségével történő minimálinvazív műtéti eltávolítása** [Minimally invasive resection of

- nonpalpable pulmonary nodules after wire- and isotope-guided localization]. ORVOSI HETILAP 159: 34 pp. 1399-1404. (2018) Scopus - Medicine (miscellaneous) SJR indicator: Q3 IF: 0,564**
24. Gieszer B, Agócs L, Radeczky P, Farkas A, Ghimessy Á, Csende K, **Bogyó L**, Mészáros L, Török K, Fazekas L, Kocsis Á, Moldvay J, Döme B, Lang G, Rényi-Vámos F. **A micropapillaris tüdő adenocarcinoma klinikopatológiája. MEDICINA THORACALIS (BUDAPEST) 71: 3 pp. 166-167. (2018)**
25. Gieszer Balázs, Radeczky Péter, Ghimessy Áron, Farkas Attila, Csende Kristóf, **Bogyó Levente**, Fazekas Levente, Kovács Nóra, Madurka Ildikó, Kocsis Ákos, Agócs László, Török Klára, Bartók Tibor, Dancs Tamás, Schönauer Nóra, Tóth Krisztina, Szabó József, Eszes Noémi, Bohács Anikó, Czebe Krisztina, Csiszér Eszter, Mihály Sándor, Kovács Lajos, Müller Veronika, Elek Jenő, Rényi-Vámos Ferenc, Lang György. **A magyar tüdőtranszplantációs program indulása és első eredményei [The start of the Hungarian lung transplantation program and the first results]. ORVOSI HETILAP 159: 46 pp. 1859-1868. (2018). Scopus - Medicine (miscellaneous) SJR indicator: Q3**

IF: 0,564

2016

26. Gieszer Balázs, Török Klára, Radeczky Péter, Farkas Attila, Ghimessy Áron, Mészáros László, **Bogyó Levente**, Filkorn Rózsa, Benedek Amália, Kocsis Ákos, Döme Balázs, Lang György, Rényi-Vámos Ferenc, Agócs László. **Primer idiopathiás chylopericardium.** MEDICINA THORACALIS (BUDAPEST) 69: 2 pp. 100-102. (2016)

2015

27. Farkas Attila, Radeczky Péter, Gieszer Balázs, Ghimessy Áron, **Bogyó Levente**, Mészáros László, Török Klára, Kocsis Ákos, Lang György, Rényi-Vámos Ferenc, Agócs László. **Mellkasi daganat képében jelentkező actinomycosis.** MAGYAR ONKOLÓGIA 59: Suppl. 1. pp. 14-14. (2015)
28. Ghimessy Áron Kristóf, Kelemen Ágnes, Gieszer Balázs, Farkas Attila, Radeczky Péter, Török Klára, Mészáros László, **Bogyó Levente**, Gyugos Mónika, Filinger János, Tóth Erika, Glasz Tibor, Vadász Pál,

- Bernhard Moser, Kocsis Ákos, Agócs László, Rényi-Vámos Ferenc, Lang György, Döme Balázs. **A thymus epithelialis daganatai: prognosztikai faktorok és multidiszciplináris kezelés.** MAGYAR ONKOLÓGIA 59: 1. szupplementum pp. 18-18. (2015)
29. Gieszer Balázs, Farkas Attila, Ónody Péter, Hartyánszky István, Radeczky Péter, Ghimessy Áron, Török Klára, Mészáros László, **Bogyó Levente**, Kocsis Ákos, Döme Balázs, Lang György, Agócs László, Rényi-Vámos Ferenc. **Akut koronáriszindróma, avagy életveszélyes schwannoma - Esettanulmány** MAGYAR ONKOLÓGIA 59: 1. szupplementum pp. 18-19. (2015)
30. Mészáros László, Agócs László, Kocsis Ákos, Török Klára, **Bogyó Levente**, Farkas Attila, Gieszer Balázs, Radeczky Péter, Ghimessy Áron, Döme Balázs, Rényi-Vámos Ferenc, Lang György. **Diódapumpált Nd:YAG (1318 nm) lézer használatával szerzett tapasztalataink bemutatása a tüdőáttétek eltávolításánál.** MAGYAR ONKOLÓGIA 59: 1. szupplementum pp. 45-46. (2015)
31. Török Klára, Agócs László, Kocsis Ákos, Lang György, Mészáros László, **Bogyó Levente**, Farkas Attila,

Gieszer Balázs, Radeczky Péter, Ghimessy Áron, Rényi-Vámos Ferenc. **Paradigmaváltás a tüdőrák sebészi kezelésében: VATS MAGYAR ONKOLÓGIA 59: Suppl. 1. pp. 73-73. (2015)**

2011

32. **Bogyó Levente**, Lelovics Zsuzsanna, Hadjiev Janaki, Oláh Tibor, Repa Imre. **Hasüregi szeparációt és lokális hipertermiát biztosító szilikonexpander kifejlesztése vastagbél-daganatok sugárkezeléséhez. MAGYAR SEBÉSZET 64: 3 pp. 154-155. (2011)**

2010

33. Somodi Krisztián, Oláh Tibor, Szabadi András, Farkas Norbert, **Bogyó Levente**. **Anterior rectocele laparoscopos rekonstrukciója. MAGYAR SEBÉSZET 63: 4 pp. 249-249. (2010)**

2008

34. Balogh Gábor, Almuhtadi Khaled, Balogh Gábor ifj., Patak Krisztina, Zádori Péter, **Bogyó Levente**, Tóth László. **Kétoldali légmell egyidejű műtéti kezelése**

videothoracoscopos (VATS) műtéttel [Simultaneous treatment of bilateral pneumothorax with videothoracoscopic surgery (VATS)] MAGYAR SEBÉSZET 61: 3 pp. 125-127. (2008) Scopus - Medicine (miscellaneous) SJR indicator: Q3