

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra sociální a klinické farmacie

Diplomová práce

**Riziko kožných nádorov a lymfoproliferatívnych ochorení
u pacientov po transplantácii obličiek**

Risk of skin cancer and lymphoproliferative diseases in patients
after kidney transplantation

Riziko kožných nádorů a lymfoproliferativních onemocnění u pacientů
po transplantaci ledvin

Vedúci katedry: doc. PharmDr. Josef Malý, Ph.D.

Vedúci diplomovej práce: doc. PharmDr. Josef Malý, Ph.D.

Konzultant: Mgr. Barbora Vaňková

2020

Kristína Sidorová

Prehlásenie

Prehlasujem, že táto práca je mojim pôvodným autorským dielom. Literatúra a ďalšie zdroje, z ktorých som pri spracovaní čerpala sú v práci citované a sú uvedené v zozname použitej literatúry. Práca nebola použitá k získaniu rovnakého alebo iného titulu.

V Hradci Králové

Kristína Sidorová

Dňa.....

Podpis

Pod'akovanie

Týmto by som rada poďakovala vedúcemu diplomovej práce doc. PharmDr. Josefovi Malému, Ph.D., za odbornú pomoc a cenné rady. Zároveň ďakujem Mgr. Barbore Vaňkovej za pomoc pri zbere a spracovaní dát a Mgr. Alešovi Kuběnovi, Ph.D., za pomoc so štatistickým spracovaním dát. Za možnosť realizovať túto štúdiu ďakujem prof. MUDr. Sylvii Dusilovej Sulkovej, DrSc. a Hemodialyzačnému centru Fakultnej nemocnice Hradca Králové. Chcela by som poďakovať aj svojej rodine a priateľovi za ich podporu a pomoc pri písaní diplomovej práce.

Obsah

Zoznam skratiek	6
Abstrakt	7
Abstract	8
1 Úvod a cieľ práce	9
2. Teoretická časť	10
2.1 Metodika rešerše	10
2.2 Posttransplantačná imunosupresívna terapia	11
2.2.1 Transplantácia orgánov vo svete, v Českej republike a Slovenskej republike	11
2.2.2 Typy postransplantačnej imunosupresie	12
2.2.3 Prehľad imunosupresív.....	13
2.2.4 Dlhodobé dôsledky imunosupresie	18
2.3 Riziko kožných nádorov u pacientov po orgánovej transplantácii	21
2.3.1 Typy kožných nádorov u transplantovaných pacientov	21
2.3.2 Výskyt kožných nádorov vo svete	21
2.3.3 Výskyt kožných nádorov v Českej republike a Slovenskej republike.....	24
2.3.4 Rizikové faktory kožných nádorov.....	27
2.4 Riziko lymfoproliferatívnych ochorení u pacientov po orgánovej transplantácii	30
2.4.1 Lymfoproliferatívne ochorenia po transplantácii.....	30
2.4.2 Výskyt lymfoproliferatívnych ochorení vo svete	30
2.4.3 Výskyt lymfoproliferatívnych ochorení v Českej republike a Slovenskej republike	33
2.4.4 Rizikové faktory lymfoproliferatívnych ochorení	34
3 Praktická časť.....	36
3.1 Metodika	36
3.1.1 Usporiadanie štúdie a sledovaná populácia.....	36
3.1.2 Forma zberu dát	36
3.1.3 Hodnotenie.....	37
3.2 Výsledky.....	39
3.2.1 Základné charakteristiky	39
3.2.2 Sociálna a rodinná anamnéza.....	39
3.2.3 Transplantácia obličky	41

3.2.4 Renálne funkcie	43
3.2.5 Základný prehľad liečiv.....	44
3.2.6 Imunosupresívna terapia	44
3.2.7 Pretransplantačné a potransplantačné malignity.....	47
3.2.8 Kožné nádory.....	50
3.2.9 Rizikové faktory vzniku kožných nádorov	53
3.2.10 Potransplantačné lymfoproliferatívne ochorenia	57
3.3 Diskusia.....	60
4 Záver	65
5 Zoznam tabuliek	66
6 Zoznam grafov	67
7 Literatúra.....	68

Zoznam skratiek

ATG	Antitymocytový imunoglobulín
BCC	Basal cell carcinoma, bazocelulárny karcinóm
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CMV	Cytomegalovírus
CNI	Inhibítor kalcineurínu
ČR	Česká republika
EBV	Vírus Epsteina a Barrovej
FNHK	Fakultná nemocnica Hradca Králové
FST	Fitzpatrickov fototyp
GODT	Global Observatory on Donation and Transplantation
HL	Hodgkinov lymfóm
HLA	Human leukocyte antigen, ľudský leukocytový antigén
IL	Interleukín
IS	Imunosupresívum, imunosupresívna liečba
KDIGO	Kidney Diseases: Improving Global Outcomes
KVO	Kardiovaskulárne ochorenie
MeSH	Medical Subject Heading Term
MFM	Mykofenolát mofetil, mykofenolová kyselina
MM	Maligný melanóm
mTOR	Mammalian target of rapamycin
NHL	Non-Hodgkinov lymfóm
NIS	Nemocničný informačný systém
NMSC	Nonmelanoma skin cancer, nemelanómová rakovina kože
PTLD	Post-transplant lymphoproliferative disease, potransplantačné lymfoproliferatívne ochorenie
SCC	Squamous cell carcinoma, skvamózny karcinóm
SIR	Štandardizovaný incidenčný pomer
SR	Slovenská republika
Tx	Transplantácia

Abstrakt

Riziko kožných nádorov a lymfoproliferatívnych ochorení u pacientov po transplantácii obličiek

Autor: Kristína Sidorová

Vedúci diplomovej práce: doc. PharmDr. Josef Malý, Ph.D.

Konzultant: Mgr. Barbora Vaňková

Katedra sociálna a klinická farmacie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

Úvod a cieľ: Orgánové transplantácie (Tx) sú spojené s celoživotným užívaním imunosupresívnej liečby (IS), ktorá so sebou prináša okrem iných rizík aj zvýšený výskyt malignít. Najčastejšie sa objavujúce malignity po Tx sú kožné nádory, častejšie sa vyskytujú aj potransplantačné lymfoproliferatívne ochorenia (PTLD). Cieľom práce bolo určiť výskyt kožných nádorov a PTLD u pacientov s transplantovanou obličkou v rámci jedného transplantačného centra a analyzovať rizikové faktory, ktoré s týmito ochoreniami súvisia.

Metodika: Predkladaná retrospektívna longitudinálna štúdia prebiehala vo Fakultnej nemocnici Hradca Králové. V štúdiu boli zahrnutí pacienti vo veku od 18 rokov, ktorým bola transplantovaná oblička do 24. 4. 2019, boli zaevidovaní v transplantačnej poradni v Hradci Králové a mali vedený zdravotný záznam v nemocničnom informačnom systéme. Zber dát zo zdravotnej dokumentácie prebiehal od 15. 4. 2019 do 31. 12. 2019. Zbierané boli základné demografické charakteristiky, rodinná anaméza, údaje o Tx, IS a iných užívaných liečivách, renálne funkcie, údaje o nádorových ochoreniach pred Tx a po Tx a ďalšie klinické údaje. Sociálne charakteristiky boli zisťované pomocou dotazníkového šetrenia. Nazbierané údaje boli spracované pomocou deskriptívnej štatistiky a vybraných štatistických metód.

Výsledky: Štúdie sa zúčastnilo 410 pacientov vo veku $57,0 \pm 12,2$ rokov. Priemerná doba po Tx bola $8,2 \pm 6,2$ rokov. Pred Tx sa vyskytli nádory u 18,8 % pacientov, po Tx u 30,0 % pacientov. Maligné nádory po Tx sa vyskytli u 17,3 %, pričom najčastejšia malignita boli kožné nádory. Kožné nádory sa vyskytli u 12,0 % sledovanej populácie, najčastejší typ kožného nádoru predstavoval skvamózny karcinóm. Incidence rate pre kožné nádory bol 16,0 na 1 000 osoborokov. Priemerná doba od Tx po vznik prvého kožného nádoru bola 71 ± 45 mesiacov, pričom so zvyšujúcim vekom v dobe Tx sa skracovala doba od Tx po vznik kožného nádoru. Signifikantne vyššie riziko kožných nádorov mali pacienti, ktorí podstúpili poslednú Tx vo veku nad 50,9 rokov ($p < 0,001$). Prevalencia PTLD k 1. 6. 2019 bola 1,0 % a incidence rate bol 1,2 na 1 000 osoborokov.

Záver: U pacientov po Tx obličky boli zistené kožné nádory ako najčastejšie sa vyskytujúca malignita, vyšší výskyt bol zistený aj pri PTLD. Vyššie riziko potransplantačných kožných nádorov mali pacienti transplantovaní vo vyššom veku a pacienti užívajúci cyklosporín ihneď po Tx.

Kľúčové slová: transplantácia obličiek, imunosupresíva, kožné nádory, lymfoproliferatívne ochorenia, Česká republika.

Abstract

Risk of skin cancer and lymphoproliferative diseases in patients after kidney transplantation

Author: Kristína Sidorová

Tutor: doc. PharmDr. Josef Malý, Ph.D.

Consultant: Mgr. Barbora Vaňková

Department of Social and Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University

Introduction and aims: Organ transplantations (Tx) are associated with the lifelong use of immunosuppressive therapy (IS), which carries with it, among other risks, an increased incidence of malignancies. The most common malignancies after Tx are skin tumors, post-transplant lymphoproliferative diseases (PTLD) are also more common in transplant patients. The aim of the study was to determine the incidence of skin tumors and PTLD in patients with kidney Tx within one transplant center and to analyze the risk factors associated with these diseases.

Methods: Retrospective longitudinal study was conducted in the Teaching Hospital Hradec Králové. The study included patients from the age of 18 who had overcome kidney Tx until 24 April 2019, were registered in a transplant clinic in Hradec Králové and had a medical record in the hospital information system. Data collection from medical records took place from 15 April 2019 to 31 December 2019. Collected data included demographic characteristics, family history, transplant characteristics, IS and other medications, renal functions, data on tumors before Tx and after Tx and other clinical data. Social characteristics were collected via questionnaire survey. The collected data were processed by descriptive statistics and selected parametric tests.

Results: The study included 410 patients with the mean age of 57.0 ± 12.2 years. The mean time after Tx was 8.2 ± 6.2 years. Tumors occurred before Tx in 18.8 % of patients, after Tx in 30.0 % of patients. Malignant tumors after Tx occurred in 17.3 %, with skin tumors being the most common malignancy. Skin tumors occurred in 12.0 % of the study population, the most common type of skin tumor was squamous cell carcinoma. The incidence rate for skin tumors was 16.0 per 1,000 person-years. The mean time from Tx to the onset of the first skin tumor was 71 ± 45 months, with increasing age at the time of Tx, the time from Tx to the development of a skin tumor decreased. Patients who underwent the last Tx at the age over 50.9 years had a significantly higher risk of skin tumors ($p < 0.001$). Prevalence of PTLD up to 1. 6. 2019 was 1.0 % and the incidence rate was 1.2 per 1,000 person-years.

Conclusions: In patients after renal Tx, skin tumors were found to be the most common malignancy, a higher incidence was also found in PTLD. Patients transplanted at an older age and patients taking cyclosporine immediately after Tx had a higher risk of post-transplant skin tumors.

Key words: kidney transplantation, immunosuppressives, skin cancer, lymphoproliferative disease, Czech Republic.

1 Úvod a cieľ práce

Transplantácia (Tx) orgánov ako liečebný postup sa v súčasnosti používa stále častejšie, je spájaná s dlhším prežívaním pacientov, znižuje náklady na zdravotnú starostlivosť a obvykle prináša zásadné zlepšenie kvality života. Úspešná Tx vychádza z dvoch krokov – chirurgického zákroku a potlačenia rejekcie štepu vhodnou imunosupresívnou liečbou (IS).

Úspešnosť orgánových Tx bola zvýšená vhodnou kombináciou IS. Samotná IS je celoživotná a prináša se sebou množstvo rizík. Potláčaním imunitného systému sa zvyšuje riziko infekcií, IS môže navodiť alebo zhoršiť kardiovaskulárne ochorenia (KVO) a zvyšuje sa riziko malignít. Za najčastejšie malignity u pacientov po Tx sa považujú kožné nádory. Za hlavnú príčinu vyššieho rizika vzniku kožných nádorov u pacientov po Tx sa považuje práve IS – typ IS a dávka.

Druhý typ malignity, ktorý sa vyskytuje podstatne častejšie u transplantovaných ako v bežnej populácii sú potransplantačné lymfoproliferatívne ochorenia (PTLD). V porovnaní s kožnými nádormi je u PTLD nižšia morbidita, ale zato vyššie mortalita, preto je ich včasná diagnostika zásadná.

Cieľom predkladanej diplomovej práce bolo určiť výskyt kožných nádorov a PTLD u pacientov s transplantovanou obličkou v rámci jedného transplantáčného centra a analyzovať rizikové faktory, ktoré s týmito ochoreniami súvisia.

2. Teoretická časť

2.1 Metodika rešerše

Pri spracovaní teoretickej časti práce bola použitá bibliografická databáza PubMed, faktografická databáza UpToDate, odborné knižné zdroje zamerané na tému diplomovej práce publikované v českom jazyku a internetový vyhľadávač Google Scholar.

Na vyhľadávanie v databáze PubMed bol použitý tezaurus Medical Subject Heading Terms (MeSH) alebo kategória Title/Abstract. Kľúčové slová boli spájané pomocou operátorov AND a OR. Pri vyhľadávaní boli použité kombinácie uvedených termínov:

1. Kidney transplantation [MeSH Terms] or Renal transplantation [MeSH Terms] or Organ transplantation [MeSH Terms],
2. Immunosuppression [MeSH Terms] OR agents, immunosuppressive [MeSH Terms] OR immunosuppressants [MeSH Terms],
3. Skin cancer [MeSH Terms],
4. Disorder, lymphoproliferative [MeSH Terms] OR Lymphoproliferative disorders [MeSH Terms] OR PTLN [Title/Abstract].

Z databázy UpToDate boli čerpané informácie ohľadom imunopresie, kožných malignít a lymfoproliferatívnych chorôb so zameraním na epidemiológiu a rizikové faktory ochorení.

Z knižných zdrojov boli použité publikácie Transplantace ledviny v klinické praxi (Viklický O a kol., Grada 2008) (1), Doporučené postupy a algoritmy v nefrologii (Viklický O a kol., Grada 2010) (2) a Maligní kožní nádory: průvodce diagnostikou a léčbou nemelanomových kožních nádorů a melanomu (Krajsová I a kol., Mladá fronta a.s. 2017) (3).

Doporučenia týkajúce sa pacientov po transplantácii boli čerpané zo Súboru doporučení KDIGO (Kidney Disease, Improving Global Outcomes, KDIGO) zo sekcie zameranej na starostlivosť o transplantovaných pacientov (4).

České a slovenské zdroje boli vyhľadávané pomocou vyhľadávača Google Scholar alebo pomocou databázy PubMed s obmedzením jazyka na češtinu alebo slovenčinu.

2.2 Posttransplantačná imunosupresívna terapia

2.2.1 Transplantácia orgánov vo svete, v Českej republike a Slovenskej republike

Pojem Tx je chápaná ako prenos ľudských buniek, tkanív alebo orgánov od darcov k príjemcovi s cieľom obnoviť funkciu alebo viacero funkcií v tele (5). Tx je často jedinou liečbou zlyhania orgánov (6).

Orgány sú získavané od zosnulých alebo od žijúcich darcov. Kadaveróznym darcom sa môže stať v Českej republike (ČR) ktokoľvek, kto nevyjadril počas života jednoznačný písomný nesúhlas s darcovstvom a nie je zaregistrovaný v Národnom registri osôb nesúhlasiacich s posmrtným odberom. Žijúcim darcom orgánov môže byť osoba, ktorá sa dobrovoľne rozhodne darovať napríklad obličky, pľúcny lalok alebo časť pečene. Každý darca musí podstúpiť medicínske vyšetrenie, na základe ktorého rozhodne špecialista transplantačného centra o vhodnosti Tx. Niektoré mierne odchýlky od ideálneho zdravotného stavu darcu sú tolerované, jedná sa napríklad o korigovanú arteriálnu hypertenziu (2,7).

Čakateľom na Tx orgánu je pacient, ktorý s Tx súhlasí a u ktorého je vykonanie Tx medicínsky možné. Pri Tx srdca a pečene rozhoduje o zaradení na čakaciu listinu indikačná komisia príslušného transplantačného centra. Pri Tx obličky rozhoduje lekár dialyzačného strediska (8), pričom na čakaciu listinu pre Tx obličky majú byť zaradení pacienti, u ktorých sa dá očakávať, že do 3 mesiacov bude zahájená dialyzačná liečba a glomerulárna filtrácia je nižšia alebo rovná 10 ml/min (9). Výber najvhodnejšieho príjemcu orgánu je založený na medicínskych kritériách (napríklad krvná skupina), naliehavosti Tx, váhovou a veľkosťou pomere medzi darcom a príjemcom (10).

Najväčšie množstvo Tx orgánov prebehlo v roku 2017 v USA, ale najviac Tx orgánov na milión obyvateľov bolo vykonaných v Španielsku. Celosvetovo bolo v tomto roku vykonaných 124 682 Tx, z čoho 79 962 bolo Tx obličiek (64,13 %). Od roku 2010 do 2015 môžeme sledovať postupný nárast Tx obličiek od živých donorov, v roku 2016 a 2017 ale nastáva opäť pokles. Najväčšie množstvo Tx obličiek od živých darcov bolo v roku 2017 vykonaných v prepočte na milión obyvateľov v Jordánsku. Celosvetovo tvorili Tx obličiek od živých darcov v roku 2017 31,44 % všetkých Tx obličiek, čo sa významne odlišuje od ČR (10,87 %) aj Slovenskej republiky (SR) (7,19 %) (11).

V roku 2016 bolo v ČR uskutočnených 808 Tx orgánov, v roku 2017 to bolo 842 Tx orgánov a v roku 2018 celkom 895 Tx orgánov, čiže môžeme sledovať postupný nárast počtu odtransplantovaných orgánov. V ČR sa transplantuje srdce, pľúca, pečeň, obličky, pankreas, Langerhansove ostrovčeky, tenké črevo a začína sa transplantovať maternica. V roku 2018 prebehlo Tx od živých donorov 47, čo sa významne nelíši od Tx z predchádzajúcich rokov. Najčastejšie transplantovaným orgánom sú obličky, v roku 2018 to bolo 508 Tx obličiek, čo tvorilo 56,76 % všetkých Tx. Údaje o Tx sú celosvetovo sledované aj vrámci Global Observatory on Donation and Transplantation (GODT), ale ich hodnoty sa od Koordinačného strediska transplantácií môžu mierne líšiť, pretože GODT neuvádza do celkového množstva Tx maternice a Tx Langerhansových ostrovčekov (7,11,12).

V SR v roku 2018 prebehlo 201 Tx orgánov, z čoho bolo 146 transplantovaných obličiek, čo tvorí 72,64 % Tx. Transplantovaných obličiek od živých darcov bolo 11, čo tvorí 7,53 % transplantovaných obličiek (13).

V ČR prebehajú Tx v 7 transplantačných centrách, pričom Tx všetkých spomínaných orgánov prebiehajú v Inštitúte klinickej a experimentálnej medicíny v Prahe. Fakultná nemocnica Motol sa špecializuje na Tx srdca, pľúc a obličiek u detských pacientov, v Brne prebiehajú Tx srdca, pečene a obličiek a v zvyšných 4 transplantačných centrách sú trasplantované výhradne obličky (7). V SR sa vykonávajú Tx v Bratislave, Martine, Bánskej Bystrici a Košiciach, pričom Tx srdca sú vykonávané iba v Bratislave, pečeň je transplantovaná v Bratislave a Bánskej Bystrici, obličky sú transplantované vo všetkých uvedených transplantačných centrách. V SR nie je vykonávaná Tx pľúc a pacienti indikovaní k tejto Tx sú transplantovaní vo Viedni (14).

2.2.2 Typy postransplantačnej imunosupresie

Úspešná Tx a hlavne prežitie po Tx závisí okrem samotného chirurgického zákroku aj od potlačenia rejekcie pomocou IS. Pacienti sa líšia v riziku rejekcie a vhodnosti jednotlivých IS a preto je dobré IS personalizovať na konkrétneho pacienta. Riziko rejekcie sa určuje na základe prípadných predchádzajúcich rejekcií štepu, frekvencii protilátok proti leukocytom a v prípade Tx obličiek aj od dĺžky doby strávenej na dialýze. Podľa doby použitia a indikácií IS môžeme liečbu rozdeliť na iniciálnu, udržiavaciu a antirejekčnú (1,2).

Iniciálna imunosupresia

Iniciálna IS je veľmi intenzívna IS v období blízko po Tx, ktorej cieľom je zabrániť rejekcii orgánu v čase najvyššej imunitnej odpovede. Pri Tx sa podáva metylprednizolón (500 mg) a rovnaká alebo znížená dávka sa podáva aj prvý deň po Tx, následne sa dávka zníži alebo sa kortikosteroidy vysadia úplne (u pacientov bez rizík) (1,2).

Okrem štandardnej iniciálnej IS (kortikosteroidy a vysoké dávky udržiavacej IS) je u niektorých pacientov pridaná aj indukčná IS. U pacientov s vyšším rizikom rejekcie sa do farmakoterapie pridávajú antitymocytové imunoglobulíny (ATG) alebo muromonab (monoklonálna protilátka proti CD 3 na T lymfocytoch). U nižšieho rizika rejekcie sa môžu pridať anti-CD25 monoklonálne protilátky (napríklad baziliximab, daklizumab), čo umožní vysadiť kortikosteroidy alebo oddialiť nasadenie inhibítorov kalcineurínu (CNI). Anti-CD20 monoklonálna protilátka (rituximab) sa používa pri Tx ABO inkompatibilného orgánu (nezhoda medzi krvnou skupinou príjemcu a darcu orgánu) alebo u pacientov vo veľmi vysokom riziku rejekcie (1,2).

Udržiavacia imunosupresia

U väčšiny pacientov po Tx sa počas prvých troch mesiacov stanoví stabilný režim udržiavacej IS. Jedná sa o menej intenzívnu IS oproti iniciálnej IS a jej cieľom je profylaxia rejekcie. Úplné vysadenie alebo výrazné znižovanie IS sa neodporúča, pretože často vedie k neskorej akútnej rejekcii alebo postupnej chronickej rejekcii. Najčastejšie sa používa trojkombinácia IS: CNI alebo inhibítor mammalian target of

rapamycin (mTOR), antiproliferačne pôsobiace IS a kortikosteroid. Z CNI sa preferuje takrolimus s predĺženým uvoľňovaním, v prípade diabetikov je vhodnejší cyklosporín. Z antiproliferačných IS má lepší bezpečnostný profil mykofenolát mofetil (MFM), nie je ale vhodný u fertílých žien bez kontracepcie, v tom prípade by mal byť zvolený radšej azatioprín (1,15).

Inhibítora mTOR (napríklad sirolimus, everolimus) nie je používaný v základnom režime IS po Tx, výnimkou tvoria pacienti s malignitou bez rejekčných epizód, u ktorých je vhodné 6 mesiacov po Tx prejsť na liečbu sirolimom súčasne s malou dávkou MFM a prednizónu (2, 16).

Používanie vhodných kombinácií IS s odlišným mechanizmom účinku zabezpečuje pôsobenie liečiv na rôznych úrovniach a znižuje riziko rozvoja akútnej rejekcie. Zároveň umožňuje znížiť dávky používaných IS, s čím sa spája aj nižšie riziko nežiadúcich účinkov závislých na dávke. Naopak užívanie viacerých liečivých prípravkov môže zvýšiť riziko na dávke nezávislých nežiadúcich účinkov, vedie k vyššiemu riziku vzniku infekcií, je ekonomicky náročnejšie a hrozí vyššie riziko non-adherence v porovnaní s monoterapiou (17).

Antirejekčná imunosupresia

Antirejekčná liečba sa podáva v prípade, ak dôjde k odhojovaniu transplantovaného orgánu. Spočíva v krátkodobom zvýšení dávky urdzovacej IS alebo je podaná špecifická antirejekčná IS (18). Pre správny výber antirejekčnej terapie je nutné poznať o aký typ rejekcie sa jedná – rejekcia sprostredkovaná T lymfocytmi alebo protilátková rejekcia. Pri rejekcii sprostredkovanej T lymfocytmi je vhodná liečba pulzami kortikosteroidov, v prípade závažnejších foriem alebo rezistencie na kortikosteroidy sa podáva ATG. Liečba akútnej protilátkovej rejekcie pozostáva z kombinácie plazmaferéz s následným podávaním intravenózných imunoglobulínov, v prípade rezistencie sa podáva rituximab. Po skončení antirejekčnej IS by mala byť prehodnotená udržiavacia liečba (2).

2.2.3 Prehľad imunosupresív

IS môžeme rozdeliť na malé molekuly (kortikosteroidy, antiproliferačné pôsobiace látky, CNI a inhibítory mTOR) a biologickú liečbu (polyklonálne a monoklonálne protilátky, fúzne proteíny a intravenózne imunoglobulíny) (1).

Používané dávky IS sú upravené na základe monitorovania hladín IS v krvi. Štandardne je určená hladina CNI a inhibítorov mTOR v 3 mesačných časových intervaloch. V prípade akútnych problémov, krátkej dobe po Tx, rizikovosti pacienta alebo zmene IS (alebo pri zmene iných liečiv, ktoré môžu ovplyvňovať hladinu IS) je hladina určená v kratších časových intervaloch. Hladina MFM nie je rutinne meraná, pretože nebola zistená významná korelácia medzi nameranými farmakokinetickými parametrami MFM a výskytom toxicity (4,15).

Kortikosteroidy

Imunosupresívny účinok kortikosteroidov sa využíva v indukčnom, udržiavacom aj antirejekčnom režime. Kortikosteroidy sú veľmi účinné pri znižovaní výskytu rejekcie, ale kvôli svojim nežiadúcim účinkom sú jednou z hlavných príčin morbidít a mortality pacientov po Tx. Preto vzniká trend

k znižovaniu dávky kortikosteroidov, prípadne až k ich vysadeniu. V rámci IS sa používa prednizón, prednizolón a metylprednizolón (19,20).

Mechanizmus účinku kortikosteroidov zahrňuje protizápalový a imunosupresívny účinok. Kortikosteroidy sa naviažu na kortikosteroidný receptor a pôsobia antagonisticky, blokujú expresiu cytokínov v T lymfocytoch a tým pádom bránia aktivácii T lymfocytov a nedochádza k akútnej rejekcii. Týmto účinkom môžu navodiť lymfopéniu, monocytopeniu, ale aj neutrofíliu s posunom doľava (1,19).

Kortikosteroidy zvyšujú riziko infekcií, majú nežiadúce účinky na kardiovaskulárny systém, môžu viesť k navodeniu alebo zhoršeniu diabetu, hypertenzie, hyperlipidémie (20), osteoporózy, môžu navodiť psychické poruchy, poruchy spánku, vredovú chorobu, zhošujú hojenie rán a vedú k vzniku obezity (cushingoidné zmeny). Pravdepodobne nevedú k vzniku malignít a môžu sa podávať aj v tehotenstve (1).

Metaanalýza Kasiske BL et al. z roku 2000 ukázala, že úplne vysadenie kortikosteroidov z liečby po Tx vedie k zvýšenej incidencii akútnych rejekcií a k zlyhaniu štepu (20). Zvýšené riziko akútnych rejekcií po vysadení kortikosteroidov potvrdila aj metaanalýza Knight SR et al. z roku 2010, ale uviedla, že toto riziko môže byť prevážené benefitom zo zníženého kardiovaskulárneho rizika u pacientov s nízkym rizikom rejekcie orgánu (21). Doporučenie KDIGO uvádza, že u pacientov s nízkym imunologickým rizikom, ktorí dostali indukčnú IS, by liečba kortikosteroidmi mala byť zastavená v priebehu prvého týždňa po Tx (4).

Inhibítory kalcineurínu

CNI tvoria základný režim udržiavacej IS. Do skupiny CNI patrí cyklosporín a v súčasnosti preferovaný takrolimus. Ich mechanizmus účinku spočíva v inhibícii syntézy interleukínu-2 (IL) pomocou blokady kalcineurínu. Cyklosporín sa naviaže na proteín cyklofilín a takrolimus na proteíny FKBP-12 a FKBP-52 a tento komplex následne inhibuje fosfatázu kalcineurín, čím sa zabráni defosforilácii signálu na aktiváciu transkripčného faktora aktivovaných lymfocytov. Tým pádom nedôjde k transkripcii IL-2 a niektorých ďalších cytokínov (22).

Používanie takrolimu sa neustále zvyšuje, v súčasnosti sa jedná o dominantný CNI, ale väčšina transplantčných programov používa oba CNI, v závislosti od konkrétnych pacientov. Cyklosporín je zároveň dlhšie na trhu a pacienti, ktorí naň boli prevedení v minulosti, väčšinou v liečbe cyklosporínom pokračujú. Takrolimus inhibuje kalcineurín 30-krát účinnejšie ako cyklosporín, preto je možné jeho podanie v nižších dávkach a je vhodný u pacientov s vyšším rizikom rejekcie, má aj menšie riziko hypertenzie a hyperlipidémie, zatiaľ čo cyklosporín je vhodný u pacientov s vyšším rizikom diabetu, a preto sa nasadzuje skôr u starších pacientov (22,23).

Spoločným závažným nežiadúcim účinkom oboch CNI je nefrotoxicita. Akútna nefrotoxicita sa objavuje v blízkom období po Tx, je závislá na dávke a znížením dávky či ukončením terapie vymizne. Chronická nefrotoxicita je závažnejšia a objavuje sa po dlhšom podávaní CNI, v priebehu rokov môžu pacienti progredovať do nevratného obličkového zlyhania. Nefrotoxicitu potencujú aj ďalšie liečivá s toxickým účinkom na obličky, jedná sa napríklad o amfotericín B, aminoglykozidy a cisplatinu. Chronická

nefrotoxicita býva čiastočne kompenzovaná kalciovými blokátormi, ktoré dilatujú aferentné arterioly (19,22).

Cyklosporín vedie k zvýšenej produkcii rastového faktoru β , ktorý indukuje hypertenziu a hyperlipidémiu. Hypertenzia vzniká aj na podklade zvýšenej periférnej cievnej rezistencie. Známy je aj vyšší výskyt hyperurikémie. Medzi ďalšie nežiadúce účinky liečby CNI patrí tras rúk a diabetes. Cyklosporín aj takrolimus môže vyvolať hemolyticko-uremický syndróm a môžu prispievať k vzniku hyperkalémie (19).

Takrolimus aj cyklosporín majú úzke terapeutické okno a významné interindividuálne rozdiely v biologickej dostupnosti. Tie môžu viesť k neúčinku a následnej rejekcii orgánu alebo k toxicite liečiv. Interindividuálne rozdiely v účinku takrolimu sú prisudzované genetickému polymorfizmu izoformy cytochrómu CYP3A5 a následnou rýchlou alebo pomalou metabolizáciou takrolimu. Metaanalýza Shi WL et al. z roku 2015 potvrdila aj vplyv genetického polymorfizmu alely CYP3A4*1B na metabolizmus takrolimu a predpokladá, že genotypizácia pacientov pred Tx by mohla viesť k podaniu vhodnej počiatkovej dávky a následne udržiavacej dávky takrolimu (24). U cyklosporínu podobná asociácia nebola nájdená. Plazmatickú hladinu oboch liečiv môžu ovplyvniť aj farmakokinetické interakcie s liečivami, ktoré sa metabolizujú na rovnakom cytochróme (1).

Inhibítory proliferácie

Medzi inhibítory proliferácie patrí antimetabolit azatioprín a inhibitor syntézy purínov MFM. Podobne ako v skupine CNI prevažovalo používanie takrolimu nad cyklosporínom, tak v tejto skupine nachádzame významnú prevahu MFM nad azatioprínom, vďaka nižšiemu výskytu akútnych rejekcií a vyššiemu prežívaniu štepu (1).

MFM môže byť podaný vo forme esteru, ktorý sa v pečeni kompletne hydrolyzuje na kyselinu mykofenolovú alebo môže byť podaný vo forme sodnej soli kyseliny mykofenolovej (25). Kyselina mykofenolová je nekompetitívny inhibitor enzýmu dôležitého pre syntézu purínov. Nedostatok purínov zablokuje proliferujúce lymfocyty T a B a nedochádza ani k tvorbe protilátok. Z mechanizmu účinku MFM vyplýva, že neovplyvňuje syntézu IL-2 ako to bolo pri CNI, preto je vhodný do kombinácie (22).

Azatioprín bol prvé IS so širokým využitím pri orgánových Tx, po zavedení cyklosporínu sa stal liekom druhej voľby (23). Jeho mechanizmus účinku spočíva v premene v plazme pomocou enzýmov na 6-merkaptopurín a ten sa ďalej metabolizuje. Tieto metabolity inhibujú DNA-syntázu a tiež blokujú syntézu purínov (1,22).

Pri užívaní MFM sa vyskytujú gastrointestinálne (predovšetkým hnačka) a hematologické (hlavne anémia, leukopénia) nežiadúce účinky, prípadne cytomegalovírusové infekcie. Všetky tieto nežiadúce účinky je možné zmierniť znížením dávky MFM, čo ale môže viesť k rejekcii transplantátu. Jeho výhodou oproti väčšine IS je neprítomnosť kardiovaskulárnych rizík (1,23).

Najzávažnejšie nežiadúce účinky azatioprínu sú hepatotoxicita a útlm kostnej drene, počty krvných elementov sú na dávke závislé a po znížení dávky alebo vysadení azatioprínu sa spontánne upravujú. Typický je aj vyšší sklon k infekciám a výskyt malignít, predovšetkým kožných nádorov (1).

Významná je interakcia azatioprínu s alopurinolom. Metabolit azatioprínu 6-merkaptopurín je ďalej metabolizovaný pomocou xantínoxidázy, pričom tento enzým je inhibovaný alopurinolom. Zvýšením hladiny metabolitov azatioprínu v krvi vedie k zvýšenému imunosupresívnemu účinku, ale zároveň aj k zvýšenému riziku leukopénie. Pri súčasnom užívaní azatioprínu a alopurinolu je nutné znížiť dávku azatioprínu na jednu štvrtinu pôvodnej dávky a monitorovať jeho hladinu v krvi (26).

Inhibítory mTOR

Medzi inhibítory mTOR patrí sirolimus a jeho analóg everolimus. Sirolimus bol spočiatku vyvinutý ako antifungálna látka, neskôr boli objavené jeho imunosupresívne a antiproliferačné účinky (27).

Mechanizmus účinku spočíva vo väzbe na mTOR kinázu a v inhibícii IL-2 sprostredkovanej signálnej transdukcie. Sirolimus a everolimus blokujú aktivačnú reakciu T a B lymfocytov cytokínmi, čo zabráni progresii bunkového cyklu a proliferácii. Od CNI sa teda odlišujú tým, že blokujú signál, ktorý vyvolali cytokíny, zatiaľ čo CNI blokujú syntézu cytokínov (22,27).

Prechod na sirolimus je vhodný u pacientov s malignitou (vzniknutou pred alebo po Tx) (28). Predpokladá sa, že sirolimus potlačuje rast a proľoferáciu tumorov na základe inhibície enzýmu p70 S6K, IL-10 a blokuje aktivitu bunkového cyklu pomocou inhibície cyklínov (29). Metaanalýza Wolf S et al. z roku 2018 potvrdila, že pacienti liečení mTOR inhibítormi mali nižšie riziko malignít v porovnaní s liečbou CNI (RR 0,70, 95% CI: 0,49–0,99, p = 0,046). Tento účinok pretrváva aj pri kombináčnej liečbe sirolimu s CNI. Táto štúdia neprekázala zvýšenie mortality pri súčasnej liečbe sirolimom, čo pravdepodobne súvisí s používaním nižších dávok sirolimu oproti vysoko dávkovým režimom v minulosti (30). Iné štúdie (napríklad metaanalýza Knoll GA et al. z roku 2014) poukázali na zvýšené riziko mortality, preto nie je sirolimus zaraďovaný do štandardnej IS (31).

Sirolimus sa podáva jedenkrát denne, zatiaľ čo jeho analóg everolimus musí byť podaný dvakrát za deň. Sirolimus je metabolizovaný cez cytochróm P-450, čo vedie k množstvu interakcií – induktoři cytochrómu môžu znižovať hladinu sirolimu, inhibítory zvyšovať (1).

Časté nežiadúce účinky po liečbe sirolimom alebo everolimom, okrem spomínanej potencovanej nefrotoxicity CNI, sú hematologické komplikácie, leukopénie a trombocytopénie. Môžu spôsobiť hyperlipidémiu a kožné abnormality, ktoré pripomínajú akné. Spomaľujú hojenie rán a odporúča sa vysadenie mTOR inhibítorov 10 dní pred väčšou operáciou a ich opätovné nasadenie 1 až 3 mesiace po operácii (22,28).

Biologická liečba

Biologiká sú produkty živých organizmov, nejedná sa teda o syntetické liečivá. Problémom môže byť, že tieto produkty živých organizmov sú vkladané do iných organizmov, pričom môžu vyvolať imunologickú reakciu. Biologická liečba cielene ovplyvňuje konkrétne molekuly a deje, ktoré sa

zúčastňujú rôznych fyziologických procesov. V transplantológii sa biologiká používajú už viac ako 20 rokov, v súčasnosti sa táto skupina liečiv veľmi rozvíja a vznikajú nové biologické preparáty alebo sa v transplantológii začínajú používať biologiká pôvodne určené na inú indikáciu. Používajú sa najmä polyklonálne protilátky, monoklonálne a intravenózne globulíny (1,22,32).

Polyklonálne protilátky

Väčšina protilátok produkovaných ako súčasť normálnej imunitnej reakcie je polyklonálna, čiže sú produkované množstvom odlišných B lymfocytov (33). Terapeuticky sa používa zmes protilátok namierených proti širokému spektru antigénov alebo špecifické látky, ktoré boli získané zo séra osôb s vysokými koncentraciami špecifických protilátok, prípadne imunizáciou zvierat (predovšetkým králikov a koní) ľudskými lymfocytmi. V súčasnosti sú preferovanými biologikami v indukčnej aj antirejekčnej terapii (1,32).

Z polyklonálnych preparátov sa používa najčastejšie **ATG**. Jeho mechanizmus účinku spočíva v zvyšovaní tvorby regulačných T lymfocytov, čím sa potlačí funkcia efektorových T lymfocytov zodpovedných za rejekciu. Pacienti môžu po podaní reagovať vyplavením cytokínov, čo sa prejaví zimnicou, triaškou a teplotou. Ohrození sú aj zvýšeným rizikom oportunných infekcií. Možná je aj imunologická tolerancia a teda neúčinnosť polyklonálnych protilátok (1,19).

Monoklonálne protilátky

Monoklonálne protilátky sú imunologicky aktívne látky, produkované jedným klonom B lymfocytov. Viazu sa na membránové molekuly buniek, cytokíny alebo enzýmy. Jedná sa predovšetkým o protilátky myšie a krysie, čo opäť môže viesť k imunitolerancii. Imunitolerancii sa zamedzuje nahradením časti myšej protilátky, ktorá sa neviaže na antigén, ľudskou protilátkou. V súčasnosti sú dostupné aj plne humánne monoklonálne protilátky (19,22,32).

Najstaršou monoklonálnou protilátkou v transplantológii je **muromonab**, jeho efekt je v súčasnosti obmedzený a je často nahradzovaný ATG. **Baziliximab** a **daklizumab** sú protilátky proti receptoru pre IL-2. Oblúbené sú v profylaxii akútnej rejekcie, vďaka ich malej imunogenicite a minimálnym množstvom nežiadúcich účinkov (19). **Rituximab** je chimerická monoklonálna protilátka proti znaku CD-20 na B lymfocytoch. V transplantológii je používaný „off label“ v indukčnej IS pri ABO inkompatibilných Tx, pri Tx s nezhodou ľudského leukocytového antigénu (HLA), v liečbe lymfoproliferatívnych ochorení a v liečbe určitých typov rejekcií (34).

Intravenózne globulíny

Intravenózne globulíny potlačujú proliferáciu T lymfocytov (32). Znižujú hladinu anti-HLA protilátok, z čoho vyplýva ich použitie pred Tx u pacientov pri pozitívne darcovských anti-HLA protilátok alebo pri akútnych protilátkových rejekciách. Pri liečbe sa vyskytuje minimum nežiadúcich účinkov, závažná môže byť prípadná anafylaktická reakcia (1).

2.2.4 Dlhodobé dôsledky imunosupresie

Mimo nežiadúcich účinkov jednotlivých IS so sebou dlhodobá, v podstate doživotná IS, prináša množstvo rizík. Potlačenie imunitného systému vedie k nižšej odolnosti voči infekciám a vyššej incidencii nádorových ochorení. Užívanie IS indukuje vznik a progresiu KVO a metabolického syndrómu. Osteoporóza je spájaná s dlhodobou terapiou kortikosteroidmi, v menšej miere aj s CNI (17).

V súčasnej dobe sú KVO najčastejším dôvodom úmrtia transplantovaných pacientov, rovnako ako je to aj u bežnej populácie. Druhé a tretie miesto v príčine úmrtnosti pacientov po Tx tvoria infekcie a malignity (1,35).

Kardiovaskulárne ochorenia

Približne 50–60 % úmrtí po Tx je spôsobených kardiovaskulárnymi komplikáciami, jedná sa predovšetkým o ischemickú chorobu srdca, ischemické postihnutie tepien centrálnej nervovej sústavy a periférnych tepien na končatinách. Riziko KVO u diabetikov po Tx obličiek je významne vyššie ako u bežných diabetikov, jedná sa o diabetikov I. aj II. typu a riziko KVO u oboch typov diabetu je významne vyššie u žien. Riziká spojené s fajčením a vyšším vekom sú taktiež u pacientov po Tx vyššie ako v bežnej populácii. Ďalší rizikový faktor sú aj abnormality lipidového spektra, toto riziko je ale porovnateľné s bežnou populáciou, nie je významne vyššie u pacientov po Tx. Rizikový je aj výskyt predtransplantačného KVO ochorenia a dlhodobá liečba na dialýze (1,36,37).

Hypertenzia je známy rizikový faktor KVO, preto by u pacientov po Tx obličiek mal byť cieľový tlak krvi pod 130/80 mm Hg. Výskyt hypertenzie po Tx obličiek je u 50–90 % pacientov v závislosti na konkrétnej IS (4). Krvný tlak významne zvyšuje cyklosporín, ktorý spôsobuje prechodný pokles glomerulárnej filtrácie, renálnu vazokonstrikciu a následnú reabsorbciu sodíku a hypervolémiu. Dávky kortikosteroidov sú v súčasnosti po Tx rýchlo znižované, čo vedie k nižšiemu vplyvu kortikosteroidov na vznik arteriálnej hypertenzie (1).

Hladiny lipidov sa po Tx môžu výrazne meniť. Hladiny triacylglyceridov sú všeobecne vyššie u pacientov s renálnou dysfunkciou a pri liečbe sirolimom (ale aj CNI alebo kortikosteroidmi) môžu dosiahnuť veľmi vysokých hodnôt. Na základe doporučení KDIGO by mali byť pacienti liečení na základe hodnoty LDL cholesterolu a miery rizika KVO komplikácií (1,4).

Po Tx a užívaní IS môže vzniknúť sekundárne navodený **diabetes mellitus**. K jeho vzniku značne prispieva liečba CNI, ktoré znižujú sekréciu inzulínu, pričom významne vyšší výskyt diabetu bol pozorovaný pri liečbe takrolimom oproti cyklosporínu (38). Kortikosteroidy môžu zhoršiť už existujúci diabetes mellitus, resp. prediabetes alebo môžu navodiť steroidný diabetes mellitus, a preto je vhodný pravidelný monitoring a opakovaná edukácia pacienta ohľadom zdravej stravy a životného štýlu. Na základe doporučení KDIGO je v prípade výskytu sekundárneho diabetu vhodná optimalizácia IS, dosiahnutie glykovaného hemoglobínu pod 7–7,5 % a prípadná prevencia KVO nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylovej (4).

Obezita je spojená s rizikom KVO a ovplyvňuje dlhodobú prognózu pacientov po Tx, užívanie kortikosteroidov má za následok zvyšovanie telesnej hmotnosti (1).

Infekcie

Pacienti po Tx obličiek užívajúci IS majú zvýšené riziko infekcií. Prevažujú bakteriálne agens, vyskytujú sa ale aj vírusové a plesňové infekcie. Väčšina infekcií sa vyskytuje počas prvých šiestich mesiacov po Tx, najčastejšie sa vyskytujú infekcie močových ciest, k čomu okrem IS prispieva aj prítomnosť močového katétru a fyzikálna trauma vzniknutá pri operácii (1).

Na profylaxiu cytomegalovírusu (CMV) sa používa perorálny valganciklovir alebo venózní ganciklovir, ktorý sa u rizikových pacientov (ak je darca séropozitívny na CMV a príjemca séronegatívny) užíva 6 mesiacov v dávke 450 mg dvakrát denne. V ostatných prípadoch stačí profylaxia prvé 3 mesiace v dávke 450 mg jedenkrát denne. Ako profylaxia pneumocystovej pneumónie sa používa trimetoprim/sulfametoxazol po dobu 3 až 6 mesiacov. V začiatku pooperačného obdobia sa odporúča aj skrátená profylaxia cefalosporínmi. Vďaka spomínaným profylaktickým opatreniam sa výskyt infekcií u pacientov po Tx znižuje, stále má ale významné miesto v rámci mortality (1,2).

Na rozdiel od včasného obdobia po Tx, keď sa vyskytujú predovšetkým infekcie mimo transplantovaný orgán (napríklad infekcie z operačnej rany), v neskoršom období po Tx prevažujú infekcie štetu, najčastejšie sa jedná o polyomavírusovú nefropatiu. BK polyomavírus sa vyskytuje predovšetkým u pacientov po Tx obličiek, u Tx iných orgánov sa vyskytuje výnimočne a u bežnej populácie bez potlačeného imunitného systému nemá žiaden klinický význam. Polyomavírusová nefropatia sa vyskytuje v súvislosti so zvýšenou hladinou IS a môže viesť k dysfunkcii štetu (39).

V dlhšej dobe po Tx môže dôjsť aj k reaktivácií doposiaľ latentnej infekcie. Reaktivácia tuberkulózy môže nastať aj niekoľko rokov po Tx, jej liečbu následne komplikujú liekové interakcie medzi antituberkulotickými liečivami (napríklad rifampicín) a IS (40).

Malignity

Pacienti užívajúci IS po orgánovej Tx sú v zvýšenom riziku malignity, ktorá môže znižovať kvalitu života, prípadne skracovať dobu prežitia a zasahuje aj finančnú stránku liečby (41). Riziko vzniku malignity je približne dvojnásobné v porovnaní s bežnou populáciou (29). V súčasnosti množstvo malignít po Tx pribúda, čo pravdepodobne súvisí so zvyšujúcou sa dobou prežívania pacientov po Tx, zvyšujúce sa množstvo malignít môže súvisieť aj s používaním účinnejších IS, vyšším vekom príjemcov ale aj častým používaním indukčnej IS (1).

Malignita môže vzniknúť v období pred Tx a po Tx môže dôjsť k jej rekurencii, môže byť prenesená od darcu orgánu alebo môže vzniknúť de novo po Tx. Riziko rekurencie nádorov sa môže znížiť niekoľkoročným odložením Tx, niektoré nádory (napríklad Kaposiho sarkóm) sú absolútna kontraindikácia pre Tx. Nízke riziko rekurencie (0–10 %) majú lymfómy, vysoké riziko má rakovina kože, myelóm alebo karcinóm močového mechúra (viac ako 26 %) (42).

Predpokladané mechanizmy IS na tvorbu malignít vychádzajú zo zníženia imunity, a tým pádom ľahšieho prežitia a proliferácie atypických buniek ale aj onkogénnych vírusov (43). Vplyv IS a jej dávky na vznik malignít potvrdzuje aj fakt, že pacienti u ktorých sa vyskytla počas prvého roka po Tx rejekcia, mali vyššie riziko vzniku sekundárnej malignity, čo pravdepodobne súvisí s užívaním vyšších dávok IS. Vyššie riziko malignity majú aj pacienti po Tx srdca, pretože vyžadujú vyššie dávky IS v porovnaní s inými Tx (29).

Najčastejšie de novo neoplazmy u pacientov po Tx sú rakovina kože a PTLD. U pacientov po Tx obličiek je vyšší výskyt karcinómu obličiek, po Tx pečene hepatocelulárneho karcinómu, po Tx pľúc je vyšší výskyt rakoviny pľúc, riziko vzniku rakoviny pľúc je významne vyššie aj po Tx srdca. Naopak nižší výskyt nádorov bol zistený u diabetikov po Tx (1,42,44).

Ostatné riziká

Ďalšie riziko IS môže byť **potransplantačná kostná choroba**, ktorá vzniká na základe problémov s metabolizmom fosfátu a kalcia z obdobia orgánového zlyhania a na základe demineralizácie skeletu. Škodlivý efekt na kosť majú predovšetkým kortikosteroidy a CNI (1). Hladina kostnej minerálovej denzity klesá najviac počas prvých šiestich mesiacov po Tx, ale incidencia fraktúry je aj po piatich rokoch štvornásobná oproti bežnej populácii. Najčastejšie sa vyskytujú zlomeniny bedra a členku. V súčasnosti môžeme sledovať zníženie incidence fraktúr oproti minulosti, pravdepodobne vďaka signifikantnej redukcii expozícii kortikosteroidom a lepšej zdravotnej starostlivosti o pacientov pred a po Tx (nefarmakologické opatrenia, užívanie vitamínu D, prípadne bisfosfonátov), ale kostné choroby stále predstavujú významné riziko pre pacientov po Tx obličiek (45).

Po liečbe antiproliferačnými liečivami (napríklad MFM, azatioprín) a sirolimom sa zvyšuje **riziko anémii**, neliečené anémie môžu potom zvyšovať riziko kardiovaskulárnych komplikácií (1).

2.3 Riziko kožných nádorov u pacientov po orgánovej transplantácii

2.3.1 Typy kožných nádorov u transplantovaných pacientov

Kožné nádory tvoria najpočetnejšiu skupinu nádorov po Tx s rôznou mierou malignity. Podľa Svetovej zdravotníckej organizácie sa rakovina kože delí na nemelanómovú rakovinu kože (NMSC) a maligný melanóm (MM). Medzi najčastejšie formy NMSC patrí skvamózny karcinóm (SCC) a bazocelulárny karcinóm (BCC). V bežnej populácii sa najčastejšie vyskytuje BCC, u transplantovaných pacientov SCC. Spolu tvorí SCC a BCC asi 90 % rakovín kože u transplantovaných. Výskyt SCC u pacientov po Tx je uvádzaný v pomere 1,5 až 5 vzhľadom k výskytu BCC. Prevalencia MM je podstatne nižšia v porovnaní s NMSC, jedná sa o agresívnejšiu formu rakoviny kože s vyššou úmrtnosťou (43,46).

Medzi ďalšie, menej časté typy kožných nádorov, patrí karcinóm z Merkelových buniek a Kaposiho sarkóm. Kaposiho sarkóm je maligný vaskulárny nádor, ktorý sa väčšinou vyskytuje vo forme kožných nádorov, môže sa ale vyskytnúť aj na mukózných povrchoch ako je vnútro úst (47). Aktinická keratóza, morbus Bowen a keratoakantóm boli v minulosti označované za benigné kožné nádory, v súčasnosti sú považované za prekancerogenézy, prípadne sú kvôli ich malignému potenciálu označované ako karcinómy in situ. Môžu progredovať do vzniku invazívneho SCC a z klinického pohľadu sú ťažko odlíšiteľné od SCC, preto sú často klasifikované ako podtyp SCC (48,49).

2.3.2 Výskyt kožných nádorov vo svete

V rámci celého sveta bolo publikované veľké množstvo štúdií zaoberajúcich sa pacientami po Tx a rizikom vzniku rakoviny kože. Prevládajú menšie kohortové štúdie, výnimkou ale nie sú ani celonárodné štúdie transplantovaných pacientov.

Z najvyššie postavených dôkazov bola publikovaná v roku 2015 metaanalýza Green AC et al., ktorá sa sledovala riziko vzniku MM u transplantovaných pacientov. Táto metaanalýza zahrnula 20 štúdií z rôznych častí sveta (Austrália, Európa, Severná Amerika) publikovaných v rokoch 1996–2013. Štúdie boli hodnotené na základe kvality a použité boli iba štúdie z vysokou alebo stredne vysokou kvalitou. Väčšina štúdií zahŕňala pacientov po Tx obličky, 5 štúdií sledovalo pacientov po Tx pečene a 1 po Tx srdca. Celkové relatívne riziko MM bolo určené ako 2,71 (95% CI: 2,23–3,30, $p < 0,001$) so signifikantnou heterogenitou. Výrazne vyššie riziko bolo sledované u pacientov po Tx srdca, nižšie u pacientov po Tx obličky. Sumárne riziko MM bolo nižšie v Európe v porovnaní s Austráliou a Severnou Amerikou (50).

Riziko malignity u pacientov po Tx obličiek popísala metaanalýza Wang Y et al. z roku 2017. Zahrnula 11 prospektívnych kohortových štúdií z rôznych častí sveta a časových období, čo spolu tvorilo 79 988 pacientov. Štúdia preukázala zvýšené riziko všetkých typov malignít po Tx okrem rakoviny maternice a prostaty. Riziko NMSC uviedla ako 7,67 (95% CI: 3,54–16,60, $p < 0,001$), MM 4,73 (95% CI: 1,59–14,12, $p = 0,005$). Významne vyššie riziko NMSC bolo uvádzané v západných krajinách v porovnaní s východnými, rozdiel rizika v súvislosti s pohlavím nebol preukázaný. Riziko MM uvádzané v tejto

metaanalýze je odlišné od rizika z metaanalýzy Green AC et al., čo pravdepodobne súvisí s vyšším rizikom MM vo východných krajinách (7,64 vs. 1,62) (50,51).

Podrobné údaje o veľkých populačných štúdiách vydaných od roku 2013 sú uvedené v Tab. 1. Štúdie boli vyhľadávané v databáze PubMed s použitím kľúčových slov uvedených v kapitole 2.1, k 27. 6. 2019 bolo nájdených 7 štúdií spĺňajúcich zadané kritéria.

Z uvedeného prehľadu vyplýva, že najviac sú preskúmané severské krajiny, pribúdajú ale aj informácie ohľadom východných krajín, ako Severná Kórea alebo Taiwan. Odlišné výsledky štúdií môžu súvisieť okrem rôznej geografickej oblasti aj s rôznou klasifikáciou rakoviny kože – v americkej štúdii Garrett GL et al. nie je uvedené medzi percento rakoviny kože BCC a mnohé štúdie neuvádzajú Kaposiho sarkóm ako rakovinu kože.

Z takmer všetkých uvedených štúdií (s výnimkou štúdie Tessari G et al.) vyplýva, že riziko MM je viac ako dvojnásobné oproti bežnej populácii. Incidencia a riziko NMSC sa významne líši, v západných štúdiách je NMSC najčastejšie sa vyskytujúcou malignitou, zatiaľ čo vo východných prevažujú iné typy rakovín. V štúdií Tsai HI et al. z Taiwanu z roku 2017 bola najčastejšia rakovina močového mechúra, v štúdií z Heo J et al. z roku 2018 z Južnej Kórei rakovina štítnej žľazy.

Riziko vzniku SCC u pacientov po Tx je na základe talianskej štúdie Tessari G et al. z roku 2013 a nórskej štúdie Rizvi SMH et al. z roku 2017 asi 50-krát vyššie ako u bežnej populácie, švédska štúdia Krynitz B et al. z roku 2013 udáva dokonca 121-násobne vyššie riziko vzniku SCC u transplantovaných v porovnaní s bežnou populáciou. Riziko BCC je nižšie, u transplantovaných sa vyskytuje približne 5 až 6-krát častejšie ako v bežnej populácii. Veľmi vysoké je aj riziko Kaposiho sarkómu, väčšina štúdií udáva asi 40-násobne vyššie riziko vzniku Kaposiho sarkómu u pacientov po Tx v porovnaní s bežnou populáciou, talianska štúdia Tessari G et al. udáva riziko Kaposiho sarkómu približne 80-násobné a štúdia Heo J et al. z Južnej Kórei viac ako 400-násobné (52,53,54,55,56,57,58).

Niektoré štúdie uvádzajú vo výsledkoch štandardizovaný incidenčný pomer (SIR), ktorý sa počíta ako pomer počtu pozorovaných prípadov ku počtu prípadov v referenčnej populácii na základe vekovej štruktúry populácie (59). Štúdia Rizvi SMH et al. preukázala výrazné zníženie rizika SCC u pacientov transplantovaných v rokoch 2003–2007 (SIR 21,6) oproti rokom 1983–1987 (SIR 102,7), čo pravdepodobne súvisí s individualizovanou a menej agresívnou IS. Táto štúdia zároveň uviedla vyššie riziko SCC u pacientov po Tx srdca a pľúc a nižšie u pacientov po Tx pečene v porovnaní s pacientami po Tx obličky (55). K rovnakému porovnaniu dospela aj štúdia Krynitz B et al. z roku 2013 (52). Nižšie riziko BCC u pacientov po Tx pečene uviedla aj novšia štúdia Krynitz B et al. z roku 2016 s odôvodnením, že títo pacienti potrebujú často nižšiu hladinu IS, s čím pravdepodobne súvisí aj nižšie riziko BCC (54).

U transplantovaných pacientov prevažuje SCC nad BCC, štúdia Krynitz B et al. z roku 2016, ale stanovala pomer SCC : BCC ako 1 : 1,7. Tento pomer je pravdepodobne spôsobený kratšou dobou sledovania v štúdii a tým, že BCC vzniká skôr po Tx ako SCC (54).

Tabuľka 1 Prehľad populačných štúdií publikovaných od roku 2013 (52,53,54,55,56,57,58)

Štúdia, rok	Krajina Roky Tx	Transplantované orgány	Počet pacientov	Výsledky		Poznámka
				SIR	Ostatné	
Krynitz B et al. 2013	Švédsko 1970–2008	obličky, pečeň, srdce, pankreas, tenké črevo, pľúca	10 476	SIR (SCC) = 121 SIR (MM) = 2,2 SIR (MCC) = 65 SIR (KS) = 39		
Tessari G et al. 2013	Severné Taliansko 1980–2011	Obličky	3 537	SIR (NMSC) = 29,3 SIR (BCC) = 4,9 SIR (SCC) = 43,6 SIR (MM) = 1,0 SIR (KS) = 84,9	NMSC 7,5 % (N = 263)	U 45,6 % pacientov s primárnym NMSC sa vyvinul sekundárny NMSC.
Krynitz B et al. 2016	Švédsko 2004–2011	obličky, pečeň, srdce, pankreas, tenké črevo, pľúca	4 023	SIR (BCC) = 6,1		Stanovený pomer SCC : BCC 1 : 1,7.
Rizvi SMH et al. 2017	Nórsko 1968–2012	obličky, pečeň, srdce, pľúca	8 026	SIR (SCC) = 51,9 SIR (MM) = 2,4 SIR (KS) = 54,9		
Tsai HI et al. 2017	Taiwan 1996–2011	obličky, pečeň, srdce, pľúca	6 265	SIR (NMSC) = 4,82 SIR (MM) = 2,64 SIR (KS) = 40,00		Najčastejšia malignita bola rakovina močového mechúra.
Garrett GL et al. 2017	USA 2003, 2008	obličky, pečeň, srdce, pľúca, pankreas	10 649		Rakovina kože 8 % (N = 861)* Incidencia rakoviny kože 14,37 na 1 000 osoborokov	Rizikové faktory: pretransplantačná rakovina kože, mužské pohlavie, biela rasa, vek nad 50 rokov (pri Tx).
Heo J et al. 2018	Južná Kórea 2010–2014	Obličky	1 343	SIR (rakovina kože, okrem KS) = 7,58 SIR (KS) = 446,76	Malignity 7,7 % (N = 104)	Najčastejšie malignity tvorila rakovina štítnej žľazy, nádory obličiek a žalúdka.

BCC: bazocelulárny karcinóm, KS: kaposiho sarkóm, MCC: karcinóm z Merkelových buniek, MM: maligný melanóm, N: denominátor, NMSC: nemelanomová rakovina kože, SCC: skvamózny karcinóm, SIR: štandardizovaný incidenčný pomer, Tx: transplantácia.

* Zahŕňa SCC, KS a MM.

Zo starších štúdií je významná britská štúdia Collett D et al. publikovaná v roku 2010, zahrnuje 37 617 pacientov a určila viac ako 16-násobné riziko NMSC u pacientov po Tx obličky alebo srdca a dvojnásobné riziko ostatných malignít (okrem NMSC) v porovnaní s bežnou populáciou (60).

Vysoké riziko rakoviny kože majú pacienti po Tx v Austrálii, štúdia Ramsay HM et al. z roku 2002 uviedla, že NMSC sa vyskytlo u 51,8 % pacientov po Tx obličiek s kumulatívnou incidenciou 82,1 % po viac ako 20 rokoch od Tx. Táto vysoká incidencia rakoviny kože súvisí pravdepodobne s vysokou celoživotnou expozíciou slnečnému žiareniu oproti nižšej expozícii v iných častiach sveta (61).

Z krajín Strednej Európy bola zistená prevencia rakoviny kože po Tx obličky v Maďarsku iba 2 % (bez Kaposiho sarkómu) s 2,5-násobným rizikom oproti bežnej populácii (62). Podobný výsledok bol zistený aj v Poľsku, kde boli diagnostikované kožné malignity u 1,9 % pacientov (63). V Nemecku ukázala štúdia Wimmer CD et al. rakovinu kože u 5,5 % pacientov po Tx obličiek a riziko NMSC viac ako 50-násobné oproti bežnej populácii (64).

2.3.3 Výskyt kožných nádorov v Českej republike a Slovenskej republike

V problematike rizika kožných nádorov u pacientov po Tx orgánov v ČR boli publikované štyri štúdie, dve z nich sa zaoberali pacientami po Tx obličiek a dve po Tx srdca. Podrobné informácie k týmto štúdiám sú uvedené v Tab. 2.

Obe štúdie zaoberajúce sa pacientami po Tx obličiek sú kohortové, odlišujú sa časovou následnosťou. Štúdia Kalinová L et al. má retrospektívny dizajn, zatiaľ čo štúdia Krásová M. je prospektívna. Kohortové sú aj obe štúdie zaoberajúce sa pacientami po Tx srdca Hošková L et al. a Sečnickova Z.

V prvej štúdii sa vyskytlo vyššie percento malignít (16,7 % vs. 10,8 %) a aj vyššie percento rakovín kože (9,1 % vs. 7,9 %). Štúdia Kalinová L et al. zároveň preukázala, že NMSC predstavovali najčastejšie nádorové ochorenie v sledovanom súbore pacientov po Tx obličiek a tvorili viac ako 80 % všetkých diagnostikovaných nádorových ochorení. Obidve štúdie uviedli vypočítané relatívne riziko NMSC a MM. Štúdia Kalinová L et al. porovnávala riziko pomocou Národného onkologického registra, zatiaľ čo štúdia Krásová M využila index štandardizovanej mortality. V prvom súbore vyšlo riziko NMSC o niečo vyššie (7,39 vs. 6,42), v riziku MM sa významne nelíšia (2,52 vs. 2,59).

Odlíšne výsledky relatívneho rizika a výskytu rakoviny kože v prvej štúdii oproti druhej môžu súvisieť so sledovaním pacientov transplantovaných v rokoch 1984–2009, kedy boli používané iné imunosupresívne režimy oproti rokom 2013–2016 (druhá štúdia) (49,65).

Ďalšie 2 štúdie v ČR sa zaoberajú pacientami po Tx srdca. Obe štúdie sledujú pacientov v Inštitúte klinickej a experimentálnej medicíny v Prahe v rôznom časovom období, výsledky výskytu rakoviny kože majú ale odlišné. V štúdii Hošková L et al. bol zistený výskyt rakoviny kože 5,9 %, zatiaľ čo v štúdii Sečnickova Z. až 11,3 %. Odlíšna je aj distribúcia jednotlivých typov rakoviny kože, v prvej štúdii významne prevažuje BCC, v druhej SCC. Relatívne riziko bolo zisťované iba v štúdii Sečnickova Z. (7,16), pričom sa významne nelíši od rizika uvedeného v českých štúdiách po Tx obličiek (66,67).

Tabuľka 2 Prehľad článkov zaoberajúcich sa transplantáciou orgánov a rizikom rakoviny kože v Českej republike (49,65,66,67)

Štúdia (autor, rok, miesto a čas transplantácie)	Transplan- tovaný orgán	Počet pacientov	Výsledky				Poznámka
			Percento malignít	Percento kožných nádorov	Relatívne riziko NMSC	Relatívne riziko MM	
Kalinova L et al. 2010 Univerzitná nemocnica Olomouc (1984–2009)	obličky	603	16,8 % (N = 101)	9,1 % (N = 55)	7,39	2,52	Retrospektívna kohortová štúdia. Identifikované RF: azatioprín, cyklosporín, vyšší vek.
Krásová M. 2016 Inštitút klinickej a experimentálnej medicíny v Prahe (január 2013– január 2016)	obličky	797	10,8 % (N = 86)	7,9 % (N = 63)	6,42	2,59	Prospektívna kohortová štúdia. Identifikované RF: cyklosporín, indukčná imunosupresia ATG, výskyt kožných nádorov pred Tx.
Hošková L et al. 2008 Inštitút klinickej a experimentálnej medicíny v Prahe (1984–2007)	srdce	623	14,8 % (N = 92)	5,9 % (N = 37)			Rakovina kože predstavovala 40 % všetkých malignít.
Sečníková Z. 2015 Inštitút klinickej a experimentálnej medicíny v Prahe (1993–2011)	srdce	646	19,5 % (N = 126)	11,3 % (N = 73)	7,16	2,25	Retrospektívna kohortová štúdia. Rakovina kože predstavovala 62 % všetkých malignít.

ATG: antitymocytový imunoglobulín, MM: maligný melanóm, N: denominátor, NMSC: nemelanómová rakovina kože, RF: rizikové faktory, Tx: transplantácia.

V SR boli publikované tri štúdie na tému rizika rakoviny kože po Tx, všetky štúdie sa týkali Tx obličky, ich prehľad je uvedený v Tab. 3.

Najnovšia je multicentrická celonárodná štúdia Žilinská Z et al., ktorá zahrnula pacientov transplantovaných vo všetkých transplantáčnych centrách v SR v rokoch 2007–2015. Menšia je štúdia Mečiarová P et al., ktorá sledovala 211 pacientov transplantovaných v Banskej Bystrici v rokoch 2007–2011. V tejto prospektívnej štúdii bol zisťovaný výskyt rakoviny kože klinickým, dermatologickým, prípadne histologickým vyšetrením a dodržiavanie fotoprotektívnych opatrení pomocou dotazníku. Údaje o výskyte rakoviny kože u pacientov transplantovaných v Bratislave v minulom storočí prináša štúdia Ondruš D et al., v ktorej sú popisované deskriptívne vlastnosti skupiny pacientov u ktorých sa objavila malignita.

V štúdii Žilinská Z et al. bola zistená incidencia rakoviny kože 1,7 %, čo tvorilo 28,2 % všetkých malignít. Podobný výsledok dosiahla aj štúdia Ondruš D et al. (1,0 %). Odlišný je výstup zo štúdie z Banskej Bystrice, kde sa rakovina kože vyskytla u 16,0 % pacientov. V žiadnej z týchto štúdií nebolo počítané relatívne riziko rakoviny kože u transplantovaných v porovnaní s bežnou populáciou (68,69,70).

Tabuľka 3 Prehľad článkov zaoberajúcich sa transplantáciou obličiek a rizikom rakoviny kože v Slovenskej republike (68,69,70)

Štúdia (autor, rok, miesto a čas transplantácie)	Počet pacientov	Výsledky		Poznámka
		Percento malignít	Percento kožných nádorov	
Žilinská Z et al. 2017 Univerzitné nemocnice Bratislava, Košice, Martin, Banská Bystrica (január 2007–december 2015)	1 421	6 % (N = 85)	1,7 % (N = 24)	Multicentrická kohortová retrospektívna štúdia. Zistená horšia prognóza pacientov bez indukčnej terapie ($p = 0,0310$).
Mečiarová P et al. 2012 Nefrologicko-transplantacné oddelenie, FNŠP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica (2007–2011)	211		16 % (N = 33) (+ aktinická keratóza u 13 %)	Prospektívna štúdia. Zistená urgentná potreba opakovanej edukácie pacientov o fotoprotektívnych opatreniach.
Ondruš D et al. 1999 Urologická klinika lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave (1972–1999)	620	2,9 % (N = 18)	1,0 % (N = 6)	

N: denominátor.

2.3.4 Rizikové faktory kožných nádorov

Medzi hlavné rizikové faktory rakoviny kože patrí svetlý kožný fototyp, expozícia slnečnému žiareniu, vyšší vek a mužské pohlavie. U pacientov po Tx je rizikový aj vyšší vek v dobe Tx a intenzita a typ IS. Medzi krajiny s vyšším rizikom kožných nádorov patria okrem Austrálie aj vyššie položené oblasti ako Kanada, Škótsko alebo Švédsko (1,71).

Fototyp, expozícia slnečnému žiareniu a kožné nádory

Fitzpatrickov fototyp kože (FST) je nezávislý rizikový faktor pre rozvoj SCC. Riziko SCC stúpa s klesajúcim FST VI (tmavý fototyp) ku FST I (svetlý fototyp). U ľudí s veľmi svetlým fototypom (FST I) môže byť riziko zvýšené až 250-krát. Aj riziko BCC je zvyšované svetlým kožným fototypom (FST I a II) ale aj zvýšenou fotoexpozíciou v detstve. Riziko MM je najvyššie prvé dva roky po Tx a opäť je rizikový svetlý kožný fototyp. V európskej populácii sa ale vyskytuje častejšie MM na miestach, ktoré bývajú vystavené slnečnému žiareniu iba príležitostne (trup, proximálne časti končatín), druhý najčastejší typ MM sa vyskytuje na oblastiach kože, ktoré sú dlhodobo vystavované slnečnému žiareniu, čiže na hlave, krku, distálnych a dorzálnych častiach končatín (3,72).

Aj riziko karcinómu z Merkelových buniek je zvýšené u ľudí so svetlým kožným fototypom a to predovšetkým ak sú vystavení vysokej dávke slnečného žiarenia. Štúdia Clarke CA et al. z roku 2015 potvrdila zvýšenú incidenciu karcinómu z Merkelových buniek u pacientov po Tx pri súčasnej terapii cyklosporínom a azatioprínom a zvýšenej expozícii slnečného žiarenia (73).

Lézie Kaposiho sarkómu nevykazujú priamu predispozíciu so slnečným žiarením. Kaposiho sarkóm vzniká v endotelových bunkách krvných ciev, ktoré nie sú priamo vystavené ultrafialovému žiareniu. Ultrafialové žiarenie ale môže spustiť uvoľňovanie imunitných mediátorov do krvného obehu, z ktorých niektoré môžu inhibovať špecifické imunitné reakcie, takže nie je možné vylúčiť prípadnú reaktiváciu latentnej infekcie spôsobenej ľudským herpetickým vírusom typu 8 (74).

Na zníženie rizika rakoviny kože by mali pacienti po orgánovej Tx používať denne kvalitné opaľovacie krémy s UV faktorom 50 (71). Zároveň je vhodné používať ochranný odev, pokrývku hlavy a slnečné okuliare s UV filtrom a obmedziť pobyt na slnku v čase medzi jedenástou a pätnástou hodinou (3).

Imunosupresia

Niektoré IS majú priamy karcinogénny účinok, jedná sa o cyklosporín a azatioprín (43). Azatioprín vedie k fotosenzitivitie a dochádza k akumulácii jeho metabolitu 6-merkaptopurínu v DNA, kde vedie k tvorbe reaktívnych foriem kyslíka po expozícii ultrafialovému žiareniu. Vplyv azatioprínu na rôzne druhy rakoviny kože u pacientov po Tx v porovnaní s inými imunosupresívnymi režimami sledovala metaanalýza Jiyad Z et al., zistila významne vyššie riziko SCC, vyššie riziko iných typov rakoviny kože nepreukázala (75). Cyklosporín pravdepodobne umožňuje prežitie keratinocytov v podmienkach zvýšeného genotoxického stresu (76). Cyklosporín aj azatioprín uviedla ako rizikový faktor okrem iných aj česká štúdia Kalinova L et al. (65).

Riziko MFM je pravdepodobne nižšie v porovnaní s liečbou azatioprínom (77), u sirolimu je uvádzaný jeho protektívny efekt pri vzniku NMSC. Incidenciu NMSC sirolimus znižuje o 54 %, čo môže čiastočne súvisieť s vysadením cyklosporínu a nie len s antineoplastickou aktivitou sirolimu (78). Signifikantné sníženie rizika NMSC (RR = 0,49, 95% CI: 0,32–0,76, p = 0,001) potvrdila aj metaanalýza Gu YH et al. z roku 2012 (79). Riziko NMSC u jednotlivých imunosupresív je porovnané v Tab. 4.

Tabuľka 4 Riziko NMSC u konkrétnych imunosupresív, prevzaté a preložené zo Stasko T et al. (43)

Imunosupresívum	Riziko NMSC
Systémové kortikosteroidy	+
Azatioprín	++++
Mykofenolát mofetil, kyselina mykofenolová	+++
Cyklosporín	++++
Takrolimus	+++
Sirolimus	+ (v klinických štúdiách znižuje riziko NMSC)
Everolimus	+ (rovnako ako sirolimus)

NMSC: nemelanómová rakovina kože.

O indukčnej IS vo vzťahu k rakovinám kože nebolo publikovaných veľa štúdií. Systematická rešerš Webster AC et al. uvádza nižšie riziko malignít u antagonistov IL-2 (bazilixumab, daklizumab) v porovnaní s ATG (80). Štúdia Molina BD et al. uvádza vyššie riziko SCC a BCC pri indukčnej liečbe muromomabom a zvýšené riziko BCC pri liečbe ATG (81). Indukčnú liečbu ATG uvádza ako rizikový faktor rakoviny kože aj česká štúdia Krásová M (49).

Pri užívaní IS závisí riziko rakoviny kože aj na intenzite a dĺžke užívania, pri užívaní IS po dobu jedného roku narastie kumulatívne riziko SCC o 7 %, po dvadsiatich rokoch užívania až o 82 % (3).

Ostatné rizikové faktory

Medzi ďalšie rizikové faktory patrí vek nad 50 rokov pri Tx a mužské pohlavie (57). Vyšší vek zvyšuje pravdepodobnosť vzniku NMSC a zároveň môže viesť k vzniku kožných malignít v skoršom období po Tx oproti mladšej populácii (43).

Pacienti s pretransplantačnou rakovinou kože majú asi 2 až 3-krát vyššie riziko potransplantačnej malignity (82), aj pacienti s už vyvinutou primárnou kožnou malignitou po Tx majú vysoké riziko sekundárnych malignít (53). Vyššie riziko SCC majú aj pacienti s rodinnou anamnézou tejto choroby. (83). Vplyv jednotlivých transplantovaných orgánov je uvedený vyššie.

História rakoviny v detstve je rizikovým faktorom následnej malignity, predovšetkým BCC. Štúdia Mayer JE et al. uvádza, že pacienti, ktorým bol v detstve diagnostikovaný akýkoľvek typ karcinómu, mali zvýšene riziko (SIR 2,42) ku vzniku MM. Rakovina v detstve sa väčšinou lieči ožarovaním. V súlade s usmerneniami pre detskú onkologickú skupinu Národný onkologický inštitút odporúča, aby dospelí, ktorí prežili rakovinu v detstve liečenou ožarovaním, podstúpili každoročné dermatologické vyšetrenie (84).

Paradoxne sa zdá, že fajčenie je jedným z protektívnych faktorov vzniku MM. Metaanalýza Song F et al. preukázala inverzný vzťah medzi fajčením a vznikom MM u mužov. Riziko vzniku MM bolo nižšie

predovšetkým na miestach vystavených slnečnému žiareniu, preto sa predpokladá možný protektívny vplyv fajčenia na melanocyty, tým že nikotín znižuje zápalovú reakciu indukovanú ultrafialovým žiarením. Druhým možným vysvetlením je, že fajčenie down-reguluje génovú expresiu Notch dráhy, o ktorej sa uvádza, že zvyšuje rast melanómových buniek (85). Metaanalýza Leonardi-Bee J et al. zas preukázala zvýšené riziko SCC u fajčiarov (86).

Okrem IS môžu rakovinu kože spôsobiť aj iné liečivá. Vyššie riziko je spájané s fotosenzitívnymi liečivami, medzi najčastejšie patria niektoré antibiotiká (napríklad tetracyklíny, sulfonamidy, fluorochinolóny), nesteroidné antiflogistiká (napríklad ketoprofén), psychofarmaká (napríklad chlorpromazín, haloperidol), cytostatiká (napríklad metotrexát, cyklofosfamid) a diuretiká (napríklad hydrochlorotiazid, furosemid) (87). Účinok hydrochlorotiazidu bol skúmaný dánskou populačnou štúdiou a bolo zistené takmer štvornásobné riziko SCC a mierne zvýšené riziko BCC, pričom riziko SCC aj BCC sa zvyšuje s kumulatívnou dávkou liečiva (88). Silná asociácia bola nájdená medzi vorikonazolom, antifungálnym liečivom, ktorý často používajú pacienti po Tx pľúc, a vznikom SCC (43). S užívaním inhibítorov BRAF (vemurafenib, dabrafenib) je spájané vyššie riziko SCC a keratoakantómu, predpokladá sa aj vyššie riziko SCC pri užívaní selénu (83). Riziko BCC tiež súvisí s fotosenzitívnymi liečivami, dokladovaná je súvislosť s kľúčovými diuretikami (napríklad furosemid) (89). Riziko MM sa spája predovšetkým s užívaním inhibítorov TNF alfa, zvažuje sa aj účinok sildenafilu na vznik MM, toto riziko ale nie je v súčasnosti dostatočne dokladované (90).

Riziko SCC je zvýšené pri chronických zápalových zmenách kože, ktoré môžu vzniknúť po úraze alebo ako dôsledok niektorých kožných ochorení (napríklad lupus vulgaris). Zvýšené riziko SCC bolo pozorované aj u pacientov, ktorí podstúpili fototerapiu pre iné kožné ochorenia (napríklad psoriázu) (48). Dánska populačná štúdia Jensen AO et al. poukázala na vyššie riziko SCC a BCC u pacientov s diagnostikovanou atopickou dermatitídou (91).

Rôzne druhy rakoviny kože sa spájajú aj s výskytom niektorých vírusových ochorení. Pacienti s HIV majú vyššie riziko MM (92), ľudský papilomavírus môže byť spojený s vznikom SCC. Ľudský herpes vírus typu 8 sa zistil u viac ako 95 % všetkých lézií Kaposiho sarkómu, čo naznačuje, že vírus môže pôsobiť ako priamy karcinogén (93). Ako špecifický marker karcinómu z Merkelových buniek môže byť použitý ľudský polyomavirus MCPyV (94). Z iných ochorení je pozorované zvýšené riziko MM u pacientov s Parkinsonovou chorobou (90) a dvojnásobné riziko karcinómu kože u polycystózy obličiek a cholestázy pečene (1).

2.4 Riziko lymfoproliferatívnych ochorení u pacientov po orgánovej transplantácii

2.4.1 Lymfoproliferatívne ochorenia po transplantácii

PTLD patria medzi závažné a potenciálne fatálne komplikácie po Tx. Vyznačujú sa proliferáciou B lymfocytov a častá je replikácia vírusu Ebsteina a Barrovej (EBV). Väčšina ľudí je infikovaných týmto vírusom počas mladosti, vďaka funkčnému imunitnému systému sa infekcia neprejaví. V prípade Tx a užívania IS môže vírus spôsobiť nekontrolovaný rast B lymfocytov a tvorbu benigných alebo maligných nádorov. EBV môže byť aktivovaný po Tx, môže byť prenesený od darcu orgánu alebo môže dôjsť k prvotnej nákaze v dobe po Tx (95).

Na základe Svetovej zdravotníckej organizácie sa delia PTLD do štyroch skupín: včasné lézie, polymorfné PLTD, monomorfné PLTD a ostatné typy, ktoré tvoria predovšetkým Hodgkinove lymfómy (HL). Polymorfné PLTD zahŕňajú polyklonálne alebo monoklonálne lymfoidné infiltráty, ktoré vykazujú malignitu, ale na rozdiel od monomorfných PLTD nespĺňajú kritéria pre jeden z T alebo B lymfómov (95).

Prejavy PLTD sú väčšinou nešpecifické, jedná sa o pokles hmotnosti, teploty, nočné potenie, únava, prípadne sa objavujú špecifickejšie symptómy gastrointestinálneho traktu, infekcie dýchacích ciest alebo bolesti hlavy, krče. U transplantovaných môže dôjsť k infiltrácii štepu a k jeho dysfunkcii. PTLD sa väčšinou neprejavujú zväčšením uzlín, čím sa odlišujú od lymfoproliferatívnych chorôb u bežnej populácie (1,95,96).

2.4.2 Výskyt lymfoproliferatívnych ochorení vo svete

Výskyt PTLD, ako druhá najčastejšia malignita u transplantovaných, je zdokumentovaný vo veľkom množstve štúdií. Významná je metaanalýza sledujúca riziko PTLD v rôznych častiach sveta a veľké celonárodné štúdie. Celonárodné štúdie boli vyhľadávané v databáze PubMed pomocou kľúčových slov uvedených v kapitole 2.1., vyhľadávané boli celonárodné štúdie publikované od roku 2013, ktorých hlavná téma bola lymfoproliferatívne ochorenia po Tx. K 28. 6. 2019 bolo nájdených 8 štúdií, ktoré vyhovovali stanoveným kritériam. Podrobné informácie o dohľadaných štúdiách sú uvedené v Tab. 5.

Riziko PTLD uvádza už spomínaná metaanalýza Wang Y et al. osobitne pre HL a non-Hodgkinove lymfómy (NHL). Riziko pre NHL je vyššie a je viac ako 10-násobné v porovnaní s bežnou populáciou (SIR 10,66, 95% CI: 8,54–13,31, $p < 0,001$), u HL je takmer 5-násobné (SIR 4,90, 95% CI: 3,09–7,78, $p < 0,001$). Na rozdiel od rakoviny kože riziko NHL bolo vyššie vo východných krajinách v porovnaní so západnými (15,79 vs. 9,77) a vyššie bolo aj v štúdiách po roku 2010 (51).

Tabuľka 5 Prehľad celonárodných štúdií publikovaných od roku 2013 (97,98,99,100,101,102,103,104)

Štúdia, rok	Krajina Roky Tx	Transplantované orgány	Počet pacientov	Počet PTLD	Výsledky (PTLD)		
					Incidenca na 1 000 osoborokov	Kumulatívna incidencia	Iné
Govantes MA et al. 2013	Španielsko (Andalúzia) 1990–2009	obličky	5 577	60	1,471	1 rok 0,2 % 15 r 2,7 % 5 r 0,5 % 20 r 2,9 % 10 r 1,6 %	
Clarke CA et al. 2013	USA 1987–2008	obličky, pečeň, srdce, pľúca, pankreas a iné	165 734 (178 785 Tx)	1617 NHL 48 HL	NHL 2,044 HL 0,105		SIR (NHL) = 6,2 SIR (HL) = 3,6
Kinch A et al. 2014	Švédsko 1980–2006	obličky, pečeň, srdce, pľúca, pankreas	10 010	135	1,590		
Maksten EF et al. 2016	Dánsko (západná časť) 1990–2011	obličky	1 906 (2175 Tx)	70	5,400	5 r 1,4 % 10 r 2,2 %	absolútna incidenca 3,2 %
O'Regan JA et al. 2017	Írsko 1991–2010	obličky	1 996	31		2 roky 0,16 % 10 r 1,76 % 3 roky 0,21 % 15 r 3,07 % 5 r 0,21 %	
Steiner R et al. 2018	Švajčiarsko 1986–2008 2008–2014 (2 kohorty)	obličky, pečeň, srdce, pľúca, tenké črevo, pankreas	8 708 2 942	62 17		1 rok 0,22 % 5 r 0,96 % (z 2. kohorty)	
Francis A et al. 2018	Austrália, Nový Zéland 1963–2015	obličky	23 477	505	1,500	25 r dospelí 3,3 % 25 r deti 3,6 %	absolútna incidenca 2,2 % SIR (dospelí) = 8,4 SIR (deti) = 29,5
Ready E et al. 2018	Kanada (Britská Kolumbia) 1996–2012	obličky	2 217	37			absolútna incidenca 1,7 %

HL: Hodgkinove lymfómy, NHL: non-Hodgkinove lymfómy, PTLD: potransplantačné lymfoproliferatívne ochorenia, r: rokov, SIR: štandardizovaný incidenčný pomer, Tx: transplantácia.

V uvedených národných kohortových štúdiách sa incidencia na 1 000 osoborokov pohybuje okolo 1,5 (97,98,99), vyššiu incidencia udáva dánska štúdia Maksten EF et al. z roku 2016 a to 5,4. Tento fakt zdôvodňuje dôslednou identifikáciou včasných lézií PTLD, ktoré sú často nedostatočne registrované v databázach malignít (100). Americká štúdia Clarke CA et al. z roku 2013 uvádza incidencia oddelene pre HL a NHL, častejšie sa vyskytujú NHL s incidenciou približne 2 na 1 000 osoborokov a rizikom približne šesťnásobným oproti bežnej populácii (101).

Celkové riziko PTLD uvádza austrálska štúdia Francis A et al. z roku 2018, u dospelých je viac ako osemnásobné v porovnaní s bežnou populáciou, u detí takmer 30-násobné. Vyššiu incidencia u detí uvádza aj dánska štúdia Maksten EF et al. (15 na 1 000 osoborokov). Obe štúdie uviedli, že u detí sa PTLD objavilo častejšie v prvom roku po Tx oproti dospelým (99,100). Vyššie riziko u detí je pravdepodobne spôsobené tým, že väčšie percento detí je séronegatívnych na EBV pred Tx, pretože ešte neboli tomuto vírusu exponované. U pediatrických pacientov je preto veľmi dôležitá prevencia, a to vo forme zisťovania EBV protilátok v krvi pred Tx a prípadne ďalšie sledovanie rizikových pacientov (95,96).

U dospelých pacientov je typická vyššia incidencia PTLD prvý rok po Tx a následné sa zvyšuje až po 5–10 rokoch po Tx (99,100). Po piatich rokoch je kumulatívna incidencia približne 1 % (100,102), po desiatich rokoch asi 2 % (97,100,103) a po pätnástich rokoch sa pohybuje okolo 3 % (97,103). Zvyšujúca sa incidencia po desiatich rokoch môže byť spôsobená aj menej intenzívnym monitoringom PTLD po dlhšej dobe po Tx ale aj akumuláciou IS (100).

Írska štúdia O'Regan JA et al. z roku 2017 nezaznamenala žiaden prípad PTLD prvý rok po Tx, čo pravdepodobne súvisí s vysokou expozíciou EBV pred Tx a nízkym imunologickým rizikom pacientov v tejto štúdií (103). Švédska štúdia Kinch A et al. z roku 2014 zároveň preukázala, že EBV pozitívne lymfómy sa objavujú skôr po Tx oproti EBV negatívnym (medián 2,1 verus 6,7 rokov ($p < 0,001$)) (98). Medián diagnózy PTLD sa v uvedených štúdiách líšil v rozmedzí od 4 do 8 rokov (97,98,103,104). Nadpolovičnú väčšinu PLTD tvorili monomorfne PLTD a najčastejší subtyp bol difúzny veľkobunečný B lymfóm (98,100,101,102,103,104).

Americká štúdia Clarke CA et al. porovnala riziko PTLD u pacientov s transplantovanými rôznymi orgánmi. Najnižšie riziko NHL bolo pozorované u pacientov po Tx obličiek (5-násobné), nasledovala pečeň (6,4-násobné), srdce a pľúca (7,7-násobné) a najvyššie riziko bolo nájdené u pacientov po Tx pankreasu (14,4-násobné) a ostatných orgánov, prípadne mnohopočetných Tx (10,1-násobné) (101). K rovnakému poradiu v rámci rizika HL a NHL po Tx rôznych orgánov dospeli aj iné štúdie zaoberajúce sa malignitami po Tx (52,56).

Z východných štúdií bola publikovaná štúdia v Južnej Kórei Heo J et al., kde bolo určené riziko NHL ako 28-násobné a riziko myelómu ako 24-násobné (58). V Taiwane v štúdií Tsai HI et al. bolo určené riziko HL približne 7-násobné (56). Naproti tomu štúdia Mendizabal M et al. z Južnej Ameriky zistila absolútnu incidencia PTLD 1,7 % u pacientov po Tx pečene, čo sa významne nelíši od európskych štúdií (105). Mierne vyššiu incidencia PTLD uvádza unicentrická štúdia Morton M et al. z Veľkej Británie 2,6 na 1 000 osoborokov (106) a francúzska štúdia Caillard S et al. 2,179 na 1 000 osoborokov (107).

Z okolitých krajín bola zistená v maďarskej štúdií Végso G et al. absolútna incidencia NHL po Tx obličky 0,39 %, riziko bolo určené ako iba 1,32-krát vyššie ako u bežnej populácie. Rozdielna bola aj doba výskytu NHL, ako priemer je uvedených 10 rokov po Tx, prvý rok sa neprejavil ani jeden NHL (62). V nemeckej štúdií Wimmer CD et al. bolo určené riziko PLTD ako 8,5-násobné (64), v Rakúsku v štúdií Kern B et al. bola zistená celková kumulatívna incidencia PTLD 1,03 % po Tx rôznych orgánov, po Tx obličiek bola incidencia iba 0,81 % (108).

2.4.3 Výskyt lymfoproliferatívnych ochorení v Českej republike a Slovenskej republike

V ČR aj SR boli na tému PTLD publikované hlavne kazuistiky, z obzervačných analytických štúdií sa jedná o štúdie, ktoré sledovali predovšetkým riziko rakoviny kože a zároveň zahrnuli aj zvyšné malignity v rámci ktorých aj PTLD. Podrobné informácie o obzervačných analytických štúdiách sú uvedené v Tab. 6.

Tabuľka 6 Obzervačné analytické štúdie v Českej a Slovenskej republike na tému PTLD (49,66,67,68,70)

Štúdia (autori, rok vydania, miesto a čas transplantácie)	Transplantovaný orgán	Počet sledovaných pacientov	Počet pacientov s PTLD	Absolútna incidencia PTLD
Krásová M 2016 Inštitút klinickej a experimentálnej medicíny v Prahe (január 2013–január 2016)	Obličky	797	1	0,1 %
Hošková L et al. 2008 Inštitút klinickej a experimentálnej medicíny v Prahe (1984–2007)	Srdce	623	8	1,3 % (9 % malignít)
Sečníková Z 2015 Inštitút klinickej a experimentálnej medicíny v Prahe (1993–2011)	Srdce	646	13	2,0 %
Žilinská Z et al. 2017 Univerzitné nemocnice Bratislava, Košice, Martin, Banská Bystrica (január 2007–december 2015)	Obličky	1 421	2	0,1 % (2,4 % malignít)
Ondruš D et al. 1999 Urologická klinika lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave (1972–1999)	Obličky	620	1	0,2 %

PTLD: potransplantačné lymfoproliferatívne ochorenia.

Z deskriptívnych štúdií boli dohľadateľné 2 kazuistiky v ČR (109,110) a jedna kazustika v SR (111), ktorá sa zaoberala pacientom s PTLD typu mnohopočetného myelómu. Kazuistiky popísali diagnózu ochorenia, vývoj, liečbu a prípadnú prognózu. V ČR bol publikovaný aj súhrn kazuistík, ktorý zahŕňal 7 pacientov, u ktorých sa objavili PTLD – u 4 monomorfného a u 3 polymorfného typu. Prítomnosť EBV bol imunohistologicky zistený iba u 3 pacientov (112).

Z uvedených observačných štúdií vidíme vyššie riziko PTLD u pacientov po Tx srdca (1,3–2 %) oproti Tx obličiek (0,1–0,2 %). Najvyššie riziko udáva štúdia Sečníkova Z, ktorá tento fakt odôvodňuje dlhšou dobou sledovania oproti štúdiu Hošková L et al. Zároveň dokumentuje kratší medián diagnózy PTLD (3 roky) oproti diagnóze rakoviny kože (5–10,5 roka v závislosti od typu malignity kože). Nižší je aj medián doby prežitia oproti NMSC (3 roky vs. 8–9 rokov). V žiadnej štúdiu nebolo počítané riziko PTLD, ako dôvod udáva štúdia Sečníkova Z. nedostupné údaje o kontrolnej skupine z Národného onkologického registra (49,66,67,68,70).

2.4.4 Rizikové faktory lymfoproliferatívnych ochorení

Vírus Ebsteina a Barrovej a cytomegalovírus

Najčastejšie uvádzaný rizikový faktor pre PTLD je EBV sérostatus pacienta. S EBV infekciou je spájané veľké percento PTLD, švédska štúdia Kinch A et al. uviedla nadpolovičnú väčšinu EBV pozitívnych lymfómov (98), výsledky iných štúdií sa pohybujú až do 90 % PTLD spojených s EBV a metaanalýza Khedmat H et al. potvrdila asociáciu EBV s včasnými léziami PTLD (113). Séronegatívny pacienti na EBV pred Tx majú vyššie riziko PTLD (100), austrálska štúdia Francis A et al. uvádza viac ako trojnásobné zvýšenie rizika u týchto pacientov, zvýšené bolo predovšetkým prvé 4 roky po Tx (99).

Štúdia Walker RC et al. z roku 1995 uvádza ako rizikový aj CMV sérostatus pacienta (114), novšia štúdia Opelz G et al. ale nepreukázala CMV sérostatus ako samostatný rizikový faktor pre vznik NHL. Táto štúdia zistila, že u pacientov, ktorí boli prvý rok po Tx hospitalizovaní kvôli CMV infekcii, bola v nasledujúcich piatich rokoch signifikantne vyššia miera lymfómov (115).

Imunosupresia

Vrodená aj získaná imunodeficiencia je spojená so zvýšeným rizikom NHL. Získané imunodeficiencie zahŕňajú HIV a IS (116).

Zo základného režimu IS sú za rizikové považované CNI. Riziko PTLD je vyššie pravdepodobne preto, že narušujú apoptózu B lymfocytov infikovaných EBV (1). Štúdia Sampaio MS et al. sledovala rôzne imunosupresívne režimy a zistila vyššie riziko PTLD u EBV negatívnych pacientov liečených kombináciou inhibítorov mTOR a takrolimu (117). Americká štúdia Caillard S et al. zistila, že pacienti bez indukčnej liečby, ktorí boli liečení takrolimom, mali vyššie riziko PTLD oproti pacientom liečených cyklosporínom a liečba pomocou azatioprínu a MFM bola spojená s nižším rizikom PTLD (118). Dánska štúdia Maksten EF et al. zas zistila vyššiu asociáciu včasných lézií pri liečbe takrolimom a liečba s cyklosporínom bola spojená s neskôr sa objavujúcimi PTLD (100). Na základe týchto zistení sa

odporúča pri diagnóze PTLD znížiť alebo prerušiť liečbu CNI alebo MFM a mierne zvýšiť dávku prednizónu, aby nedošlo k rejekcii transplantovaného orgánu (1).

Austrálska štúdia Francis A et al. preukázala približne dvojnásobné riziko PTLD pri liečbe indukčnou IS (bez monoklonálnych anti-CD25 protilátok) (99). Liečba pomocou IL-2 protilátok znižuje mortalitu pacientov a nie je spájaná s vyšším rizikom PTLD (119). Riziko PTLD je spájané predovšetkým s ATG a muromonabom (118). Štúdie skúmajúce riziko ATG na vznik lymfómov sú ale často protichodné, čo môže súvisieť s nižšou dávkou ATG používanou v súčasnosti (celková dávka 14 mg/kg používaná v minulosti bola znížená na 6 mg/kg v súčasnosti). Systematická rešerš Marks WH et al. sledovala 2 246 pacientov po Tx obličky alebo srdca, ktorým bola podaná indukčná IS ATG a preukázala, že kumulatívna incidencia PTLD po piatich rokoch bola iba 0,98 %. Zároveň uvádza, že riziko PTLD je pravdepodobne skôr spôsobené nedostatočnou antivírusovou profylaxiou ako liečbou ATG. Vo všeobecnosti sa dá povedať, že súčasné dávky ATG používané s modernými imunosupresívnymi režimami pravdepodobne nezvyšujú riziko PTLD, ale je vhodné používať najnižšiu účinnú dávku ATG predovšetkým u EBV negatívnych pacientov alebo iných rizikových skupín pacientov (120,121).

Muromonab zvyšuje incidenciu PTLD v závislosti na dĺžke liečby a použitej dávke, významne vyššie riziko bolo pozorované pri kumulatívnej dávke nad 75 mg. Mechanizmus zvýšeného rizika PTLD môže byť založený na indukcii IL-6 a IL-10, ktoré majú úlohu pri EBV-indukovanej transformácii a raste B buniek, ale zvýšené riziko PTLD môže byť aj dôsledok významnej deplécie T buniek vyvolanej týmto liečivom (122,123).

Ostatné rizikové faktory

Americká štúdia Caillard S et al. preukázala vyššie riziko PTLD u pacientov s pretransplantačnou malignitou a s menšou zhodou HLA-antigénov. Uvádza, že menšia zhoda HLA-antigénov a akútne rejekcie sú rizikové, pretože vyžadujú vyššiu dávku IS a títo pacienti sú častejšie liečení indukčnou IS. Aj po úprave IS, ale riziko PTLD zostáva vyššie, čo svedčí o možnom inom mechanizme zvyšovania rizika lymfómov, napríklad zosilnená latentná vírusová reaktivácia pri zvýšenej aloreaktivite (118). Vyššie riziko nesúlady HLA-antigénov potvrdila aj francúzska štúdia Caillard S et al., ktorá zistila vyššie riziko PTLD u pacientov s 5 alebo 6 HLA nezhodami (107).

Austrálska štúdia Francis A et al. preukázala viac ako trojnásobné riziko PTLD u pacientov s diabetom mellitom, pričom toto riziko sa prejavilo po 4 rokoch po Tx (99). Asociáciu medzi diabetom a NHL preukázali aj dve metaanalýzy z roku 2008 a 2012 (124,125).

Z hľadiska veku sú okrem už spomínaných detí riziková aj starší ľudia, vyššie riziko bolo preukázané už pri veku 47–60 rokov, viac ako dvojnásobne riziko bolo pozorované u pacientov nad 60 rokov (107). Pohlavie pacientov po Tx pravdepodobne neovplyvňuje vznik PTLD (97,107,126). Vyššie riziko bolo pozorované u pacientov kaukazskej rasy. Štúdia Smith JM et al. udáva takmer dvojnásobné riziko pacientov kaukazskej rasy v porovnaní s Afroameričanmi, čo pravdepodobne súvisí s vyššou prevalenciou EBV protilátok u Afroameričanov (126). Ďalšie rizikové faktory ako konkrétny transplantovaný orgán a doba po Tx sú uvedené vyššie.

3 Praktická časť

3.1 Metodika

3.1.1 Usporiadanie štúdie a sledovaná populácia

Ako súčasť diplomovej práce bola uskutočnená retrospektívna longitudinálna štúdia vo Fakultnej nemocnici Hradca Králové (FNHK). Práca bola súčasťou rozsiahlejšej štúdie (spolu so štúdiou zaoberajúcou sa adherenciou k liečbe u pacientov po Tx obličiek a štúdiou zameranou na fotoprotekciu).

Dáta boli nazbierané v období od 15. 4. 2019 do 31. 12. 2019. V štúdii boli zahrnutí pacienti po Tx obličky, ktorí boli zaevidovaní v transplantáčnej poradni v Hradci Králové, mali vedení zdravotný záznam v nemocničnom informačnom systéme (NIS) a splnili nasledujúce kritériá.

Vstupné kritériá:

- Vek ≥ 18 rokov.
- Pacienti transplantovaní do 24. 4. 2019.

Štúdia bola schválená Etickou komisiou FNHK.

3.1.2 Forma zberu dát

Dáta pochádzajú zo zdravotnej dokumentácie, ktoré boli doplnené o dáta z dotazníkového šetrenia.

Zber dát zo zdravotníckej dokumentácie

Zbierané boli nasledujúce parametre:

- Demografické charakteristiky (napríklad vek, pohlavie).
- Rodinná anamnéza – do úvahy bola braná najbližšia pokrvná rodina (rodičia, súrodenci a deti). Sledované boli ochorenia obličiek, malignity a KVO vyskytujúce sa v rodine transplantovaného pacienta. Pokiaľ sa ani jedno z týchto ochorení v rodinnej anamnéze nenachádzalo, rodinná anamnéza bola považovaná za negatívnu.
- Údaje o Tx, prípadných rejekciách, dialýze a príčine zlyhania obličiek.
- Údaje o IS ihneď po Tx, IS v dobe zberu dát a ďalšie užívané liečivá – hydrochlorotiazid, vorikonazol a celkový počet užívaných liečiv. Do celkového počtu liečiv boli zarátané všetky liečivé prípravky (voľnopredajné aj na recept), v prípade užívania rovnakého liečivého prípravku v rôznych silách bola počítaná každá sila osobitne.
- Vybrané laboratórne vyšetrenia (renálne funkcie). Renálne funkcie transplantátu boli určované na základe glomerulárnej filtrácie vypočítanej metódou Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). U každého pacienta bola určená priemerná glomerulárna filtrácia na základe posledných šiestich meraní glomerulárnych filtrácií vo FNHK uvedených v zdravotnej

dokumentácii v dobe zberu dát (jednotlivé merania glomerulárnych filtrácií boli z obdobia od 24. 1. 2017 do 15. 8. 2019 v závislosti od frekvencie návštev transplantačnej poradne).

- Údaje o nádoroch pred Tx a po Tx (so zameraním na kožné nádory a PTLD).
- Ďalšie klinické údaje (napríklad nenádorové kožné ochorenia).

Z nazbieraných údajov boli dopočítané ďalšie parametre, napríklad dĺžka doby od Tx z dátumu Tx, vek z dátumu narodenia. Dopočítané údaje boli uvádzané k 1. 6. 2019.

Dotazníkové šetrenie

Pacienti boli oslovení zdravotnou sestrou v deň plánovanej návštevy transplantačnej poradne. V prípade súhlasu s vyplnením dotazníku a vyhovujúcemu zdravotnému stavu, podpísali pacienti informovaný súhlas a samostatne vyplnili dotazníkový arch. Pokiaľ pacient vyplniť dotazník odmietol alebo to nebolo fyzicky možné (napríklad zo zdravotných dôvodov, jazyková bariéra, pacient nebol prítomný v transplantačnej poradni v dobe zberu dát), sestra zaznamenala dôvod nevyplnenia dotazníku.

Keďže dotazník bol predkladaný ako súčasť rozsiahlej štúdie, dotazníkový arch obsahoval okrem otázok ohľadom sociálnych charakteristík aj otázky týkajúce sa adhérencie k IS, postoje pacienta k liečbe a špecifické otázky na fotoprotekciu, expozíciu slnečnému žiareniu a fototyp pacienta.

3.1.3 Hodnotenie

Každý pacient bol pri vstupe do štúdie označený unikátnym alfanumerickým kódom, z dôvodu zachovania anonymity a spárovania údajov z dotazníkového archu a zdravotníckej dokumentácie. Dáta zo zdravotníckej dokumentácie boli prevedené do programu Microsoft Forms a výsledky dotazníkov boli spracované a následne prevedené do Microsoft Excel. Z dotazníkových archov boli v tejto diplomovej práci vyhodnotené údaje týkajúce sa pracovného statusu a najvyššieho dosiahnutého vzdelania.

Počítané boli základné epidemiologické údaje o výskyte potransplantačných kožných nádorov a PTLD v sledovanej populácii – prevalencia, incidencia a incidence rate.

Prevalencia určuje mieru frekvencie ochorenia v populácii špecifikovanej miestom a časom. V tejto štúdii sa jedná o populáciu pacientov zaregistrovaných v transplantačnej poradni a je počítaná k 1. 6. 2019. Počíta sa ako podiel všetkých existujúcich ochorení v určitom k určitému dátumu a všetkých osôb v riziku (127).

Incidencia vyjadruje výskyt určitého javu na daný počet ľudí v určitom čase (127). V štúdii bola počítaná incidencia za rok 2018.

Incidence rate vyjadruje počet nových prípadov v stále sa meniacej populácii, je to vhodný štatistický parameter pre štúdie, do ktorých sú osoby zaraďované postupne (v tejto štúdii postupne transplantovaní pacienti). Incidence rate sa vyjadruje ako počet nových prípadov za dobu sledovania delený celkovým osobočasom (127). Pri výpočte incidence rate u potransplantačných kožných nádorov

bol najprv vypočítaný počet rokov strávených v štúdiu pre každého pacienta, ktorý začínal dátumom poslednej Tx a končil diagnózou prvého potransplantačného kožného nádoru alebo dátumom 1. 6. 2019, v závislosti od toho, čo nastalo skôr. Celkový osobočas bol následne spočítaný ako súčet počtu rokov všetkých pacientov, ktoré strávili v štúdiu. Osobočas pri výpočte incidence rate pre PTLD bol taktiež vypočítaný od dátumu poslednej Tx až po diagnózu PTLD alebo dátum 1. 6. 2019, ak nebolo do tohto dátumu PTLD pacientom diagnostikované.

Analyzované boli vybrané rizikové faktory vzniku kožných nádorov – vek, pohlavie, IS, dĺžka doby po Tx, užívanie vybraných liečiv (hydrochlorotiazid, vorikonazol), nenádorové kožné ochorenia v anamnéze. Rizikové faktory kožných nádorov, ktoré súvisia s fotoprotekciou (napríklad kožný fototyp, expozícia slnečnému žiareniu) boli sledované v diplomovej práci Hajšelová Z. Fajčenie ako rizikový faktor SCC nebol v štúdiu sledovaný z dôvodu nedostupnosti informácií o fajčení v zdravotnej dokumentácii pacientov po Tx.

Dáta boli spracované pomocou deskriptívnej štatistiky a „time to event analysis“ (survival analysis, analýza udalostí) (128), ktorá zahŕňa súbor metód na analýzu času do vzniku presne definovaného koncového bodu. Použitá bola Cox regresná analýza, ktorá umožňuje zahrnúť a vyhodnotiť účinok viacerých premenných a Kaplan Meierova analýza, ktorá sa často používa pre grafické spracovanie odhadovaného prežitia, prípadne výskytu určeného koncového bodu (129). Štatistická analýza dát prebehla pomocou programu Wolfram Mathematica 12.0. Táto časť analýzy bola prevedená v spolupráci so štatistikom.

3.2 Výsledky

V transplantačnej poradni v Hradci Králové bolo počas doby zberu dát zapísaných 410 pacientov transplantovaných do 24. 4. 2019. Všetci pacienti zo zoznamu transplantačnej poradne mali viac ako 18 rokov. Dáta zo zdravotnej dokumentácie boli čerpané od všetkých účastníkov štúdie, dotazníkový arch vyplnilo 361 pacientov, čiže 88 % účastníkov štúdie. Najčastejší dôvod nevyplnenia dotazníku bol, že pacient dotazník vyplniť nechcel (24 účastníkov), 17 pacientov nebolo schopných vyplniť dotazník samostatne kvôli zdravotným dôvodom, zvyšných 8 pacientov dotazník nevyplnilo z iných dôvodov.

3.2.1 Základné charakteristiky

Štúdie sa zúčastnilo 264 (64,4 %) mužov a 146 (35,6 %) žien. Medián veku bol približne 60 rokov, zatiaľ čo medián veku v dobe Tx bol 50,9 rokov. Podrobné údaje o vekovom rozložení sú uvedené v Tab. 7.

Tabuľka 7 Vekové rozloženie transplantovaných pacientov (N = 410)

Vek	Počet rokov*
Priemer	57,0
SD	12,2
Medián	60
Minimum	24
Maximum	79

N: denominátor (100 %), SD: smerodajná odchýlka.

** Vek jednotlivých pacientov je zaokrúhlený na celé roky, vek je vypočítaný k 1. 6. 2019.*

3.2.2 Sociálna a rodinná anamnéza

Sociálna anamnéza

Vybrané sociálne charakteristiky (vzdelanie a pracovný status) boli zisťované z dotazníkového archu, takže boli zisťované iba u pacientov, ktorí vyplnili dotazník (88,0 %). Väčšina pacientov po Tx mala dosiahnuté stredné vzdelanie (s maturitou alebo s výučným listom). Nižšie aj vyššie (vyššie odborné alebo vysokoškolské) vzdelanie malo približne 11 % zo všetkých subjektov. Dvaja pacienti údaj o vzdelaní v dotazníku neuviedli.

Tretina pacientov po Tx pracovala, tretina odoberala invalidný dôchodok a tretina starobný dôchodok. Podrobné informácie o sociálnych charakteristikách sú uvedené v Tab. 8 a Tab. 9.

Tabuľka 8 Najvyššie dosiahnuté vzdelanie u transplantovaných pacientov (N = 410)

Najvyššie dosiahnuté vzdelanie	Absolútna početnosť	Relatívna početnosť
Základné	45	11,0 %
Stredné	266	64,9 %
Vyššie odborné	14	3,4 %
Vysokoškolské	34	8,3 %
Nie je info	51	12,4 %

N: denominátor (100 %).

Tabuľka 9 Pracovný status u transplantovaných pacientov (N = 410)

Pracovný status	Absolútna početnosť	Relatívna početnosť*
Pracujúci	132	32,2 %
Starobný dôchodok	142	34,6 %
Invalidný dôchodok	146	35,6 %
Študent	1	0,2 %
Rodičovská dovolenka	2	0,5 %
Nezamestnaní	3	0,7 %
Nie je info	49	12,0 %

N: denominátor (100 %).

** Súčet relatívnej početnosti prevyšuje 100 %, pretože respondenti mali možnosť zvoliť viac odpovedí.*

Rodinná anamnéza

KVO sa vyskytli v rodinnej anamnéze u tretiny pacientov, malignity a ochorenia obličiek približne u jednej štvrtiny pacientov. U časti pacientov sa vyskytli kombinácie dvoch ochorení v rodinnej anamnéze, 16 pacientov malo rodinnú anamnézu pozitívnu z pohľadu všetkých troch kritérií. U 105 pacientov bola rodinná anamnéza negatívna z pohľadu všetkých troch skupín ochorení a u 46 pacientov nebola informácia o rodinnej anamnéze v zdravotnej dokumentácii dohľadateľná. Podrobné informácie sú uvedené v Tab. 10.

Tabuľka 10 Rodinná anamnéza u pacientov po transplantácii (N = 410)

	Absolútny početnosť	Relatívny početnosť*
Ochorenia obličiek v RA	113	27,6 %
Malignity v RA	108	26,3 %
Kardiovaskulárne ochorenia v RA	139	33,9 %

N: denominátor (100 %), RA: rodinná anamnéza.

** Súčet relatívnej početnosti nie je rovný 100 %, pretože pacienti mohli mať viac ako jedno ochorenie v RA alebo mohli mať negatívnu RA.*

3.2.3 Transplantácia obličky

Priemerná doba od Tx bola 8 rokov s rozpätím od 0,1 roku po 34 rokov (uvedené v Tab. 11). Až u 40 % pacientov bola dôvodom Tx chronická glomerulonefritída, ktorá zahŕňa ochorenia ako imunoglobulín A nefropatia, fokálne-segmentárna glomeruloskeróza alebo chronická mesangioproliferatívna glomerulonefritída. Druhým najčastejším dôvodom Tx bola polycystóza obličiek a tretia bola chronická tubulointerstiálna nefritída.

Tabuľka 11 Doba od poslednej transplantácie (N = 410)

Doba od transplantácie	Počet rokov*
Priemer	8,2
SD	6,2
Medián	6,7
Minimum	0,1
Maximum	34,8

N: denominátor (100 %).

** Doba od poslednej transplantácie je uvedená k 1. 6. 2019.*

Väčšina pacientov dostala transplantovanú obličku od kadaverózných darcov, obličku od živých príbuzných (pokrvných) dostali iba 4 % pacientov, od pokrvne nepríbuzných živých darcov (napríklad manžel/manželka) dostalo obličku 1,5 % subjektov.

U troch štvrtín pacientov nastúpila funkcia štepu ihneď po Tx, u 7 % bol nástup oneskorený a u 11 % pacientov skomplikovala nástup funkcie štepu rejekcia v období 1 mesiaca po Tx. Z 24 pacientov, ktorým bola transplantovaná oblička od živých darcov, nastúpila funkcia štepu ihneď u 21 pacientov (87,5 % vs. 74,9 % u kadaveróznym Tx), čo naznačuje rýchlejšiu a nekomplikovanejšiu funkciu štepu oproti kadaveróznym Tx. V pomere počtu pacientov s akoukoľvek rejekciou počas života sa ale pacienti s Tx od živého darca nelíšili od kadaveróznym Tx, v oboch skupinách nastala rejekcia približne u 40 % pacientov.

U väčšiny pacientov sa jednalo o prvú Tx, 45 pacientov dostalo druhú obličku a dvaja tretiu. Najčastejším dôvodom zlyhania predchádzajúceho transplantátu bola rejekcia (u sedemástich pacientov chronická, u dvoch akútne, jeden pacient mal aj chronickú aj akútnu rejekciu, u zvyšných štyroch pacientov bližšie neurčená). Podrobné informácie sú uvedené v Tab. 12.

Tabuľka 12 Charakteristiky týkajúce sa transplantácií

Charakteristika	Absolútna početnosť	Relatívna početnosť
Dôvod zlyhania obličiek (N = 410)		
Alportov syndróm	10	2,4 %
Diabetická nefropatia	33	8,1 %
Chronická glomerulonefritída	164	40,0 %
Z toho IgA nefropatia	59	14,4 %
Z toho FS glomeruloskleróza	10	2,4 %
Chronická tubulointersticiálna nefritída	62	15,1 %
Z toho chronická pyelonefritída	11	2,7 %
Z toho refluxová nefropatia	11	2,7 %
Polycystóza obličiek	71	17,3 %
Iné ochorenia / nejasná etiológia / nie je v NIS	70	17,1 %
Typ darcu obličky (N = 410)		
Kadaverózný darca	386	94,1 %
Žijúci – nepríbuzný	6	1,5 %
Žijúci- rodinný príbuzný	18	4,4 %
Nástup funkcie štepu (N = 410)		
Ihneď	310	75,6 %
Oneskorený	30	7,3 %
Rejekcia*	46	11,2 %
Suspektná rejekcia*	4	1,0 %
Akútna tubulárna nekróza*	17	4,2 %
Iný problém krátko po transplantácii	3	0,7 %
Rejekcia kedykoľvek počas života (N = 410)		
Áno	167	40,7 %
Nie	243	59,3 %
Poradie transplantácie (N = 410)		
Prvá	363	88,5 %
Druhá	45	11,0 %
Tretia	2	0,5 %
Dôvod zlyhania predchádzajúcej transplantácie (N = 47)		
Rejekcia	24	51,1 %
Septický stav	2	4,2 %
Nefunkčný štep	2	4,3 %
Infekcie štepu	2	4,2 %
Pyelonefritída	2	4,3 %
Kalcineurínová toxicita	2	4,2 %
Ostatné / neuvedené	13	27,7 %

FS glomeruloskleróza: fokálne-segmentárna glomeruloskleróza, IgA: imunoglobulin A, N: denominátor (100 %), NIS: nemocničný informačný systém.

** V mesiaci po transplantácii.*

Dialýza pred transplantáciou

34 (8,3 %) pacientov podstúpilo preemptívnu Tx, pričom viac ako štvrtine z nich bola transplantovaná oblička od živého darcu. Do roku 2010 podstúpilo preemptívnu Tx iba 3,3 % pacientov, zatiaľ čo od roku 2010 podstúpilo preemptívnu Tx 11,3 % transplantovaných.

Zvyšných 376 (91,7 %) pacientov bolo pred Tx dialyzovaných. Najčastejší typ dialýzy predstavovala hemodialýza, ktorú podstúpili tri štvrtiny pacientov. Približne 16 % pacientov podstúpilo peritoneálnu dialýzu a iba jeden pacient bol na hemodiafiltrácii (uvedené v Tab. 13).

Tabuľka 13 Dialýza pred transplantáciou (N = 410)

	Absolútna početnosť	Relatívna početnosť
Preemptívna transplantácia	34	8,3 %
Akýkoľvek typ dialýzy	376	91,7 %
Hemodialýza	309	75,4 %
Hemodiafilter	1	0,2 %
Peritoneálna dialýza	66	16,1 %

N: denominátor (100 %).

Z dialyzovaných pacientov nemali siedmi pacienti uvedené obdobie, kedy boli dialyzovaní, údaje o zvyšných 369 dialyzovaných pacientoch sú uvedené v Tab. 14. Priemerná doba na dialýze bola dva a pol roka, najdlhšie bol dialyzovaný pacient s druhou Tx a to spolu viac ako 16 rokov s prestávkou po prvej Tx. Najkratšia dialýza predstavovala v súbore tri dni.

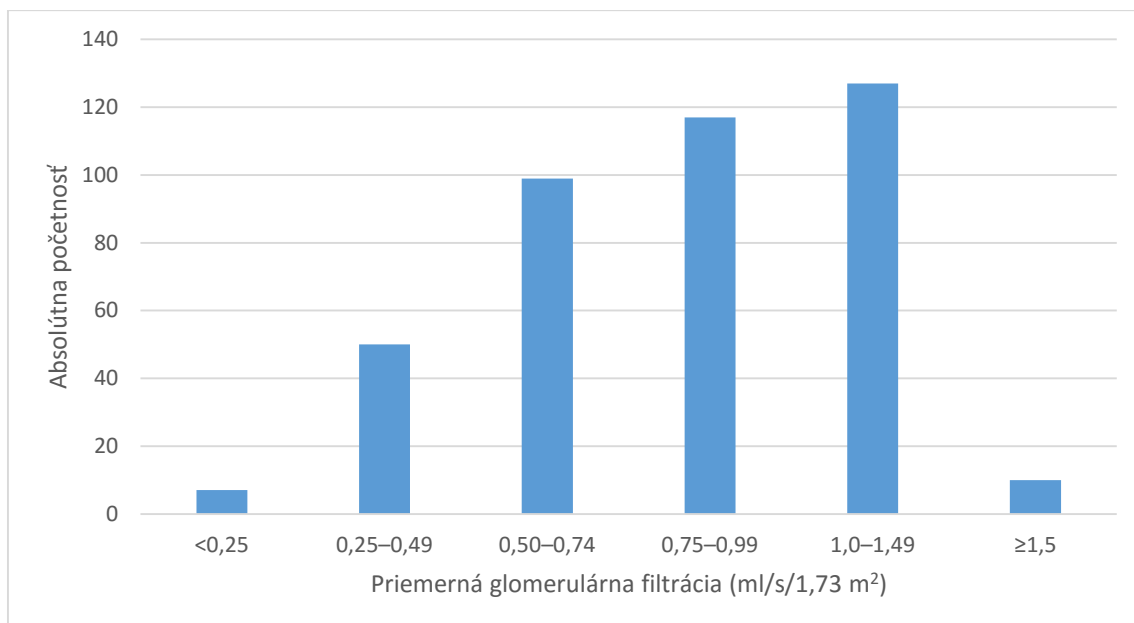
Tabuľka 14 Doba na dialýze v mesiacoch (N = 369)

Doba na dialýze	Počet mesiacov
Priemer	31,5
SD	28,1
Medián	24
Minimum	0,1
Maximum	199

N: denominátor (100 %).

3.2.4 Renálne funkcie

Najviac pacientov malo priemernú hodnotu glomerulárnej filtrácie v rozpätí od 1,0 do 1,49 ml/s/1,73 m², čo odpovedá mierne zníženej glomerulárnej filtrácii. Výrazne zníženú glomerulárnu filtráciu (0,25–0,49 ml/s/1,73 m²) a štádium zlyhania obličiek (glomerulárna filtrácia < 0,25 ml/s/1,73 m²) malo spolu 13,9 % pacientov. Údaje o priemernej glomerulárnej filtrácii sú uvedené v Grafe 1.



Graf 1 Priemerná glomerulárna filtrácia sledovanej populácie (N = 410)

N: denominátor (100 %).

3.2.5 Základný prehľad liečiv

Priemerný počet liečiv v súbore bol 12 s rozpätím od 4 liečiv až po 24 liečiv na pacienta. Podrobný prehľad je uvedený v Tab. 15.

Tabuľka 15 Počet užívaných liečiv na jedného pacienta (N = 410)

Užívané liečivá	Počet liečiv
Priemer	11,9
SD	3,3
Medián	12
Minimum	4
Maximum	24

N: denominátor (100 %).

3.2.6 Imunosupresívna terapia

Zo zdravotnej dokumentácie boli zisťované informácie o indukčnej IS pred Tx, o používaní plazmaferéz v súvislosti s Tx, o udržovacej IS ihneď po Tx a o udržovacej IS užíwanej v dobe zberu dát.

Indukčná imunosupresia a plazmaferézy

Indukčnú IS dostalo 51 (12,4 %) pacientov, pričom viac ako polovici z nich bol aplikovaný intravenózne ATG. Kumulatívna dávka sa líšila na základe váhy a imunologického rizika pacienta a pohybovala sa v rozmedzí od 2,33 mg/kg po 4,72 mg/kg a u 4 pacientov bola liečba ATG ukončená predčasne z dôvodu výskytu cytopenie.

Druhé najčastejšie podané liečivo z indukčnej IS bol basiliximab, ktorý dostalo 16 (3,9 %) pacientov a to v 2 dávkach: prvú dávku 20 mg 2 hodiny pred Tx a druhú dávku 20 mg v štvrtý deň po Tx. Ďalšie podané

indukčné IS boli daklizumab, cedetrin a pacienti s AB0 inkompatibilnou Tx bol podaný rituximab. Údaje sú zhrnuté v Tab. 16.

U 9 pacientov so zvýšeným imunologickým rizikom boli vykonané plazmaferézy, u siedmych z nich bola zároveň podaná aj indukčná IS.

Tabuľka 16 Podaná indukčná imunosupresia (N = 51)

	Absolútna početnosť	Relatívna početnosť
ATG	29	56,9 %
Baziliximab	16	31,3 %
Daklizumab	4	7,9 %
Cedetrin	1	1,9 %
Rituximab	1	2,0 %

ATG: antitymocytovej imunoglobulín, N: denominátor (100 %).

Udržovacia imunosupresívna terapia ihneď po transplantácii

Údaje o udržovacej IS ihneď po Tx boli dostupné zo zdravotnej dokumentácie u 346 (84,4 %) pacientov, pretože NIS obsahuje údaje o pacientoch od roku 2009 a veľká časť pacientov transplantovaných do roku 2009 nemala uvedené v zdravotnej dokumentácii užívané liečivá krátko po Tx.

Celkom 316 pacientov užívalo trojkombináciu IS, pričom najčastejšie používaná trojkombinácia liečiv bola takrolimus, MFM a prednizón, ktorú užívalo 236 pacientov. Antiproliferačné IS azatioprín malo v zdravotnej dokumentácii uvedené iba 7 pacientov, pričom všetci títo pacienti boli transplantovaní do roku 2000, u pacienta transplantovaného v roku 1984 bol azatioprín použitý v monoterapii po Tx. Súhrnné údaje o udržovacej IS ihneď po Tx sú uvedené v Tab. 17.

Tabuľka 17 Udržovacia imunosupresívna liečba ihneď po transplantácii (N = 410)

	Absolútna početnosť	Relatívna početnosť
Inhibítory kalcineurínu		
Cyklosporín	77	18,8 %
Takrolimus	261	63,6 %
Neužívali / nie je info	72	17,6 %
Inhibítory proliferácie		
Azatioprín	7	1,7 %
Mykofenolát mofetil	325	79,3 %
Neužívali / nie je info	78	19,0 %
Kortikosteroidy		
Metylprednizolón	7	1,7 %
Prednizón	326	79,5 %
Neužívali / nie je info	77	18,8 %

N: denominátor (100 %).

Udržovacia imunosupresívna terapia užívaná v dobe zberu dát

Zo sledovanej skupiny pacientov užívalo 92,7 % pacientov kortikosteroid, viac ako 80 % pacientov užívalo MFM a približne dve tretiny takrolimus. Prehľad užívania ďalších imunosupresív je uvedený v Tab.18.

Tabuľka 18 Prehľad užívaných imunosupresív k 1. 6. 2019 (N = 410)

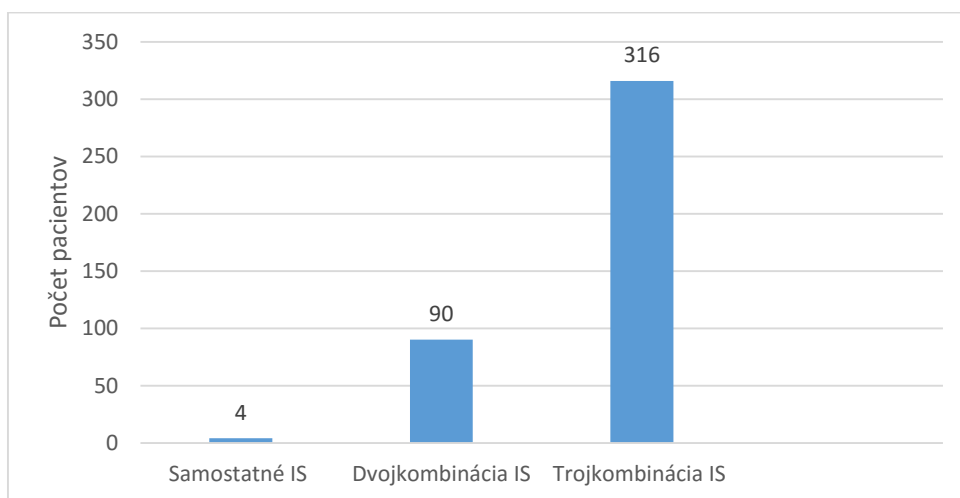
Imunosupresívum	Absolútna početnosť	Relatívna početnosť *
Prednizón	377	92,0 %
Mykofenolát mofetil	329	80,2 %
Takrolimus	275	67,1 %
Cyklosporín	89	21,7 %
Sirolimus	49	12,0 %
Azatioprín	6	1,5 %
Everolimus	4	1,0 %
Metylprednizolón	3	0,7 %

N: denominátor (100 %).

* Súčet relatívnej početnosti prevyšuje 100 %, pretože pacienti mohli užívať kombinácie imunosupresív.

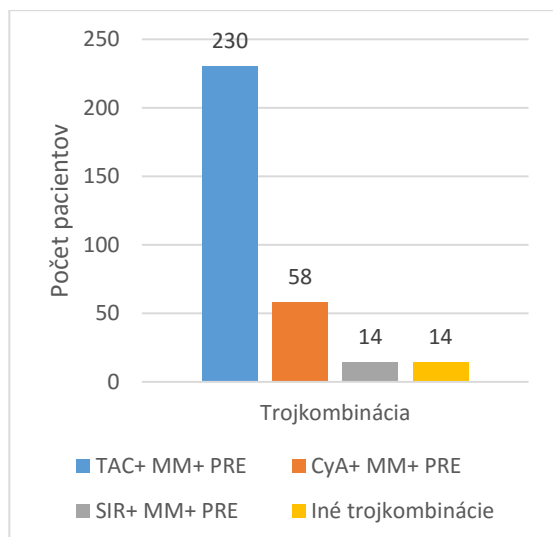
Viac ako tri štvrtiny pacientov užívalo trojkombináciu IS, pričom najčastejšie používaná trojkombinácia bola takrolimus, MFM a prednizón. IS v tomto zložení užívalo 56,1 % všetkých pacientov v sledovanom súbore. Druhá najčastejšia trojkombinácia bola v zložení cyklosporín, MFM a prednizón, ktorú užívalo 14,1 % pacientov.

Dvojkombináciu IS užívalo 22,0 % pacientov, pričom najčastejšie sa jednalo o kombináciu sirolimu a prednizónu. Túto dvojkombináciu užívalo 25 pacientov, pričom u 20 z nich bol počas života diagnostikovaný nejaký typ malignity. Podrobné údaje o jednotlivých imunosupresívnych režimoch sú uvádzané v Grafe 2, 3 a 4.



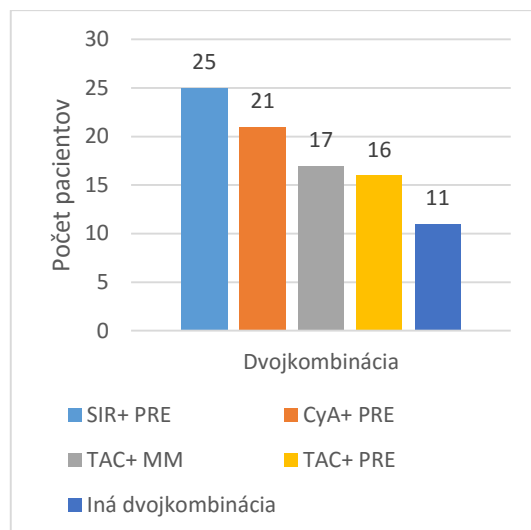
Graf 2 Počet imunosupresív užívaných pacientmi (N = 410)

IS: imunosupresívum, N: denominátor (100 %).



Graf 3 Konkrétne užívané trojkombinácie (N = 316)

TAC: takrolimus, MM: mykofenolát mofetil, PRE: prednizón, CyA: cyklosporín, SIR: sirolimus, N: denominátor (100 %).



Graf 4 Konkrétne užívané dvojkombinácie (N = 90)

TAC: takrolimus, MM: mykofenolát mofetil, PRE: prednizón, CyA: cyklosporín, SIR: sirolimus, N: denominátor (100 %).

3.2.7 Pretransplantačné a potransplantačné malignity

Pretransplantačné malignity

U 77 pacientov (18,8 %) sa objavili nádory v období pred Tx. Spolu sa jednalo o 95 nádorov (benigných aj maligných), pričom opakované nádory toho istého tkaniva a rovnakého typu u toho istého pacienta boli počítané ako jeden nádor (z dôvodu často neuvádzaného počtu polypov gastrointestinálneho traktu v zdravotnej dokumentácii). Prehľad počtu pretransplantačných nádorov a počtu pacientov, u ktorých sa vyskytli, je uvedený v Tab. 19.

Tabuľka 19 Prehľad počtu pretransplantačných nádorov a pacientov s pretransplantačnými nádormi (N = 410)

	Počet nádorov	Počet pacientov s danými nádormi	Relatívny počet pacientov s danými nádormi
Benigné a maligné nádory	95	77	18,8 %
Maligné nádory	31	29	7,1 %

N: denominátor (100 %).

Najčastejší typ nádoru predstavovali nádory gastrointestinálneho traktu, pričom ale iba 4 z nich boli označené ako adenokarcinóm (maligný typ), 10 bolo označených ako adenóm (benigný typ) a zvyšných 14 bolo bez určenia typu nádoru. Druhý najčastejší typ nádorov predstavovali nádory obličiek a nadobličiek. Tretie najčastejšie boli gynekologické nádory, z ktorých viac ako dve tretiny tvoril myóm maternice (benigný typ). Kožné nádory sa vyskytli u 4 pacientov spolu v počte 6 nádorov. Prehľad jednotlivých typov nádorov je uvedený v Tab. 20.

Tabuľka 20 Prehľad benigných a maligných nádorov pred transplantáciou (N = 95)

Lokalita nádoru	Absolútna početnosť	Relatívna početnosť
Gastrointestinálny trakt	28	29,5 %
Obličky a nadobličky	17	17,9 %
Gynekologické nádory	13	13,7 %
Kožné nádory	6	6,3 %
Štítna žľaza	4	4,2 %
Ostatné	27	28,4 %

N: denominátor (100 %).

Až u štvrtiny nádorov nebolo v zdravotníckej dokumentácii uvedené, či sa jednalo o maligné alebo benigné útvary, najčastejšie neurčené nádory boli polypy gastrointestinálneho traktu. Maligné nádory boli uvedené u 29 (7,1 % sledovanej populácie) pacientov v počte 31 maligných nádorov, čo tvorilo 32,6 % všetkých nádorov v sledovanom súbore.

Z maligných nádorov boli najčastejšie nádory obličiek, ktoré sa vyskytli u 8 pacientov. Ďalšie maligné nádory boli 4 adenokarcinómy gastrointestinálneho traktu a 5 kožných nádorov. Z kožných nádorov sa vyskytli 2 bazaliómy, 1 karcinóm in situ, 1 keratoakantóm a 1 MM, spolu u 4 pacientov (u jedného pacienta bol diagnostikovaný MM a zároveň aj karcinóm in situ). Prehľad maligných nádorov je uvedený v Tab. 21.

V súbore sa vyskytli aj 2 lymfómy (z toho 1 suspektný lymfóm). Jeden pacient mal v roku 1986 diagnostikovaný Hodgkinov lymfóm, bol liečený rádioterapiou a v súčasnosti je bez recidívy. Druhému pacientovi transplantovali obličku a dodatočne zistili lymfóm z plášťových buniek u darcu (v roku 2015), obličku preto pacientovi vyoperovali a podstúpil 4 cykly liečby rituximabom. Zo zápisu v zdravotnej dokumentácii nie je jasné, či bol lymfóm u príjemcu transplantátu diagnostikovaný alebo sa jednalo o preventívne opatrenie.

Tabuľka 21 Prehľad maligných nádorov vzniknutých pred transplantáciou (N = 31)

Lokalita maligného nádoru	Absolútna početnosť	Relatívna početnosť
Obličky	8	25,8 %
Kožné nádory	5	16,1 %
Gastrointestinálny trakt	4	12,9 %
Semenníky	3	9,7 %
Štítna žľaza	3	9,7 %
Prostata	3	9,7 %
Gynekologické nádory	2	6,4 %
Lymfómy	2*	6,5 %
Prsia	1	3,2 %

N: denominátor (100 %).

** Z toho jeden lymfóm bol suspektný.*

Potransplantačné malignity

V období po Tx sa akýkoľvek typ nádoru (benigný alebo maligný) vyvinul v súbore u 123 pacientov (30,0 % sledovanej populácie) v počte 193 nádorov. Opäť boli opakované nádory toho istého tkaniva a typu u jedného pacienta počítané ako jeden nádor, rovnako ako v prechádzajúcej sekcii. To znamená, že ak sa u toho istého pacienta vyskytol bazalióm a spinalióm, boli počítané ako 2 nádory, keďže sa jedná o 2 rôzne typy nádorov, ak sa ale vyskytli u toho istého pacienta 2 bazaliómy, tak boli počítané ako 1 nádor, pretože sa jedná o rovnaký typ nádoru kože. Prehľad počtu potransplantačných nádorov a počtu pacientov u ktorých sa vyskytli je uvedený v Tab. 22.

Tabuľka 22 Prehľad počtu potransplantačných nádorov a pacientov s potransplantačnými nádormi (N = 410)

	Počet nádorov	Počet pacientov s danými nádormi	Relatívny počet pacientov s danými nádormi
Benigné a maligné nádory	194	123	30,0 %
Maligné nádory	102	71	17,3 %

N: denominátor (100 %).

Rozloženie typu nádorov po Tx sa v sledovanej populácii líšilo predovšetkým vysokým percentom kožných nádorov. Kožné nádory tvorili 38,7 % všetkých nádorov vzniknutých v období po Tx, zatiaľ čo v období pred Tx tvorili kožné nádory iba 6,3 % všetkých pretransplantačných nádorov. Druhý najčastejší typ nádorov predstavovali nádory gastrointestinálneho traktu, pri ktorých opäť chýbali dostatočné údaje o benignom alebo malignom charaktere nádorov. Tretie najčastejšie boli gynekologické nádory, kde výrazne prevažovali benigné formy nádorov (z 25 nádorov bolo 18 určených ako benigných, 1 maligný a zvyšné neurčené). Podrobné údaje sú uvedené v Tab. 23.

Tabuľka 23 Prehľad benigných a maligných nádorov po transplantácii (N = 194)

Lokalita nádoru	Absolútna početnosť	Relatívna početnosť
Kožné nádory	75	38,7 %
Gastrointestinálny trakt	35	18,0 %
Gynekologické nádory	25	12,9 %
Obličky a nadobličky	13	6,7 %
Pečeň	6	3,1 %
Ostatné	40	20,6 %

N: denominátor (100 %).

Oproti pretransplantačným nádorom, u nádorov po Tx sa výrazne zvýšil počet maligných nádorov. Maligné nádory vznikli po Tx u 71 pacientov (17,3 % celého súboru) v počte 102 malignít, čo tvorí 52,6 % všetkých potransplantačných nádorov, benigné nádory tvorili 24,7 % nádorov. Zvyšných 22,7 % nádorov neobsahovalo v zdravotnej dokumentácii informáciu o benignom alebo malignom charaktere nádorov, pričom viac ako dve tretiny neurčených nádorov tvorili polypy gastrointestinálneho traktu a polypy žlčníku. Väčšina polypov gastrointestinálneho traktu a žlčníku býva benigných (130,131), takže u neurčených nádorov sa dá predpokladať výrazná prevaha benigných nádorov, ale bez dostatočných

informácii zo zdravotnej dokumentácie nebolo možné tieto nádory zaradiť do benigných ani maligných nádorov.

Viac ako dve tretiny maligných nádorov tvorili kožné nádory, ktoré budú podrobne rozobraté v ďalšej podkapitole diplomovej práce. Zvyšné malignity tvorili nádory obličiek, prs, prostaty a ďalších orgánov uvedených v Tab. 24.

Tabuľka 24 Prehľad maligných nádorov po transplantácii (N = 102)

Lokalita maligného nádoru	Absolútna početnosť	Relatívna početnosť
Kožné nádory	73	71,6 %
Nádory obličky	7	6,8 %
Nádory prs	5	4,9 %
Nádory prostaty	4	4,0 %
PTLD	4	3,9 %
Pľúcne nádory	2	1,9 %
Nádory štítnej žľazy	2	2,0 %
Ostatné	5	4,9 %

N: denominátor (100 %), PTLD: potransplantačné lymfoproliferatívne ochorenia.

3.2.8 Kožné nádory

U štyroch pacientov sa vyskytli kožné nádory v období pred Tx, z toho u jedného z nich sa vyvinuli ďalšie kožné nádory aj v období po Tx. V potransplantačnom období vznikli kožné nádory u 49 pacientov, čo tvorí prevalenciu potransplantačných kožných nádorov **12,0 %**. U všetkých pacientov s kožnými nádormi po Tx sa jednalo o malignity, u dvoch z nich sa zároveň vyskytli aj benigné formy kožných nádorov (uvedené v zdravotnej dokumentácii ako benigný sebaceózný epitelióm a melanocytárne névy).

Pacienti boli v štúdiu sledovaní 3 072,5 osoborokov, pričom priemerná doba sledovania jedného pacienta bola 7,5 osoboroka. Incidence rate pre potransplantačné kožné nádory v sledovanej populácii bol **16,0 na 1 000 osoborokov**.

Všetci pacienti s pozitívnou anamnézou na rakovinu kože po Tx mali diagnostikovanú NMSC, 1 z nich bol zároveň pozitívny na MM. MM bol diagnostikovaný aj jednému pacientovi v období pred Tx, v období po Tx mu boli následne diagnostikované ďalšie typy kožných malignít. V Tab. 25 sú uvedené počty kožných malignít diagnostikovaných v období po Tx.

Prevalencia MM diagnostikovaného v období po Tx v sledovanej populácii k 1. 6. 2019 bola 0,2 %, u NMSC 12,0 %. V roku 2018 bol NMSC ako prvý potransplantačný kožný nádor diagnostikovaný u 5 pacientov, pričom v transplantačnej poradni bolo v tomto roku zaevidovaných 404 pacientov, čo tvorí incidenciu za rok 2018 pre NMSC 1,2 %. Incidencia pre MM za rok 2018 nebola počítaná, pretože v tomto roku sa nevyskytol žiadny nový prípad MM v sledovanej populácii.

Tabuľka 25 Počet pacientov s jednotlivými typmi kožnej malignity vzniknutými po transplantácii (N = 49)

Počet pacientov s danou malignitou	Absolútna početnosť*	Relatívna početnosť**
Maligný melanóm	1	0,2 %
NMSC	49	12,0 %
BCC	25	6,1 %
SCC	26	6,3 %
Morbus Bowen	10	2,4 %
Aktinická keratóza	6	1,5 %
Keratoakantóm	2	0,5 %
Iný typ/ neurčený typ NMSC	3	0,7 %

BCC: bazocelulárny karcinóm, N: denominátor (100 %), NMSC: nemelanómová rakovina kože, SCC: skvamózny karcinóm.

* U jedného pacienta sa mohlo vyskytnúť viac typov kožných malignít.

** Relatívny počet je uvádzaný vzhľadom k celej sledovanej populácii.

Celkom 43 pacientov malo diagnostikovaný BCC alebo SCC (prípadne oboje). Pomer počtu pacientov s SCC ku BCC bol 26 : 25 (1,04 : 1). U jedného pacienta sa vyskytol kombinovaný spinobazocelulárny karcinóm kože a u 2 pacientov nebol presne určený typ NMSC, pretože nebola vykonaná excízia nádoru kože s následným histologickým vyšetrením, ale liečba prebiehala pomocou kryoterapie tekutým dusíkom. Karcinóm z Merkelových buniek ani Kaposiho sarkóm sa v sledovanej populácii nevyskytol.

Približne 90 % pacientov s kožným nádorom po Tx podstúpilo aspoň jedenkrát excíziu kožného nádoru. U viac ako polovice pacientov bolo odstránenie kožného nádoru jednorázové, sedem pacientov podstúpilo chirurgické odstránenie kožného nádoru viac ako trikrát. Údaje sú uvedené v Tab. 26.

Tabuľka 26 Počet excízií kožných nádorov u jednotlivých pacientov (N = 49)

	Absolútna početnosť	Relatívna početnosť
Bez excízie	5	10,2 %
1 excízia	27	55,1 %
2 excízie	6	12,2 %
3 excízie	4	8,2 %
4 a viac excízií	7	14,3 %

N: denominátor (100 %).

Zo zdravotnej dokumentácie bol zisťovaný počet mesiacov po Tx, kedy vznikli u jednotlivých pacientov prvé kožné nádory. U pacientov s viacnásobnými Tx bola určovaná doba od poslednej Tx. Do analýzy nebol započítaný jeden pacient, u ktorého sa vyskytol prvý kožný nádor v období pred Tx (a následne aj po Tx) a jeden pacient, u ktorého vznikol kožný nádor po prvej Tx, ale pred druhou Tx.

Prvé kožné nádory vznikli u analyzovanej skupiny pacientov priemerne po šiestich rokoch od poslednej Tx s rozpätím od 3 mesiacov až po 199 mesiacov po poslednej Tx. Podrobné údaje sú uvedené v Tab. 27.

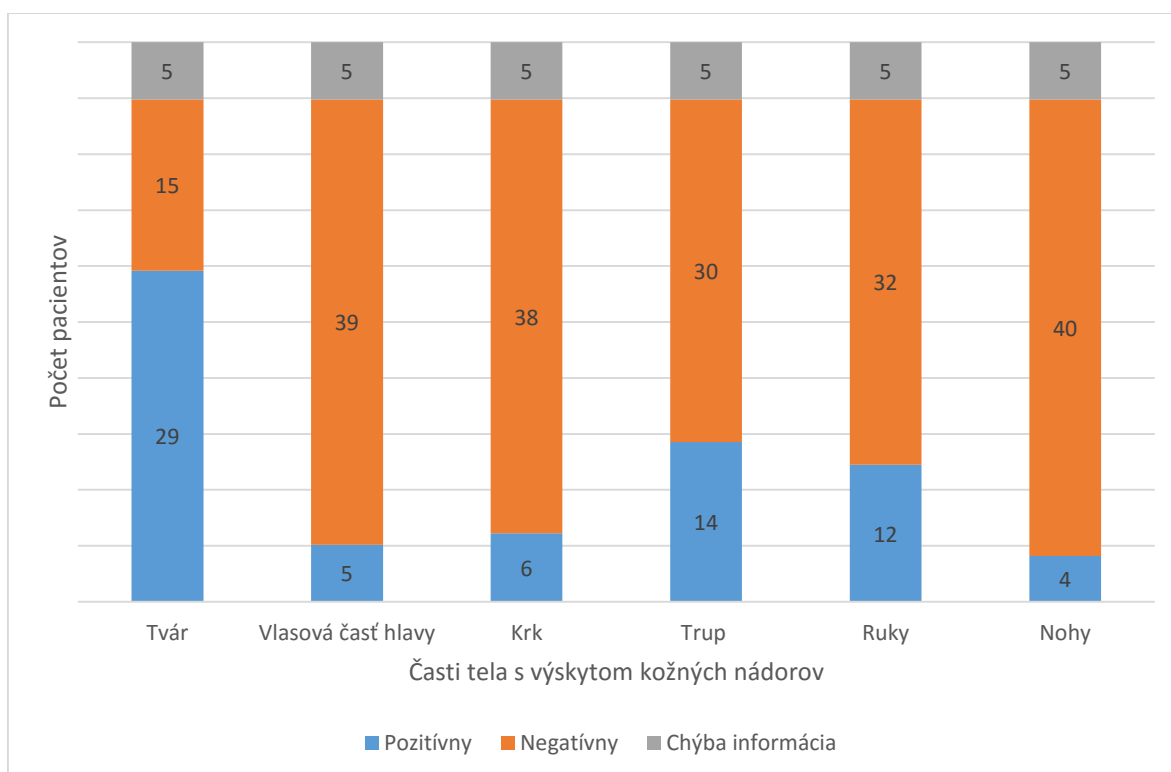
Tabuľka 27 Počet mesiacov od poslednej transplantácie po vznik prvého kožného nádoru (N = 47)

Kožné nádory – doba od poslednej Tx	Počet mesiacov
Priemer	71
SD	45
Medián	64
Minimum	3
Maximum	199

N: denominátor (100 %), Tx: transplantácia.

Lokalizácia kožných nádorov

Lokalita kožných nádorov bola určovaná zo zdravotnej dokumentácie u pacientov s kožnými nádormi diagnostikovanými po Tx, pričom päť pacientov nemalo uvedené informácie o mieste vzniku kožných nádorov. Z údajov od ostatných 44 pacientov s kožnými nádormi vyplynulo, že najčastejšie miesto výskytu kožných nádorov bola tvár, čo môže nepriamo poukazovať na zvýšené riziko kožných nádorov na miestach vystavených slnečnému žiareniu. Kožné nádory sa vyskytovali vo vyššej miere aj na trupe a rukách, naopak na nohách a vlasovej časti hlavy sa vyskytovali minimálne. Údaje o lokalite kožných nádorov sú uvedené v Grafe 5.



Graf 5 Lokalizácia kožných nádorov u jednotlivých pacientov (N = 49)

N: denominátor (100 %).

3.2.9 Rizikové faktory vzniku kožných nádorov

Rizikové faktory boli určované u pacientov so vznikom kožných nádorov v období po Tx.

Vek a pohlavie

Priemerný vek pacientov po Tx obličiek s anamnézou kožných nádorov po Tx ($66,0 \pm 12,1$ rokov) bol vyšší v porovnaní s priemerným vekom celej sledovanej populácie ($57,0 \pm 12,2$ rokov). Vekové rozloženie pacientov s kožným nádorom je uvedené v Tab. 28.

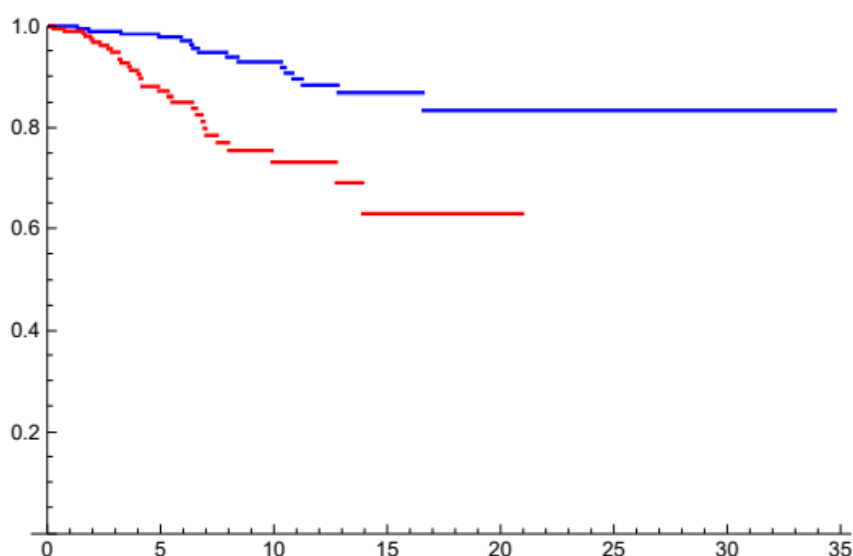
Tabuľka 28 Vekové rozloženie pacientov s výskytom kožných nádorov (N = 49)

Vek	Počet rokov*
Priemer	66,0
SD	12,1
Medián	60
Minimum	48
Maximum	78

N: denominátor (100 %), SD: smerodajná odchýlka.

* Vek jednotlivých pacientov je zaokrúhlený na celé roky, vek je vypočítaný k 1. 6. 2019.

Vyšší bol aj vek v dobe Tx u pacientov s kožnými nádormi v porovnaní s celou populáciou. Pomocou Kaplan Meierovej analýzy bolo zistené, že pacienti, ktorí podstúpili poslednú Tx vo vyššom veku ako bol medián veku v dobe Tx vypočítaný pre celú populáciu (starší ako 50,9 rokov) mali v porovnaní s mladšími pacientami signifikantne vyššie riziko vzniku potransplantačného kožného nádoru ($p < 0,001$). Tento vzťah je vyjadrený v Grafe 6, kde sú pacienti transplantovaní vo vyššom veku ako 50,9 rokov označení červenou farbou.



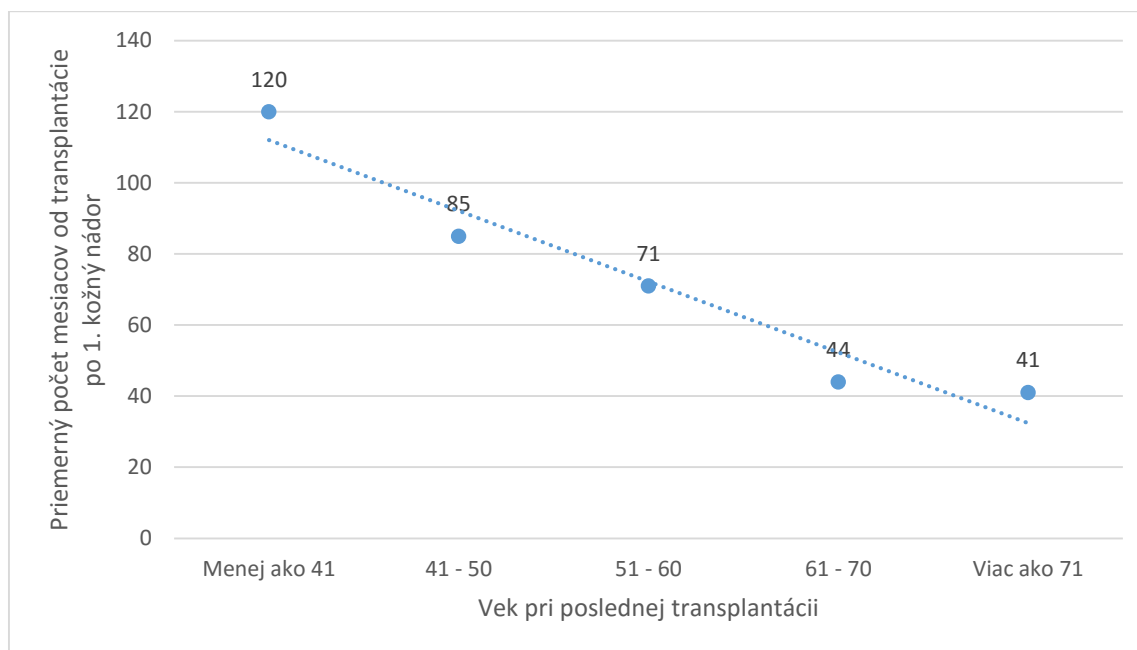
Graf 6 Pomer počtu pacientov, u ktorých sa nevyskytli potransplantačné kožné nádory v závislosti od veku v dobe transplantácie (N = 410)*

* Červení: vek v dobe poslednej transplantácie nad 50,9 rokov, modrí: vek v dobe poslednej transplantácie do 50,9 rokov, os x: doba po transplantácii v rokoch, os y: relatívne riziko.

N: denominátor (100 %).

Pomocou Cox regresívnej analýzy bolo zistené, že relatívne riziko kožného nádoru stúplo o 7,4 % (95 % CI: 4,44–10,5, $p < 0,001$) za jeden rok, pokiaľ bola transplantovaná oblička o rok staršiemu pacientovi.

So zvyšujúcim sa vekom v dobe Tx sa znižoval počet mesiacov od Tx po vznik prvého kožného nádoru (Graf 7). U pacientov vo veku od 41 do 50 rokov bola priemerná doba od Tx po vznik prvého kožného nádoru 85 mesiacov, zatiaľ čo u pacientov vo veku od 61 do 70 rokov vznikol prvý kožný nádor priemerne po 44 mesiacov od Tx.



Graf 7 Závislosť veku v dobe transplantácie a počtu mesiacov po vznik prvého kožného nádoru od transplantácie (N = 47)

N: denominátor (100 %).

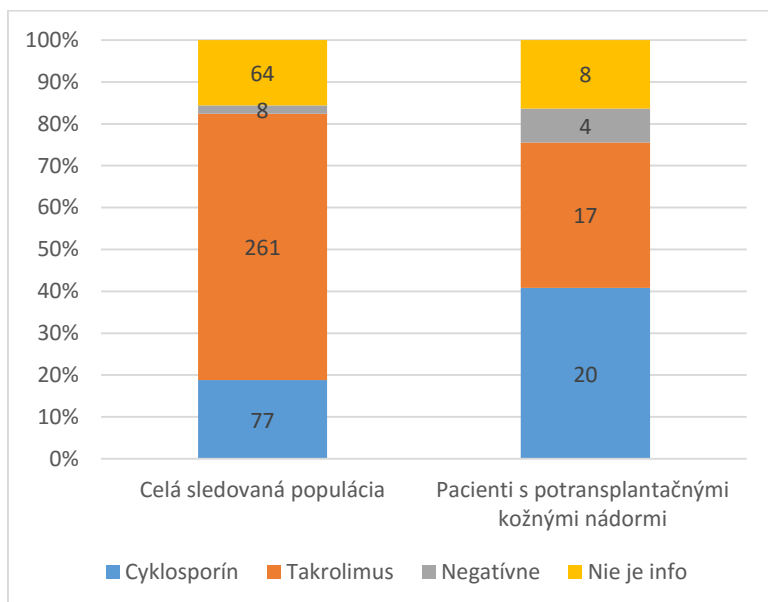
Z hľadiska pohlavia boli kožné nádory po Tx diagnostikované u 19 žien a 30 mužov. Vzhľadom na celkové rozdelenie žien a mužov v sledovanej populácii platí, že kožný nádor bol diagnostikovaný u 13,0 % žien a 11,4 % mužov, čo nepotvrďuje mužské pohlavie ako rizikový faktor kožných nádorov.

Imunosupresívna terapia

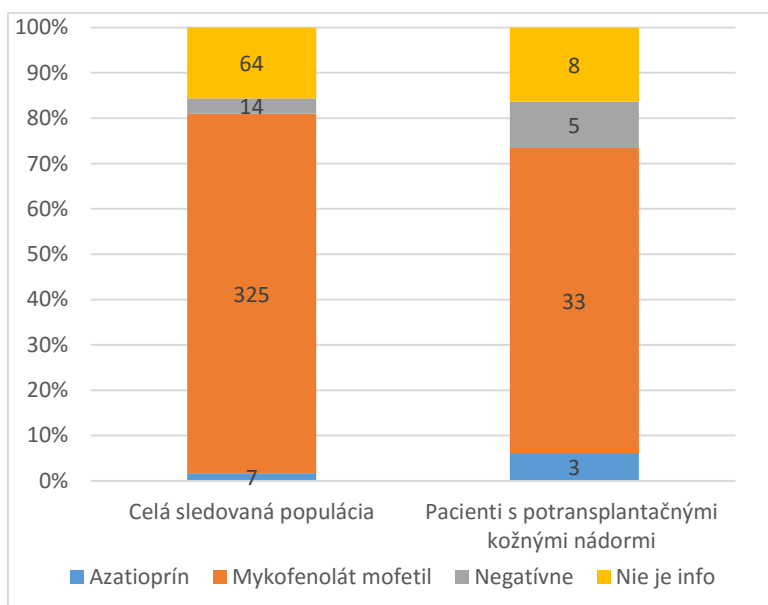
Dohromady 40,8 % pacientov s kožnými nádormi po Tx boli liečení ihneď po Tx cyklosporínom, čo je viac ako dvakrát viac v porovnaní s celou sledovanou populáciou (40,8 % vs. 18,8 % v celej populácii). Pacienti liečení v dobe Tx cyklosporínom mali na základe Kaplan Meierovej analýzy signifikantne vyššie riziko potransplantačných kožných nádorov ($p < 0,05$). Avšak jednalo sa o pacientov s vyšším vekom v dobe Tx. Rozdiel v mediáne veku medzi užívateľmi a neužívateľmi cyklosporínu bol signifikantný ($p < 0,001$).

Vyššia je aj prevalencia užívania azatioprínu ihneď po Tx (6,1 % vs. 1,7 % v celej populácii). Azatioprin užívalo v dobe Tx iba 7 pacientov, pričom u 3 z nich sa vyskytli kožné nádory, riziko ale nebolo signifikantné. Aj v tomto prípade bol vekový rozdiel medzi užívateľmi a neužívateľmi azatioprínu signifikantný ($p < 0,001$), užívatelia sa ale vyznačovali nižším vekom v dobe Tx.

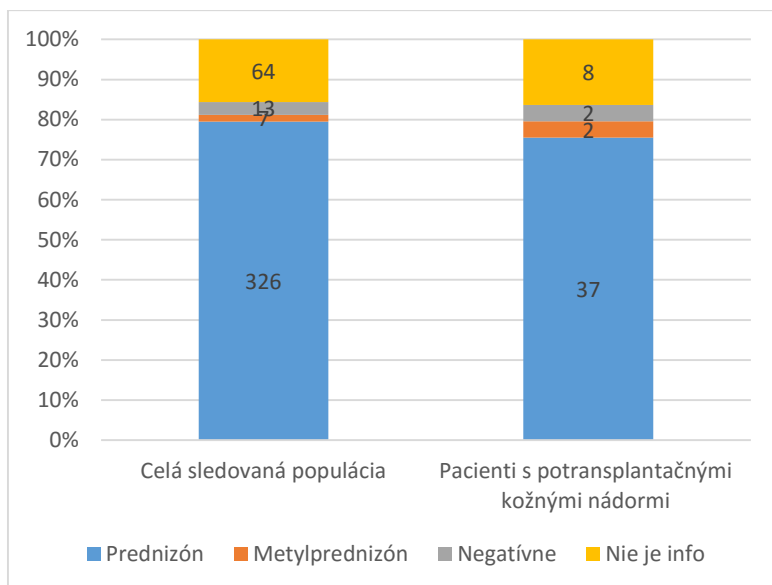
Najčastejšia trojkombinácia IS ihneď po Tx bola cyklosporín, MFM a prednizón, ktorú užívalo 16 pacientov (32,7 %). Celkom 8 pacientov nemalo uvedenú IS ihneď po Tx v zdravotnej dokumentácii. Porovnanie užívania IS ihneď po Tx u pacientov s potransplantačnými nádormi a celej sledovanej populácie zobrazuje Graf 8, 9 a 10.



Graf 8 Porovnanie užívania inhibítorov kalcineurínu v celej populácii (N = 410) a u pacientov s potransplantačnými kožnými nádormi (N = 49) v období ihneď po transplantácii
N: denominátor (100 %).



Graf 9 Porovnanie užívania antiproliferačných imunosupresív v celej populácii (N = 410) a u pacientov s potransplantačnými kožnými nádormi (N = 49) v období ihneď po transplantácii
N: denominátor (100 %).



Graf 10 Porovnanie užívania kortikosteroidov v celej populácii (N = 410) a u pacientov s potransplantačnými kožnými nádormi (N = 49) v období ihneď po transplantácii
N: denominátor (100 %).

Celkom 23 pacientov (46,9 % pacientov s potransplantačnými kožnými nádormi) bolo z dôvodu diagnózy kožných nádorov prevedených na liečbu inhibítorom mTOR – z toho 22 pacientov na sirolimus a jeden na everolimus, traja pacienti boli následne prevedení späť na liečbu CNI.

Iné liečivá

Zo zdravotníckej dokumentácie bolo v súčasnej farmakoterapii dohľadované užívanie liečiv vorikonazol a hydrochlorotiazid. Vorikonazol neužíval ani jeden pacient v sledovanom súbore, takže jeho vplyv na riziko kožných nádorov nie je hodnotené. Hydrochlorotiazid užívali štyria pacienti v sledovanom súbore, z toho jeden bol pozitívny na potransplantačné kožné nádory.

Doba od transplantácie

Výskyt potransplantačných kožných nádorov sa zvyšoval aj v závislosti od doby od poslednej Tx. Prevalencia potransplantačných nádorov u pacientov, ktorí boli transplantovaní v posledných piatich rokoch je 3,9 %, u pacientoch, ktorí sú po Tx 5–10 rokov je prevalencia 14,0 %, u 10–15 rokov je 15,5 % a u pacientov, ktorí sú po Tx viac ako 15 rokov je 23,1 %. Podrobné údaje sú uvedené v Tab. 29.

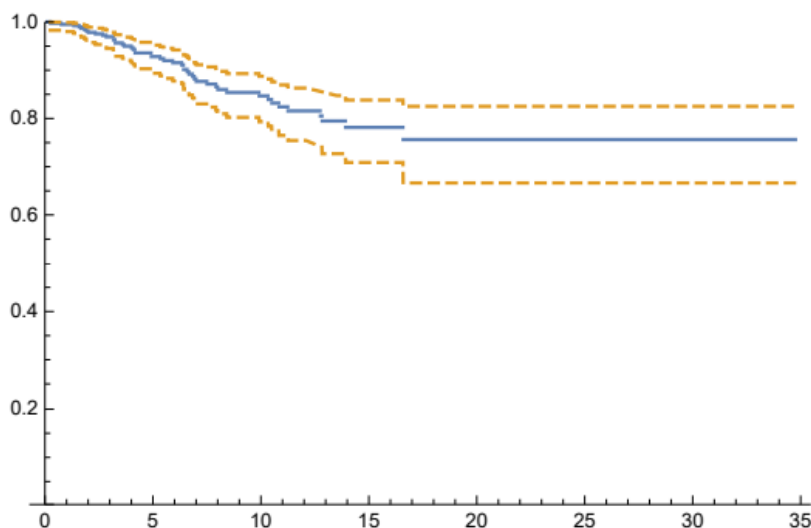
Tabuľka 29 Pacienti s potransplantačnými kožnými malignitami rozdelení na základe počtu rokov po transplantácii (N = 49)

Doba po Tx v rokoch*	Absolútna početnosť	Relatívna početnosť	Prevalencia
Do 5 rokov	6	12,2 %	3,9 %
5–10 rokov	17	34,7 %	14,0 %
10–15 rokov	11	22,5 %	15,5 %
Viac ako 15 rokov	15	30,6 %	23,1 %

N: denominátor (100 %), Tx: transplantácia.

* Pacienti sú zaradení do jednotlivých skupín podľa počtu rokov po Tx k 1. 6. 2019.

Doba po Tx a riziko vzniku kožných nádorov bola vyhodnotená v Grafe 11. Ten zobrazuje počet osoborokov po Tx a podiel pacientov bez rakoviny kože. Odhadom u 15,3 % pacientov sa po desiatich rokoch po Tx vyskytol kožný nádor. Do uvedenej analýzy boli zahrnutí aj pacienti, ktorí boli sledovaní kratšiu dobu (napríklad 2 roky) a odhad rizika pre týchto pacientov je dopočítaný.



Graf 11 Doba po transplantácii a pomer počtu pacientov, u ktorých sa nevyskytol kožný nádor (N = 410)*

* Žltá prerušovaná čiara vyznačuje konfidenčný interval, modrá plná čiara vyznačuje hlavný výsledok, os x: počet pacientorokov, os y: relatívne riziko.

N: denominátor (100 %).

Nenádorové kožné ochorenia

Prevalencia nenádorových kožných ochorení v celej populácii k 1. 6. 2019 bola 11,2 %, pričom najčastejšie sa vyskytoval erysipel dolných končatín u 2,9 % populácie a psoriáza taktiež u 2,9 %.

U pacientov s potransplantačnými kožnými nádormi sa vyskytli nenádorové kožné ochorenia u siedmich pacientov (14,3 %). U štyroch pacientov bol diagnostikovaný erysipel dolných končatín, u jedného psoriáza, u jedného systémový lupus erythematosus a u jedného dermatitída na obidvoch predkoleniach. Erysipel dolných končatín sa vyskytol u 8,2 % pacientov s potransplantačnými kožnými nádormi, čo je takmer trojnásobný nárast v porovnaní s celou sledovanou populáciou.

3.2.10 Potransplantačné lymfoproliferatívne ochorenia

PTLD vznikli u 4 pacientov v sledovanom súbore, čo tvorí prevalenciu PTLD k 1. 6. 2019 presne 1,0 %. Incidencia PTLD za rok 2018 nebola počítaná, pretože v tomto roku nebol diagnostikovaný PTLD ani u jedného pacienta. Pacienti boli v štúdií sledovaní ohľadom PTLD spolu 3 346,8 osoborokov s priemernou dobou sledovania 8,2 osoboroka na jedného pacienta. Incidence rate u PTLD bol určený ako 1,2 na 1 000 osoborokov. Podrobné charakteristiky pacientov s diagnostikovanými PTLD sú uvedené v Tab. 30.

Tabuľka 30 Prehľad základných údajov o pacientoch s diagnostikovanými PTLD (N = 4)

Priradený kód pacienta	Pohlavie	Vek*	Vek v dobe Tx	Typ Tx	Pretranslan- tačné malignity	Potransplantačné malignity (okrem PTLD)	Diagnóza PTLD	Počet mesiacov od Tx po diagnózu PTLD	Liečba PTLD	Súčasná imunosupresívna liečba
79G50	muž	68	54	prvá, kadaverózna	negatívne	tumor pľúcneho laloku, suspektný tumor vlastnej obličky	Hodgkinov lymfóm	103	kortikosteroidy a 6 cyklov chemoterapie ABVD	sirolimus, prednizón
98H57	muž	62	46	prvá, kadaverózna	karcinóm štítnej žľazy	negatívne	akútna B-lymfoblastická leukémia	149	rituximab	sirolimus, prednizón
276P53	žena	65	47	prvá, kadaverózna	negatívne	lipóm v oblasti pravého ramenného kĺbu	chronická lymfocytárna leukémia	175	bližšie neurčená chemoterapia	takrolimus, prednizón
368T50	muž	68	47	prvá, kadaverózna	negatívne	negatívne	difúzny veľkobunkový B-lymfóm	221	6 cyklov chemoterapie R-CHOP	cyklosporín, prednizón

ABVD: doxorubicín, bleomycín, vinblastín, dakarbazín, N: denominátor (100 %), PTLD: potransplantačné lymfoproliferatívne ochorenia, R-CHOP: rituximab, cyklofosfamid, doxorubicín, vinkristín, prednizón, Tx: transplantácia.

* Vek je počítaný k 1. 6. 2019.

V sledovanej populácii bol diagnostikovaný po viac ako 8 rokoch od Tx Hodgkinov lymfóm, u ďalších pacientov následne akútna B-lymfoblastická leukémia po 12 rokoch od Tx, chronická lymfocytárna leukémia po 14 rokov od Tx a difúzny veľkobunkový B-lymfóm po viac ako 18 rokoch po Tx. Žiadne PTLD nebolo diagnostikované v prvých rokoch po Tx.

Všetci diagnostikovaní pacienti podstúpili kadaveróznou Tx bez indukčnej IS vo veku od 46 do 54 rokov. Jeden diagnostikovaný pacient bol tri roky pred Tx liečený rádioterapiou na karcinóm štítnej žľazy. Po Tx boli ďalšie nádory okrem PTLD diagnostikované u dvoch pacientov. Pacient diagnostikovaný s Hodgkinovým lymfómom mal v tom istom roku určený suspektný nádor vlastnej obličky, následne o dva roky neskôr mal diagnostikovaný tumor pľúcneho laloku, ktorý bol liečený lobektómiou a chemoterapiou. U pacientky s chronickou lymfocytárnou leukémiou sa v období sedem rokov pred diagnózou PTLD vyskytol benigný nádor (lipóm), ktorý bol odstránený.

Údaje o užívaní IS ihneď po Tx boli dostupné iba u 2 pacientov, keďže všetci 4 pacienti boli transplantovaní pred rokom 2009. Pacient s potransplantačným Hodgkinovým lymfómom bol liečený trojkombináciou takrolimus, MFM a prednizón a pacient s potransplantačnou akútnou B-lymfoblastickou leukémiou užíval po Tx cyklosporín, MFM a prednizón. Obaja užívali CNI, ktoré sú spájané s vyšším rizikom PTLD, zároveň sa ale jedná o štandardný typ IS po Tx.

Pacientka s akútnou B-lymfoblastickou leukémiou bola liečená rituximabom po dobu 4 týždňov a od novembra 2016 bola v štádiu remisie. Ostatní pacienti boli liečení chemoterapiou na základe typu lymfoproliferatívneho ochorenia. Súčasťou liečby PTLD je aj zmena IS, dvaja pacienti s diagnózou PTLD boli prevedení na liečbu sirolimom a prednizónom.

3.3 Diskusia

Predkladaná práca sledovala výskyt potransplantačných kožných nádorov a PTLD u pacientoch po Tx obličky v rámci jedného transplantačného centra. Jedná sa o unikátnu štúdiu v ČR a prvú štúdiu, ktorá sledovala výskyt malignít u pacientov transplantovaných v Hradci Králové.

V štúdiu bol zistený významne vyšší výskyt kožných nádorov v období po Tx oproti pretransplantačnému obdobiu. Potransplantačné kožné nádory sa vyskytli u 12,0 % sledovanej populácie, pričom prieborná doba od Tx po vznik prvého kožného nádoru bola 71 mesiacov, s vyšším vekom v dobe Tx sa doba do vzniku prvého kožného nádoru skracovala. U pacientov s kožnými nádormi bolo zistené častejšie užívanie cyklosporínu a azatioprínu, pričom významné riziko ($p < 0,05$) bolo zistené iba u cyklosporínu, pretože u azatioprínu sme nemali dostatok dát pre vyhodnotenie. Signifikantne vyššie riziko bolo zistené aj u pacientov, ktorí postúpili poslednú Tx vo veku nad 50,9 rokov ($p < 0,001$). Štúdia ako jediná v ČR sledovala aj nenádorové kožné ochorenia a ich vplyv na vznik kožných nádorov, vyšší výskyt kožných nádorov bol zistený pri diagnóze erysypel dolných končatín. Druhú časť štúdie tvorili PTLD, ktoré sa vyskytli u 1,0 % sledovanej populácie.

V transplantačnej poradni FNHK bolo v dobe zberu dát zaevidovaných 410 pacientov, ktorým bola transplantovaná oblička do 24. 4. 2019. Všetci pacienti splnili zaraďovacie kritéria do štúdie, dáta boli zbierané zo zdravotnej dokumentácie a sociálne charakteristiky pacientov boli doplnené z dotazníkového šetrenia.

Takmer dve tretiny sledovanej populácie tvorili muži, zvyšná tretina boli ženy. Podobný pomer pohlavia bol zistený aj v iných štúdiách sledujúcich pacientov po Tx obličiek (napríklad štúdia Kalinova et al. (65)). Priemerný vek bol $57,0 \pm 12,2$ rokov.

Zo zdravotnej dokumentácie bola zisťovaná rodinná anamnéza, pričom u 27,6 % pacientov sa vyskytli ochorenia obličiek v rámci rodinnej anamnézy. Vysoké percento ochorení obličiek v rodinnej anamnéze môže súvisieť s genetickým podkladom niektorých ochorení, napríklad polycystóza obličiek (17).

Najčastejšie užívaná kombinácia IS v období ihneď po Tx a aj ako chronická IS v dobe zberu dát bola MM, takrolimus a prednizón. Kortikosteroid užívalo v udržiavacej IS 92,7 % pacientov, aj keď odporúčenie KDIGO uvádza, že pacienti s nízkym imunologickým rizikom a s užívanou indukčnou IS by mali vysadiť liečbu kortikosteroidmi v prvom týždni po Tx (4). Indukčnú IS v dobe ihneď po Tx užívalo iba 12,4 % pacientov, pričom najčastejšie bol podávaný ATG.

V štúdiu sa vyskytli pretransplantačné nádory u 18,8 % sledovanej populácie, pričom maligné nádory boli potvrdené u 7,1 %. Najčastejšie nádory pred Tx predstavovali nádory gastrointestinálneho traktu, z maligných nádorov boli najčastejšie nádory obličiek.

Potransplantačné nádory sa vyskytli u 30,0 % pacientov, pričom u 17,3 % boli potvrdené maligné nádory. Podobným výsledkom disponujú aj iné české štúdie, v štúdiu Sečnicková Z. boli zistené malignity po Tx u 19,5 % pacientov po Tx srdca (67), nižšie percento pacientov s malignitami po Tx obličky uvádza štúdia Krásová M. (10,8 %) (49). V slovenských štúdiách boli diagnostikované malignity u pacientov po

Tx podstatne menej, štúdia Žilinská Z et al. uvádza malignity po Tx u 6,0 % pacientov (68), v štúdiu Ondruš D et al. boli zistené malignity iba u 2,9 % pacientov, štúdia sledovala pacientov transplantovaných v rokoch 1972–1999 (70), takže nízke percento malignít môže súvisieť aj nižšou citlivosťou diagnostickým metód malignít používaných v minulosti.

Rovnako ako v našej štúdiu, aj všetky spomínané české (49,65,66,67) a slovenské štúdie (68,69,70) uvádzajú kožné nádory ako najčastejšie malignity po Tx, obdobný výsledok majú aj štúdie zo západných štátov (52,53,54,55,57), naproti tomu štúdia Tsai HI et al. z Taiwanu uvádza ako najčastejšiu malignitu po Tx rakovinu močového mechúra (56), štúdia Heo J et al. z Južnej Kórei rakovinu štítnej žľazy (58). Ako druhé najčastejšie malignity v období po Tx sa vyskytli nádory obličiek, tretie najčastejšie boli nádory prs a nasledovali nádory prostaty a PTLD.

Potransplantačné kožné nádory sa vyskytli u 12,0 % pacientov, pričom priemerná doba sledovania bola 7,5 roka. Prevalencia potransplantačných kožných nádorov v iných štúdiách je rôzna, pretože niektoré štúdie uvádzajú morbus bowen, keratoakantom a aktinickú keratózu ako prekancerogenézy a neuvádzajú ich v celkovom percente kožných malignít. Americká štúdia Garrett GL et al. uvádza výskyt rakoviny kože u 8,0 % sledovanej populácie, do tejto prevalencie ale zahŕňa iba SCC, MM a Kaposiho sarkóm, zahrnuté teda nie je BCC (druhý najčastejší typ kožných nádorov po Tx) (57). Talianska štúdia Tessari G et al. uvádza NMSC u 7,5 % pacientov po Tx, pričom do tohto čísla započítava iba diagnostikované SCC a BCC (53).

Z českých štúdií určila štúdia Kalinova L et al. rakovinu kože u 9,1 % pacientov po Tx obličky, pričom v štúdiu neuvádza výskyt keratoakantom, morbus bowen ani aktinickú keratózu, takže nie je jasné nakoľko tieto diagnózy boli počítané v rámci diagnózy rakoviny kože (65). Štúdia Krásová M. zistila kožné malignity u 7,9 % sledovanej populácie po Tx obličky, sledovala NMSC a MM, pričom do NMSC zaraďuje SCC, BCC, keratoakantom, morbus bowen a uvádza, že do analýzy nezahrnuli aktinickú keratózu, ktorá je považovaná za karcinóm in situ, ale v dobe štúdie nepodliehala táto diagnóza onkologickému hláseniu. Nižšie percento kožných nádorov v porovnaní s našou štúdiou môže súvisieť okrem nezaradených prípadov aktinickej keratózy aj s kratšou strednou dobou sledovania, ktorá v tejto štúdiu predstavovala 64 mesiacov (5,3 roka) (49).

Metodikou diagnostiky kožných nádorov sa s našou štúdiou zhoduje štúdia Sečníková Z., ktorá do diagnózy kožných nádorov zahrnula MM a NMSC, pričom pod diagnózu NMSC zaraďuje SCC, BCC, keratoakantom, aktinickú keratózu, morbus bowen a karcinóm z Merkelových buniek. Štúdia sledovala pacientov po Tx srdca a zistila prevalenciu kožných nádorov 11,3 % (67).

Zo slovenských štúdií sledujúcich pacientov po Tx obličiek zaznamenala štúdia Žilinská Z et al. rakovinu kože iba u 1,7 % pacientov. Do výsledku boli zahrnuté diagnózy SCC, BCC a MM. Zistené nízke percento rakoviny kože môže súvisieť aj s dobou sledovania, ktorá bola v štúdiu od 1 do 7 rokov (68). Naproti tomu štúdia Mečiarová P et al. určila výskyt NMSC u 16 % a aktinickú keratózu vyčlenila osobitne z NMSC u 13 % pacientov po Tx obličky, čo naznačuje významne vyšší výskyt rakoviny kože v porovnaní s našou ale aj inými štúdiami. Jednalo sa o menšiu štúdiu tvorenú 211 pacientami (69).

Pre potransplantačné kožné nádory bol určený incidence rate 16,0 na 1 000 osoborokov s dobou sledovania 3 072,5 osoborokov. Z uvedených štúdií určila incidence rate iba americká štúdia Garrett GL et al. z roku 2017, ktorá ho určila pre SCC, MM a karcinóm z Merkelových buniek ako 14,37 na 1 000 osoborokov s dobou sledovania 59 923 rokov (57). Štúdia sa teda líši nezaradeným BCC do incidence rate a významne vyšším počtom rokov sledovania pacientov oproti našej štúdií, a teda nie je možné porovnať výsledný incidence rate s našou štúdiou.

V bežnej populácii sa častejšie vyskytuje BCC oproti SCC, u transplantovaných je to opačne. V našej štúdií sa vyskytlo SCC u 6,3 % pacientov, BCC u 6,1 % pacientov, čo potvrdzuje častejší výskyt SCC u transplantovaných. V odbornej literatúre je uvádzané, že SCC sa vyskytuje 1,5 až 5-krát častejšie ako BCC u transplantovaných (43), tento pomer sa v našej štúdií líšil a predstavoval pomer SCC : BCC ako 1,03 : 1.

Priemerná doba od Tx po vznik prvého kožného nádoru bola 71 ± 45 mesiacov, čo predstavuje skoro šesť rokov. Vysoká smerodajná odchýlka naznačuje veľkú rôznorodosť v počte mesiacov po vznik kožných nádorov. Doba od Tx po vznik prvého kožného nádoru sa znižovala so zvyšujúcim sa vekom v dobe Tx. Signifikantne vyšší výskyt kožných nádorov bol zistený u pacientov, ktorí mali v dobe Tx viac ako 50,9 rokov ($p < 0,001$).

Kožné nádory po Tx vznikali najčastejšie na tvári, čiže na mieste, ktoré je často vystavené slnečnému žiareniu. Naopak na nohách a vlasovej časti hlavy sa vyskytovali minimálne.

V populácii pacientov s potransplantačnými kožnými nádormi bola najčastejšie používaná IS v dobe ihneď po Tx cyklosporín, MFM a prednizón. V porovnaní s celou sledovanou populáciou užívalo vyššie percento pacientov s kožnými nádormi cyklosporín a azatioprín v dobe ihneď po Tx. Užívanie cyklosporín v dobe Tx bolo identifikované ako signifikantný rizikový faktor ($p < 0,05$), signifikantný bol ale aj približne osemročný vekový rozdiel v mediáne u pacientov, ktorý cyklosporín užívali v porovnaní s pacientami so zvyškom populácie ($p < 0,001$), takže vyšší výskyt kožných nádorov u pacientov liečených cyklosporínom môže súvisieť aj s vyšším vekom v dobe Tx.

Z užívateľov azatioprínu sa vyskytli kožné nádory u 42,9 % z nich, ale kvôli malému množstvu pacientov, ktorí užívali azatioprín, nevyšlo riziko signifikantné. Signifikantné bolo ale vekové rozloženie ($p < 0,001$), pričom medián veku užívateľov a neužívateľov azatioprínu bol takmer o 15 rokov nižší. V prípade azatioprínu teda zvýšený výskyt kožných nádorov pravdepodobne nesúvisí s vyšším vekovým rizikom ako je to u cyklosporínu. Cyklosporín a azatioprín identifikovala ako rizikový faktor rakoviny kože okrem iných aj česká štúdia Kalinova et al. (65).

Doba po Tx je ďalší rizikový faktor kožných nádorov, so zvyšujúcim sa počtom rokov po Tx sa zvyšuje aj prevalencia kožných nádorov. V skupine pacientov, ktorí boli transplantovaní v posledných piatich rokoch sa vyskytol kožný nádor iba u 3,9 %. U pacientov, ktorí sú po Tx od 5 do 10 rokov je vidno výrazný nárast prevalence kožných nádorov, ktorá je 14,0 %. U pacientov, ktorí sú po Tx viac ako 15 rokov vznikol kožný nádor u 23,1 % z nich (uvedené v Tab. 29).

Výskyt nenádorových kožných ochorení sa v skupine pacientov s potransplantačnými kožnými nádormi výrazne nelíši od celej sledovanej populácie (14,3 % vs. 11,2 % v celej populácii). U pacientov s kožnými nádormi výrazne prevažovala diagnóza erysipel dolných končatín (8,2 % vs. 2,9 % v celej populácii). Erysipel je akútne infekčné ochorenie kože a podkožia vo väčšine prípadov spôsobené baktériami rodu streptokokov. Ochorenie má sklon k recidívam (132). Priamo erysipel nie je spájaný s vyšším rizikom kožných nádorov, riziko SCC ale môže byť zvýšené pri chronických zápalových zmenách kože (48), ktoré v prípade častých recidív môže erysipel spôsobovať.

Druhé sledované malignity tvorili PTLD. Prevalencia PTLD v štúdiu tvorila 1,0 %, zahraničné štúdie uvádzajú prevalenciu PTLD vyššiu, české a slovenské skôr nižšiu v porovnaní s našou štúdiou. Austrálska štúdia Francis A et al. sledovala pacientov transplantovaných v rokoch 1963–2015 a uviedla absolútnu incidenciu 2,2 % (99). Dánska štúdia Maksten EF et al. uvádza absolútnu incidenciu PTLD u pacientoch po Tx obličky 3,2 %. Vysokú incidenciu v štúdiu komentujú precíznosťou (v štúdiu boli vyhladané a vyhodnotené všetky histopatologické biopsie vrátane vzoriek z pitvy u pacientov zaradených do kohortovej štúdie) a faktom, že do štúdie boli zaradené aj deti, pričom u detí je typická vyššia incidencia PTLD po Tx oproti dospelým (100).

Nižší výskyt PTLD v našej štúdiu oproti zahraničným štúdiám môže súvisieť s faktom, že v našej štúdiu boli iba dospelí pacienti, ktorí navštevujú transplantáciu poradňu v Hradci Králové, v NIS neboli informácie o pacientoch po Tx, ktorí zomreli. Keďže PTLD sú spájané s vyššou mortalitou, je pravdepodobné, že niektorí pacienti s touto diagnózou zomreli a tým pádom neboli zaradení do našej štúdie.

České a slovenské štúdie zaoberajúce sa pacientami po Tx obličiek udávajú výskyt PTLD u 0,1 až 0,2 % pacientov (49,68,70). Dôvod nižšieho výskytu PTLD v týchto štúdiách môže byť napríklad nižšia dĺžka sledovania pacientov, zatiaľ čo v našej štúdiu boli pacienti pre diagnózu PTLD sledovaní v priemere 8,2 roka. Štúdie sledujúce pacientov po Tx srdca udávajú výskyt PTLD vyšší, štúdia Hošková L et al. 1,3 % (66) a štúdia Sečnickova Z 2,0 %. Štúdia Sečnicková Z udáva ako dôvod vyššieho výskytu PTLD práve dlhšiu dobu sledovania (67).

Pre diagnózu PTLD bol počítaný incidence rate ako 1,2 na 1 000 osoborokov s dobou sledovania 3 346,6 osoborokov. Incidence rate zisťovaní v zahraničných štúdiách sa pohyboval okolo 1,5 na 1 000 osoborokov (97,98,99), významne sa líši iba incidence rate zistení už spomínanou dánskou štúdiou Maksten EF et al., ktorá určila incidence rate až 5,4 na 1 000 osoborokov (100). České ani slovenské štúdie incidence rate pre PTLD neuvádzajú.

Žiaden z prípadov PTLD v našej štúdiu sa nevyskytol v prvých rokoch po Tx, výskyt PTLD nastal v rozmedzí od 8 do 18 rokov po Tx. Pacienti s diagnostikovanými PTLD podstúpili Tx vo veku od 46 do 54 rokov, čo už predstavuje skupinu s vyšším rizikom vzniku PTLD (107).

Za jeden z najvýznamnejších rizikových faktorov pre vznik PTLD sa uvádza EBV sérostatus darcu a príjemcu transplantátu (95). Tento údaj nebol dostupný ani u jedného pacienta s diagnostikovaným PTLD, pretože všetci boli transplantovaní pred rokom 2009 a o Tx u týchto pacientov máme obmedzené

informácie. Pacienti transplantovaní po roku 2009 už majú v NIS uvedený EBV a CMV sérostatus zisťovaný pred Tx. Ostatné údaje ako typ PTLD, nádory pred a po Tx o pacientoch s diagnostikovanými PTLD sú uvedené v Tab. 30.

Prínosom štúdie bolo epidemiologické zdokumentovanie výskytu kožných nádorov a PTLD u pacientov po Tx obličky, ktorí navštevovali Hemodialyzačné stredisko FNHK. Analyzované boli aj rizikové faktory kožných nádorov po Tx. Správnym určením rizikových faktorov je možné znížiť riziko vzniku ochorení a to predovšetkým zvýšenou prevenciou u rizikových skupín populácie. V štúdií sa napríklad vyskytovali kožné nádory hlavne na miestach vystavených slnečnému žiareniu, znížiť riziko vzniku takýchto nádorov je možné dostatočnými fotoprotektívnymi opatreniami. IS je súčasťou chronickej terapie rady pacientov a je nutné venovať pozornosť prevencii možných poliekových reakcií, a to aj pri poskytovaní farmaceutickej starostlivosti.

Výhodou štúdie bolo, že boli zahrnutí všetci pacienti zaregistrovaní v transplantáčnej poradni v dobe zberu dát. Keďže všetky dáta okrem sociálnych charakteristík pacientov pochádzali zo zdravotnej dokumentácie, výhodou je ich značná objektivita v porovnaní s údajmi z dotazníkového šetrenia.

Limitom štúdie je jej samotný prierezový design, ktorý neumožnil analýzu dát v závislosti na čase. K dispozícii sme mali údaje z NIS, kde chýbali kompletne informácie o Tx u pacientov transplantovaných pred rokom 2009 (chýbal napríklad údaj o CMV a EBV sérostatuse, IS ihneď po Tx). V NIS boli údaje iba o žijúcich pacientoch, nedostupnosť údajov o zomretých pacientoch mohla ovplyvniť predovšetkým zistenú prevalenciu PTLD, pretože PTLD môže byť často dôvodom úmrtia. U pacientoch s retransplantáciou bol zisťovaný dôvod retransplantácie, neboli ale k dispozícii údaje o IS užívaných pri predchádzajúcich Tx.

Pokračovaním štúdie v budúcnosti by mohlo byť doplnenie ďalších rizikových faktorov, ktoré súvisia s kožnými nádormi a PTLD a prípadne ich potvrdenie na väčšej kohorte. Jedným z nich je napríklad fajčenie, u ktorého sa predpokladá zvyšovanie rizika SCC (86), ale znižovanie rizika MM (85). Tento údaj by musel byť získavaný pomocou dotazníkového šetrenia, aby bola zaistená dostatočná aktuálnosť informácií o fajčení. Väčšia kohorta by bola nutná u upresnenia azatioprínu ako rizikového faktoru vzniku kožných malignít, pretože sa jedná o IS, ktoré je podávané u malého percenta pacientov.

4 Záver

Uvedená diplomová práca sa zaoberala rizikom kožných nádorov a lymfoproliferatívnych ochorení u pacientov po Tx obličiek. Štúdie sa zúčastnilo 410 pacientov, ktorí navštevujú transplantačnú poradňu vo FNHK. Dáta boli získavané zo zdravotnej dokumentácie v NIS doplnené o sociálne charakteristiky z dotazníkového šetrenia. V období po Tx boli diagnostikované nádory u 30,0 % pacientov, pričom u 17,3 % pacientov sledovanej populácie sa jednalo o malignity.

Najčastejšie malignity po Tx predstavovali kožné nádory, ktoré sa vyskytli u 12,0 % pacientov, incidence rate bol určený ako 16 na 1 000 osoborokov. Najčastejší sa vyskytujúci typ kožného nádoru bol SCC. Priemerná doba od Tx po vznik prvého kožného nádoru bola 71 ± 45 mesiacov, pričom so stúpajúcim vekom v dobe Tx klesal počet mesiacov do vzniku kožného nádoru. Ako signifikantný rizikový faktor potransplantačných kožných nádorov bol identifikovaný vek nad 50,9 rokov v dobe Tx ($p < 0,001$).

PTLD sa vyskytli u 1,0 % sledovanej populácie, incidence rate bol určený ako 1,2 na 1 000 osoborokov. Informácie o každom pacientovi, u ktorého sa vyskytol PTLD boli analyzované a spracované v tabuľke. Ciele štúdie boli splnené.

Výsledky práce je nutné potvrdiť na väčšej kohorte pacientov a získané závery využiť v prevenci a liečbe kožných nádorov a lymfoproliferatívnych ochorení u pacientov po Tx obličiek.

5 Zoznam tabuliek

Tab. 1 Prehľad populačných štúdií publikovaných od roku 2013	23
Tab. 2 Prehľad článkov zaoberajúcich sa transplantáciou orgánov a rizikom rakoviny kože v Českej republike	25
Tab. 3 Prehľad článkov zaoberajúcich sa transplantáciou obličiek a rizikom rakoviny kože v Slovenskej republike	26
Tab. 4 Riziko NMSC u konkrétnych imunosupresív, prevzaté a preložené zo Stasko T et al.	28
Tab. 5 Prehľad celonárodných štúdií publikovaných od roku 2013	31
Tab. 6 Obzervačné analytické štúdie v Českej a Slovenskej republike na tému PTLD	33
Tab. 7 Vekové rozloženie transplantovaných pacientov (N = 410)	39
Tab. 8 Najvyššie dosiahnuté vzdelanie u transplantovaných pacientov (N = 410)	39
Tab. 9 Pracovný status u transplantovaných pacientov (N = 410)	40
Tab. 10 Rodinná anamnéza u pacientov po transplantácii (N = 410)	40
Tab. 11 Doba od poslednej transplantácie (N = 410)	41
Tab. 12 Charakteristiky týkajúce sa transplantácií	42
Tab. 13 Dialýza pred transplantáciou (N = 410)	43
Tab. 14 Doba na dialýze v mesiacoch (N = 369)	43
Tab. 15 Počet užívaných liečiv na jedného pacienta (N = 410)	44
Tab. 16 Podaná indukčná imunosupresia (N = 51)	45
Tab. 17 Udržovacia imunosupresívna liečba ihneď po transplantácii (N = 410)	45
Tab. 18 Prehľad užívaných imunosupresív k 1. 6. 2019 (N = 410)	46
Tab. 19 Prehľad počtu pretransplantačných nádorov a pacientov s pretransplantačnými nádormi (N = 410)	47
Tab. 20 Prehľad benigných a maligných nádorov pred transplantáciou (N = 95)	48
Tab. 21 Prehľad maligných nádorov vzniknutých pred transplantáciou (N = 31)	48
Tab. 22 Prehľad počtu potransplantačných nádorov a pacientov s potransplantačnými nádormi (N = 410)	49
Tab. 23 Prehľad benigných a maligných nádorov po transplantácii (N = 194)	49
Tab. 24 Prehľad maligných nádorov po transplantácii (N = 102)	50
Tab. 25 Počet pacientov s jednotlivými typmi kožnej malignity vzniknutými po transplantácii (N = 49)	51
Tab. 26 Počet excízií kožných nádorov u jednotlivých pacientov (N = 49)	51
Tab. 27 Počet mesiacov od poslednej transplantácie po vznik prvého kožného nádoru (N = 47)	52
Tab. 28 Vekové rozloženie pacientov s výskytom kožných nádorov (N = 49)	53
Tab. 29 Pacienti s potransplantačnými kožnými malignitami rozdelení na základe počtu rokov po transplantácii (N = 49)	56
Tab. 30 Prehľad základných údajov o pacientoch s diagnostikovanými PTLD (N = 4)	58

6 Zoznam grafov

Graf 1 Priemerná glomerulárna filtrácia sledovanej populácie (N = 410)	44
Graf 2 Počet imunosupresív užívaných pacientmi (N = 410)	46
Graf 3 Konkrétne užívané trojkombinácie (N = 316)	47
Graf 4 Konkrétne užívané dvojkombinácie (N = 90)	47
Graf 5 Lokalizácia kožných nádorov u jednotlivých pacientov (N = 49)	52
Graf 6 Pomer počtu pacientov, u ktorých sa nevyskytli potransplantačné kožné nádory v závislosti od veku v dobe transplantácie (N = 410)	53
Graf 7 Závislosť veku v dobe transplantácie a počtu mesiacov po vznik prvého kožného nádoru od transplantácie (N = 47)	54
Graf 8 Porovnanie užívania inhibítorov kalcineurínu v celej populácii (N = 410) a u pacientov s potransplantačnými kožnými nádormi (N = 49) v období ihneď po transplantácii	55
Graf 9 Porovnanie užívania antiproliferačných imunosupresív v celej populácii (N = 410) a u pacientov s potransplantačnými kožnými nádormi (N = 49) v období ihneď po transplantácii	55
Graf 10 Porovnanie užívania kortikosteroidov v celej populácii (N = 410) a u pacientov s potransplantačnými kožnými nádormi (N = 49) v období ihneď po transplantácii	56
Graf 11 Doba po transplantácii a pomer počtu pacientov, u ktorých sa nevyskytol kožný nádor (N = 410)	57

7 Literatúra

1. Viklický O, Janoušek L, Baláž P. Transplantace ledviny v klinické praxi. 1. vyd. Praha: Grada, 2008, ISBN 978-80-247-2455-3.
2. Viklický O, Tesař V, Dusilová-Sulková S et al. Doporučené postupy a algoritmy v nefrologii. 1. vyd. Praha: Grada, 2010, ISBN 978-80-247-3227-5.
3. Krajsová I et al. Maligní kožní nádory: průvodce diagnostikou a léčbou nemelanomových kožních nádorů a melanomu. Mladá fronta a.s. 2017, ISBN 978-80-204-4186-7.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3).
5. Health topics – Transplantation [internet]. WHO. 2019 [citované 2019/04/06]. Dostupné na URL: <https://www.who.int/topics/transplantation/en/>
6. Transplantation [internet]. WHO. 2019 [citované 2019/04/06]. Dostupné na URL: <https://www.who.int/transplantation/organ/en/>
7. O transplantacích [internet]. Koordinační středisko transplantací. 2014 [citované 2019/04/06]. Dostupné na URL: <https://www.kst.cz/o-transplantacich/>
8. Často kladené otázky [internet]. Národní transplantační organizácia. 2020 [citované 2020/03/19]. Dostupné na URL: <https://www.nto.sk/faq/#1488306497045-44a94b50-42be>
9. Doporučené postupy k zařazování pacientů na čekací listinu na transplantaci ledviny - Kdy a koho zařadit do čekací listiny [internet]. Česká transplantační společnost. 2015 [citované 2019/04/15]. Dostupné na URL: www.transplant.cz/transplant/ledvina1.pdf
10. Příjemci [internet]. Institut klinické a experimentální medicíny. 2015 – 2020 [citované 2020/03/19]. Dostupné na URL: <https://www.ikem.cz/cs/darcovstvi-organu/prijemci/a-3105/>
11. Data of the WHO-ONT Global Observatory on Donation and Transplantation. [internet]. [citované 2019/04/06]. Dostupné na URL: <http://www.transplant-observatory.org/data-charts-and-tables/chart/>
12. Tx aktivita v ČR od roku 2006 – 2018 [internet]. Koordinační středisko transplantací [citované 2019/04/06]. Dostupné na URL: <https://www.kst.cz/wp-content/uploads/2019/02/Tx-aktivita-v-CR-od-roku-2006-2018.pdf>
13. Štatistika / tabuľky 2000 – 2018 [internet]. Národná transplantačná organizácia [citované 2019/04/06]. Dostupné na URL: www.nto.sk/wp-content/uploads/2019/01/Statistika-tabulky-2000_2018.pdf
14. O transplantáciách [internet]. Sedem životov. 2019 [citované 2020/03/20]. Dostupné na URL: <https://www.sedemzivotov.sk/o-transplantaciach>
15. Hardinger K, Brennan DC. Maintenance immunosuppressive therapy in kidney transplantation in adults. [internet] UpToDate® [citované 2019/04/17] aktualizované 2018/10/31.
16. Knoll GA, Kokolo MB, Mallick R et al. Effect of sirolimus on malignancy and survival after kidney transplantation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. BMJ. 2014 Nov 24;349:g6679.
17. Vaňková B. Adherence k léčbě u pacientů po transplantaci ledvin. Diplomová práce. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra sociální a klinické farmacie.

18. Imunosupresia [internet]. TransplantaciaPecene.info. 2016 [citované 2020/03/22]. Dostupné na URL: <https://www.transplantaciapecene.info/pacienti/dlhodoba-starostlivost-po-transplantacii-pecene/imunosupresia.html>
19. Bürgelová M. Imunosupresivní léčba po transplantaci ledviny – současné přístupy. *Remedia* 2011; 21: 321–328.
20. Kasiske BL, Chakkera HA, Louis TA et al. A meta-analysis of immunosuppression withdrawal trials in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2000 Oct;11(10):1910-7.
21. Knight SR, Morris PJ. Steroid avoidance or withdrawal after renal transplantation increases the risk of acute rejection but decreases cardiovascular risk. A meta-analysis. *Transplantation*. 2010 Jan 15;89(1):1-14.
22. Imunosupresívna liečba [internet]. TECHmED - Blahút P. [citované 2019/04/17]. Dostupné na URL: <https://www.techmed.sk/transplantacia-oblicky-imunosupresivna-liecba/>
23. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2004 Dec 23;351(26):2715-29.
24. Shi WL, Tang HL, Zhai SD. Effects of the CYP3A4*1B Genetic Polymorphism on the Pharmacokinetics of Tacrolimus in Adult Renal Transplant Recipients: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Jun 3;10(6):e0127995.
25. Lexicomp. Mycophenolate mofetil (Cellcept) and mycophenolate sodium (Myfortic): Drug information. [internet] UpToDate® 1978-2020 [citované 2020/03/20].
26. Gearry RB, Day AS, Barclay ML et al. Azathioprine and allopurinol: A two-edged interaction. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010 Apr;25(4):653-5.
27. Hardinger K, Brennan DC. Pharmacology of mammalian (mechanistic) target of rapamycin (mTOR) inhibitors. [internet] UpToDate® [citované 2019/04/18] aktualizované 2018/10/03.
28. Viklický O. Imunosuprese po transplantaci ledviny. *Klin Farmakol Farm* 2010; 24(2): 98–102.
29. Brennan DC, Rodeheffer RJ, Ambinder RF. Development of malignancy following solid organ transplantation. [internet] UpToDate® [citované 2020/03/20] aktualizované 2019/08/19.
30. Wolf S, Hoffmann VS, Habicht A et al. Effects of mTOR-Is on malignancy and survival following renal transplantation: A systematic review and meta-analysis of randomized trials with a minimum follow-up of 24 months. *PLoS One*. 2018 Apr 16;13(4):e0194975.
31. Knoll GA, Kokolo MB, Mallick R et al. Effect of sirolimus on malignancy and survival after kidney transplantation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *BMJ*. 2014 Nov 24;349:g6679.
32. Švihovec J, Bultas J, Anzenbacher P a kol. *Farmakologie*. Praha: Grada, 2018, ISBN 978-80-247-5558-8
33. Manis JP. Overview of therapeutic monoclonal antibodies. [internet] UpToDate® [citované 2019/04/23] aktualizované 2019/01/15.
34. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Edmonds PJ et al. The effectiveness and safety of rituximab as induction therapy in ABO-compatible non-sensitized renal transplantation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ren Fail*. 2015;37(9):1522-6.
35. Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA et al. Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney Int*. 2000 Jan;57(1):307-13.
36. Kasiske BL, Chakkera HA, Roel J. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2000 Sep;11(9):1735-43.

37. Vella J, Lentine KL. Kidney transplantation in adults: Risk factors for cardiovascular disease in the renal transplant recipient. [internet] UpToDate® [citované 2019/04/11] aktualizované 2017/04/07.
38. Heisel O, Heisel R, Balshaw R et al. New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant.* 2004 Apr;4(4):583-95.
39. Svobodová I, Honsová E. Infekce po transplantaci ledviny. *Cesk Patol* 2015; 51(3): 120-122.
40. Fishman JA. Infection in solid organ transplant recipient. [internet] UpToDate® [citované 2020/03/21] aktualizované 2019/04/12.
41. Hutton B, Joseph L, Yazdi F et al. Checking whether there is an increased risk of post-transplant lymphoproliferative disorder and other cancers with specific modern immunosuppression regimens in renal transplantation: protocol for a network meta-analysis of randomized and observational studies. *Syst Rev.* 2014 Feb 22;3:16.
42. Andrés A. Cancer incidence after immunosuppressive treatment following kidney transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2005 Oct;56(1):71-85.
43. Stasko T, Hanlon A. Epidemiology and risk factors for skin cancer in solid organ transplant recipients [internet] UpToDate® [citované 2019/04/03] aktualizované 2018/02/28.
44. Katabathina VS, Menias CO, Tammisetti VS et al. Malignancy after Solid Organ Transplantation: Comprehensive Imaging Review. *Radiographics.* 2016 Sep-Oct;36(5):1390-407.
45. Bouquegneau A, Salam S, Delanaye P et al. Bone Disease after Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016 Jul 7;11(7):1282-96.
46. Health effects of UV radiation. Skin cancer [internet]. WHO. 2020 [citované 2020/03/21]. Dostupné na URL: https://www.who.int/uv/health/uv_health2/en/index1.html
47. What is Kaposi sarkoma? [internet]. American cancer society. 2020 [citované 2020/03/21]. Dostupné na URL: <https://www.cancer.org/cancer/kaposi-sarcoma/about/what-is-kaposi-sarcoma.html>
48. Poláková K. Nemelanómová rakovina kože- etiopatogenéza, klinický obraz, diagnostika a liečba. *Onkologia (Bratisl.)*, 2009; roč. 4 (3): 154–159
49. Krásová M. Riziko zhoubných novotvarů u příjemců transplantátů ledvin: Asociace mezi transplantací a výskytem kožních nádorů. Disertační práce. Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta, studijní program: Preventivní medicína.
50. Green AC, Olsen CM. Increased risk of melanoma in organ transplant recipients: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Acta Derm Venereol.* 2015 Nov;95(8):923-7.
51. Wang Y, Lan GB, Peng FH et al. Cancer risks in recipients of renal transplants: a meta-analysis of cohort studies. *Oncotarget.* 2017 Dec 16;9(20):15375-15385.
52. Krynitz B, Edgren G, Lindelöf B et al. Risk of skin cancer and other malignancies in kidney, liver, heart and lung transplant recipients 1970 to 2008--a Swedish population-based study. *Int J Cancer.* 2013 Mar 15;132(6):1429-38.
53. Tessari G, Naldi L, Boschiero L et al. Incidence of primary and second cancers in renal transplant recipients: a multicenter cohort study. *Am J Transplant.* 2013 Jan;13(1):214-21.
54. Krynitz B, Olsson H, Lundh Rozell B et al. Risk of basal cell carcinoma in Swedish organ transplant recipients: a population-based study. *Br J Dermatol.* 2016 Jan;174(1):95-103.

55. Rizvi SMH, Aagnes B, Holdaas H et al. Long-term Change in the Risk of Skin Cancer After Organ Transplantation: A Population-Based Nationwide Cohort Study. *JAMA Dermatol.* 2017 Dec 1;153(12):1270-1277.
56. Tsai HI, Lee CW, Kuo CF et al. De novo malignancy in organ transplant recipients in Taiwan: a nationwide cohort population study. *Oncotarget.* 2017 May 30;8(22):36685-36695.
57. Garrett GL, Blanc PD, Boscardin J et al. Incidence of and Risk Factors for Skin Cancer in Organ Transplant Recipients in the United States. *JAMA Dermatol.* 2017 Mar 1;153(3):296-303.
58. Heo J, Noh OK, Oh YT et al. Cancer risk after renal transplantation in South Korea: a nationwide population-based study. *BMC Nephrol.* 2018 Nov 6;19(1):311.
59. Standardised incidence ratio [internet]. Cancer institute NSW [citované 2020/03/21]. Dostupné na URL: [https://www.cancer.nsw.gov.au/glossary/standardised-incidence-ratio-\(sir\)](https://www.cancer.nsw.gov.au/glossary/standardised-incidence-ratio-(sir))
60. Collett D, Mumford L, Banner NR et al. Comparison of the incidence of malignancy in recipients of different types of organ: a UK Registry audit. *Am J Transplant.* 2010 Aug;10(8):1889-96.
61. Ramsay HM, Fryer AA, Hawley CM et al. Non-melanoma skin cancer risk in the Queensland renal transplant population. *Br J Dermatol.* 2002 Nov;147(5):950-6.
62. Végso G, Tóth M, Hídvégi M et al. Malignancies after renal transplantation during 33 years at a single center. *Pathol Oncol Res.* 2007;13(1):63-9. Epub 2007 Mar 27.
63. Karczewski M, Stronka M, Karczewski J et al. Skin cancer following kidney transplantation: a single-center experience. *Transplant Proc.* 2011 Dec;43(10):3760-1.
64. Wimmer CD, Rentsch M, Crispin A et al. The janus face of immunosuppression - de novo malignancy after renal transplantation: the experience of the Transplantation Center Munich. *Kidney Int.* 2007 Jun;71(12):1271-8.
65. Kalinova L, Majek O, Stehlik D, et al. Skin cancer incidence in renal transplant recipients - a single center study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2010 Sep;154(3):257-60.
66. Hošková L, Málek I, Podzimková M, et al. Výskyt nádorových onemocnění u pacientů po transplantaci srdce. *Onkologie* 2008; 2(2): 126–127.
67. Sečnicková Z. Riziko zhoubných novotvarů u příjemců transplantátu srdce. Asociace mezi transplantací srdce a výskytem kožních nádorů. *Doktorská disertační práce.* Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta, studijní program: Preventivní medicína.
68. Žilinská Z, Sersenová M, Chrastina M et al. Occurrence of malignancies after kidney transplantation in adults: Slovak multicenter experience. *Neoplasma.* 2017;64(2):311-317.
69. Mečiarová P, Urbanček S, Lacková E. Výskyt a prevencia karcinómov kože u pacientov po renálnej transplantácii. *Dermatol. prax,* 2012, 6(2): 74–76.
70. Ondruš D, Pribylincová V, Breza J et al. The incidence of tumours in renal transplant recipients with long-term immunosuppressive therapy. *Int Urol Nephrol.* 1999;31(4):417-22.
71. Ulrich C, Arnold R, Frei U et al. Skin changes following organ transplantation: an interdisciplinary challenge. *Dtsch Arztebl Int.* 2014 Mar 14;111(11):188-94.

72. Gogia R, Binstock M, Hirose R et al. Fitzpatrick skin phototype is an independent predictor of squamous cell carcinoma risk after solid organ transplantation. *J Am Acad Dermatol.* 2013 Apr;68(4):585-591.
73. Clarke CA, Robbins HA, Tatalovich Z et al. Risk of Merkel Cell Carcinoma After Solid Organ Transplantation. *J Natl Cancer Inst.* 2015 Jan 8;107(2).
74. Cahoon EK, Engels EA, Freedman DM et al. Ultraviolet Radiation and Kaposi Sarcoma Incidence in a Nationwide US Cohort of HIV-Infected Men. *J Natl Cancer Inst.* 2016 Dec 31;109(5).
75. Jiyad Z, Olsen CM, Burke MT et al. Azathioprine and Risk of Skin Cancer in Organ Transplant Recipients: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Transplant.* 2016 Dec;16(12):3490-3503.
76. Norman KG, Canter JA, Shi M et al. Cyclosporine A suppresses keratinocyte cell death through MPTP inhibition in a model for skin cancer in organ transplant recipients. *Mitochondrion.* 2010 Mar;10(2):94-101.
77. Einollahi B, Nemati E, Lessan-Pezeshki M et al. Skin cancer after renal transplantation: Results of a multicenter study in Iran. *Ann Transplant.* 2010 Jul-Sep;15(3):44-50.
78. Yanik EL, Siddiqui K, Engels EA. Sirolimus effects on cancer incidence after kidney transplantation: a meta-analysis. *Cancer Med.* 2015 Sep;4(9):1448-59.
79. Gu YH, Du JX, Ma ML. Sirolimus and non-melanoma skin cancer prevention after kidney transplantation: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13(9):4335-9.
80. Webster AC, Ruster LP, McGee R et al. Interleukin 2 receptor antagonists for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jan 20;(1):CD003897.
81. Molina BD, Leiro MG, Pulpón LA et al. Incidence and risk factors for nonmelanoma skin cancer after heart transplantation. *Transplant Proc.* 2010 Oct;42(8):3001-5.
82. Kang W, Sampaio MS, Huang E et al. Association of Pretransplant Skin Cancer With Posttransplant Malignancy, Graft Failure and Death in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation.* 2017 Jun;101(6):1303-1309.
83. Lim JL, Asgari M. Epidemiology and risk factors for cutaneous squamous cell carcinoma. [internet] UpToDate® [citované 2019/06/14] aktualizované 2019/04/05.
84. Mayer JE, Swetter SM, Fu T et al. Screening, early detection, education, and trends for melanoma: current status (2007-2013) and future directions: Part I. Epidemiology, high-risk groups, clinical strategies, and diagnostic technology. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Oct;71(4):599.e1-599.e12; quiz 610, 599.e12.
85. Song F, Qureshi AA, Gao X et al. Smoking and risk of skin cancer: a prospective analysis and a meta-analysis. *Int J Epidemiol.* 2012 Dec;41(6):1694-705.
86. Leonardi-Bee J, Ellison T, Bath-Hextall F. Smoking and the risk of nonmelanoma skin cancer: systematic review and meta-analysis. *Arch Dermatol.* 2012 Aug;148(8):939-46.
87. Ditrichová D. Fotosenzitivní potenciál léčiv pro zevní i celkové použití. *Med. Pro Praxi* 2008; 5(10): 385–387.
88. Pedersen SA, Gaist D, Schmidt SAJ et al. Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. *J Am Acad Dermatol.* 2018 Apr;78(4):673-681.e9.
89. Ruitter R, Visser LE, Eijgelsheim M et al. High-ceiling diuretics are associated with an increased risk of basal cell carcinoma in a population-based follow-up study. *Eur J Cancer.* 2010 Sep;46(13):2467-72.
90. Curiel-Lewandrowski C. Risk factors for the development of melanoma. [internet] UpToDate® [citované 2019/06/16] aktualizované 2019/06/11.

91. Jensen AO, Svaerke C, Körmeniné Farkas D. Atopic dermatitis and risk of skin cancer: a Danish nationwide cohort study (1977-2006). *Am J Clin Dermatol*. 2012 Feb 1;13(1):29-36.
92. Olsen CM, Knight LL, Green AC. Risk of melanoma in people with HIV/AIDS in the pre- and post-HAART eras: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *PLoS One*. 2014 Apr 16;9(4):e95096.
93. Nindl I, Rösl F. Molecular concepts of virus infections causing skin cancer in organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2008 Nov;8(11):2199-204.
94. Duncavage EJ, Le BM, Wang D et al. Merkel cell polyomavirus: a specific marker for Merkel cell carcinoma in histologically similar tumors. *Am J Surg Pathol*. 2009 Dec;33(12):1771-7.
95. Friedberg JW, Aster JC. Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of post-transplant lymphoproliferative disorders. [internet] UpToDate® [citované 2019/06/16] aktualizované 2018/10/29.
96. Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders [internet]. Leukemia & Lymphoma Society. Júl 2018 [citované 2019/06/19]. Dostupné na URL: https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:WPDnPF1kHQwJ:https://www.lls.org/sites/default/files/National/USA/Pdf/Publications/FS33_PTLD_2018_FINAL.pdf+&cd=3&hl=sk&ct=clnk&gl=sk&client=firefox-b-d
97. Govantes MA, Esteve AF, Ramos MT et al. Incidence of post-transplantation lymphoproliferative disease in Andalusia (1990-2009). *Transplant Proc*. 2013;45(10):3592-4.
98. Kinch A, Baecklund E, Backlin C et al. A population-based study of 135 lymphomas after solid organ transplantation: The role of Epstein-Barr virus, hepatitis C and diffuse large B-cell lymphoma subtype in clinical presentation and survival. *Acta Oncol*. 2014 May;53(5):669-79.
99. Francis A, Johnson DW, Teixeira-Pinto A et al. Incidence and predictors of post-transplant lymphoproliferative disease after kidney transplantation during adulthood and childhood: a registry study. *Nephrol Dial Transplant*. 2018 May 1;33(5):881-889.
100. Maksten EF, Vase MØ, Kampmann J et al. Post-transplant lymphoproliferative disorder following kidney transplantation: a population-based cohort study. *Transpl Int*. 2016 Apr;29(4):483-93.
101. Clarke CA, Morton LM, Lynch C et al. Risk of lymphoma subtypes after solid organ transplantation in the United States. *Br J Cancer*. 2013 Jul 9;109(1):280-8.
102. Steiner R, Kridel R, Giostra E et al. Low 5-year cumulative incidence of post-transplant lymphoproliferative disorders after solid organ transplantation in Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 2018 Mar 8;148:w14596.
103. O'Regan JA, Prendeville S, McCaughan JA et al. Posttransplant Lymphoproliferative Disorders in Irish Renal Transplant Recipients: Insights From a National Observational Study. *Transplantation*. 2017 Mar;101(3):657-663.
104. Ready E, Chernushkin K, Partovi N et al. Posttransplant Lymphoproliferative Disorder in Adults Receiving Kidney Transplantation in British Columbia: A Retrospective Cohort Analysis. *Can J Kidney Health Dis*. 2018 Apr 1;5:2054358118760831.
105. Mendizabal M, Marciano S, dos Santos Schraiber L et al. Post-transplant lymphoproliferative disorder in adult liver transplant recipients: a South American multicenter experience. *Clin Transplant*. 2013 Jul-Aug;27(4):E469-77.

106. Morton M, Coupes B, Roberts SA et al. Epidemiology of posttransplantation lymphoproliferative disorder in adult renal transplant recipients. *Transplantation*. 2013 Feb 15;95(3):470-8.
107. Caillard S, Lamy FX, Quelen C et al. Epidemiology of posttransplant lymphoproliferative disorders in adult kidney and kidney pancreas recipients: report of the French registry and analysis of subgroups of lymphomas. *Am J Transplant*. 2012 Mar;12(3):682-93.
108. Kern B, Sucher R, Graziadei I et al. Post Transplant Lymphoproliferative Disorders: Clinicopathological Analysis of 53 Cases in a Single Center : 1635. *Transplantation*. 2012 November 27th, Volume 94 (10S), p 761.
109. Jirava D, Fuchsová M, Fanta J et al. Nitrohruční výskyt potransplantační lymfoproliferace. *Rozhl Chir*. 1999 Apr;78(4):191-5.
110. Vavrinová H, Viklický O, Lácha J et al. Postransplantační lymfoproliferace u nemocného s intenzivní imunopresí: kazuistika. *Vnitr Lek*. 2006 Jun;52(6):645-8.
111. Kafková A, Tóthová E, Číderová A et al. Potrasplantačné lymfoproliferatívne ochorenie typu mnohopočetného myelómu – kazuistika. *Klin. Biochem. Metab.*, 15 (36), 2007, No. 2, p. 74–77.
112. Boudová L, Fakan F, Michal M et al. Lymfoproliferativní choroba po transplantaci. *Cesk Patol*. 2002 Jan;38(1):24-32.
113. Khedmat H, Karbasi-Afshar R, Agah S et al. A meta-analysis of potential relationship between Epstein-Barr-Encoded-RNA (EBER) and onset time of post-transplant lymphoproliferative disorders. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2015 Mar;26(2):232-7.
114. Walker RC, Marshall WF, Strickler JG et al. Pretransplantation assessment of the risk of lymphoproliferative disorder. *Clin Infect Dis*. 1995 May;20(5):1346-53.
115. Opelz G, Daniel V, Naujokat C et al. Epidemiology of pretransplant EBV and CMV serostatus in relation to posttransplant non-Hodgkin lymphoma. *Transplantation*. 2009 Oct 27;88(8):962-7.
116. Termuhlen AM, Gross TG. Overview of non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents. [internet] UpToDate® [citované 2019/06/26] aktualizované 2018/03/02.
117. Sampaio MS1, Cho YW, Shah T et al. Association of immunosuppressive maintenance regimens with posttransplant lymphoproliferative disorder in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2012 Jan 15;93(1):73-81.
118. Caillard S, Dharnidharka V, Agodoa L et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders after renal transplantation in the United States in era of modern immunosuppression. *Transplantation*. 2005 Nov 15;80(9):1233-43.
119. Cherikh WS, Kauffman HM, McBride MA et al. Association of the type of induction immunosuppression with posttransplant lymphoproliferative disorder, graft survival, and patient survival after primary kidney transplantation. *Transplantation*. 2003 Nov 15;76(9):1289-93.
120. Hertig A, Zuckermann A. Rabbit antithymocyte globulin induction and risk of post-transplant lymphoproliferative disease in adult and pediatric solid organ transplantation: An update. *Transpl Immunol*. 2015 Jun;32(3):179-87.

121. Marks WH, Ilsley JN, Dharnidharka VR. Posttransplantation lymphoproliferative disorder in kidney and heart transplant recipients receiving thymoglobulin: a systematic review. *Transplant Proc.* 2011 Jun;43(5):1395-404.
122. Swinnen LJ, Costanzo-Nordin MR, Fisher SG et al. Increased incidence of lymphoproliferative disorder after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med.* 1990 Dec 20;323(25):1723-8.
123. Swinnen LJ, Fisher RI. OKT3 monoclonal antibodies induce interleukin-6 and interleukin-10: a possible cause of lymphoproliferative disorders associated with transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1993 Jul;2(4):670-8.
124. Mitri J, Castillo J, Pittas AG. Diabetes and risk of Non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care.* 2008 Dec;31(12):2391-7.
125. Castillo JJ, Mull N, Reagan JL et al. Increased incidence of non-Hodgkin lymphoma, leukemia, and myeloma in patients with diabetes mellitus type 2: a meta-analysis of observational studies. *Blood.* 2012 May 24;119(21):4845-50.
126. Smith JM, Rudser K, Gillen D et al. Risk of lymphoma after renal transplantation varies with time: an analysis of the United States Renal Data System. *Transplantation.* 2006 Jan 27;81(2):175-80.
127. Göpfertová D, Šmerhovský Z. Výkladový slovník termínů v epidemiologii. Praha: Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, 2015. ISBN 978-80-87023-31-0.
128. Tolles J, Lewis RJ. Time-to-Event Analysis. *JAMA.* 2016;315(10):1046-1047.
129. Schober P, Vetter TR. Survival Analysis and Interpretation of Time-to-Event Data: The Tortoise and the Hare. *Anesth Analg.* 2018 Sep;127(3):792-798.
130. Mahachai V, Graham DY, Odze RD. Gastric polyps [internet] UpToDate® [citované 2020/03/02] aktualizované 2019/02/14.
131. Zakko WF, Zakko SF. Gallbladder polyps and cholesterosis. [internet] UpToDate® [citované 2020/03/02] aktualizované 2019/07/03.
132. Erysipelas (Ruža) [internet]. NeoHealth 2020 [citované 2020/04/14]. Dostupné na URL: <https://lekar.sk/clanok/erysipelas>