

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
Katedra sociální a klinické farmacie

Diplomová práce

FOTOPROTEKCIA U PACIENTOV PO TRANSPLANTÁCII OBLIČIEK
PHOTOPROTECTION IN PATIENTS AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION
FOTOPROTEKCE 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

Zuzana Hajšelová

Prehlásenie

Prehlasujem, že táto práca je mojím pôvodným autorským dielom. Všetka literatúra a ďalšie zdroje, z ktorých som prácu čerpala, sú uvedené v zozname použitej literatúry a v práci riadne citované. Práca nebola využitá k získaniu iného alebo rovnakého titulu.

V Hradci Králové

Zuzana Hajšelová

Dňa.....

Podpis.....

PodĎakovanie

Ďakujem vedúcemu diplomovej práce doc. PharmDr. Josefovi Malému, Ph.D., za cenné rady, záujem a trpezlivosť. Zároveň moje podĎakovanie patrí aj Mgr. Barbore Vaňkovej, prof. MUDr. Sylvii Dusilovej Sulkovej, DrSc., a celému Hemodialyzačnému stredisku v Hradci Králové za pomoc s realizovaním tejto práce. V neposlednom rade som vĎačná za podporu svojej rodiny.

Obsah

Zoznam skratiek	5
Abstrakt	6
Abstract	7
1. Úvod a cieľ.....	8
2. Teoretická časť	9
2.1. Metodika rešerše	9
2.2. Posttransplantačná imunosupresívna terapia	10
2.2.1. Transplantácie orgánov v Českej republike, na Slovensku a vo svete	10
2.2.2. Transplantácia obličky	10
2.2.3. Typy imunosupresie	12
2.2.4. Prehľad imunosupresív.....	14
2.2.4.1. Malé molekuly	14
2.2.4.2. Biologické liečivá	19
2.2.5. Nádorové ochorenia ako dôsledok dlhodobej imunosupresie	20
2.3. Kožné nádory u pacientov po transplantácii obličky.....	23
2.3.1. Delenie rakoviny kože	23
2.3.2. Prehľad poznatkov o kožných nádoroch u pacientov po transplantácii obličiek.....	23
2.3.3. Výskyt kožných nádorov v Českej republike, na Slovensku a vo svete	26
2.3.4. Rizikové faktory pre výskyt kožných nádorov u pacientov po transplantácii obličiek	27
2.4. Fotoprotekcia a ďalšie možnosti prevencie kožných nádorov	29
2.4.1. Fotoprotekcia	30
2.4.2. Ďalšie spôsoby prevencie vzniku kožných nádorov	33
3. Praktická časť.....	35
3.1. Metodika	35
3.1.1. Usporiadanie štúdie a popis sledovanej populácie	35
3.1.2. Forma zberu dát	35
3.1.3. Hodnotenie.....	37
3.2. Výsledky.....	38
3.2.1. Ochorenia kože, kožné nádory a imunosupresia	40
3.2.2. Fotoprotekcia	42
3.2.3. Fototypy	45
3.3. Diskusia.....	50
4. Záver	55
5. Zoznam tabuliek	56
6. Zoznam grafov a obrázkov	57
7. Literatúra.....	58

Zoznam skratiek

ATG	antitymocytárny globulín
BCC	karcinóm bazálnych buniek
CNI	kalcineurínový inhibítor
COX	cyklooxygenáza
ČR	Česká republika
DM	diabetes mellitus
FNHK	Fakultná nemocnica Hradca Králové
GFR	glomerulárna filtrácia
KS	kortikosteroid
KVS	kardiovaskulárny systém
mTOR	cicavčí cieľ pre rapamycín
NMSC	nemelanómová rakovina kože
NO-NSAID	nesteroidný protizápalový liek schopný uvoľňovať oxid dusnatý
NSAID	nesteroidný protizápalový liek
IS	imunosupresívum
LP	liečivý prípravok
RA	rodinná anamnéza
SCC	karcinóm skvamózných buniek
SPF	ochranný slnečný faktor
SVK	Slovensko
Tx	transplantácia
TxO	transplantácia obličky
UVA	ultrafialové žiarenie A
UVB	ultrafialové žiarenie B
UVž	ultrafialové žiarenie

Abstrakt

Fotoprotekcia u pacientov po transplantácii obličiek

Autor: Zuzana Hajšelová

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

Konzultant: Mgr. Barbora Vaňková

Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

Úvod a cieľ: Pacienti po transplantácii obličky (TxO) majú z dôvodu celoživotnej imunosupresívnej (IS) terapie zvýšené riziko výskytu kožných nádorov. Pacientom je preto doporučovaná dôsledná fotoprotekcia. Cieľom štúdie bolo zistiť znalosti a mieru fotoprotekcie a ďalej analyzovať vybrané rizikové faktory rakoviny kože u pacientov po TxO.

Metodika: Prierezová observačná štúdia prebiehala od 15. apríla 2019 do 31. decembra 2019 na Hemodialyzačnom stredisku Fakultnej nemocnice Hradca Králové. Do štúdie boli zahrnutí pacienti starší ako 18 rokov, ktorí v definovanom období navštevovali Hemodialyzačné stredisko. Dáta boli získané pomocou zberu dát zo zdravotníckej dokumentácie (napr. výskyt a typ rakoviny kože, užívané IS) a pacientom vyplneného dotazníku (napr. fototyp, expozícia slnečnému žiareniu, fotoprotekcia). Dáta boli analyzované pomocou deskriptívnej štatistiky.

Výsledky: Zo 410 pacientov navštevujúcich Hemodialyzačné stredisko vyplnilo 361 (88,0 %) pacientov dotazník. Štúdie sa zúčastnilo 233 (64,5 %) mužov a 128 (35,5 %) žien. Priemerný vek pacientov bol $57,72 \pm 11,73$ rokov. Rakovinu kože malo 49 (13,6 %) pacientov. Diagnózu rakoviny kože mala približne štvrtina pacientov s fototypom I a pätina pacientov s fototypom II. Povedomie o zvýšenej ochrane pred slnečným žiarením malo 72,8 % pacientov bez a 77,5 % pacientov s diagnózou rakoviny kože. Opaľovacie krémy používalo 95,5 % pacientov bez a 93,9 % pacientov s diagnózou rakoviny kože. Druhým najčastejším spôsobom fotoprotekcie bola ochrana pokrývkou hlavy u 52,6 % pacientov bez a u 69,4 % pacientov s diagnózou rakoviny kože.

Záver: Približne každému siedmemu pacientovi po TxO bola diagnostikovaná rakovina kože. Znalosti a miera fotoprotekcie bola v skupine pacientov s touto diagnózou a bez nej porovnateľná.

Kľúčové slová: fotoprotekcia, rakovina kože, transplantácia obličiek.

Abstract

Photoprotection in Patients after Kidney Transplantation

Author: Zuzana Hajšelová

Tutor: doc. PharmDr. Josef Malý, PhD.

Consultant: Mgr. Barbora Vaňková

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

Introduction and aims: Patients after kidney transplantation (KT) are in a higher risk of developing skin cancer as a result of lifelong immunosuppressive (IS) therapy. Thorough photoprotection is therefore recommended. The aim of this study was to determine patients' awareness and level of photoprotection and to analyse selected risk factors for skin cancer development in patients after KT.

Methods: The cross-sectional study was undertaken from 15th April to 31st December 2019 at the Haemodialysis Centre in the Teaching Hospital Hradec Králové. Patients included in this study were above 18 years old, who visited Haemodialysis Centre in the defined period. The data was collected from the patients' medical documentation (e.g. occurrence of skin cancer and skin cancer type, current IS) and from the written version of questionnaires (e.g. phototype, sun exposure, photoprotection). The data was analysed using descriptive statistics.

Results: There were 410 KT patients in regular care of the Haemodialysis Centre, 361 fulfilled the questionnaire (88.0 %). Of them, 233 (64.5 %) were males and 128 (35.5 %) females. The mean age was 57.72 ± 11.73 years. A number of 49 (13.6 %) patients were diagnosed with skin cancer. Approximately a quarter of patients with phototype I and a fifth of patients with phototype II had a skin cancer diagnosis. A total of 72.8 % patients without and 77.5 % with skin cancer diagnosis were aware of the need for higher photoprotection. Sunscreens were used by 93.5 % patients without and 93.9 % patients with skin cancer diagnosis. The second most common approach to photoprotection was wearing hats by 52.6 % of patients without and 69.4 % patients with a skin cancer diagnosis.

Conclusions: Approximately one in 7 patients after KT was diagnosed with skin cancer. The awareness and level of photoprotection was similar between patients with and without this diagnosis.

Key words: photoprotection, skin cancer, kidney transplantation.

1. Úvod a cieľ

Transplantácia obličky (TxO) je najlepšou metódou liečby u pacientov terminálneho štádia ochorenia obličiek. Potlačeniu rejekcie (odmietnutiu transplantovaného orgánu) sa dá predísť nasadením celoživotnej imunosupresívnej (IS) terapie. IS predlžujú funkčnosť transplantovaného orgánu a celkovú dobu prežitia pacientov.

Jedným z najvýznamnejších nežiaducich účinkov dlhodobej imunosupresie je zvýšené riziko výskytu kožných nádorov.

Pacientom po TxO sa preto odporúča dôsledná celoživotná ochrana pred škodlivými vplyvmi slnečného žiarenia ako prevencia výskytu rakoviny kože (tzv. fotoprotekcia). Medzi základné spôsoby fotoprotekcie patrí cielene sa nevystavovať slnečnému žiareniu (predovšetkým v poludňajších hodinách). Pri pobyte na slnku používať pravidelne opaľovacie krémy s vysokým ochranným faktorom a nosenie vhodného oblečenia (napr. pokrývka hlavy, dlhé rukávy). Pacienti po TxO by mali byť poučení o zvýšenom riziku výskytu kožných nádorov, mali by vykonávať samovyšetrenie kože a nahlásiť akékoľvek podozrenie, aby mohol lekár naplánovať návštevu dermatológa.

Cieľom štúdie bolo zistiť znalosti a mieru fotoprotekcie, a ďalej analyzovať vybrané rizikové faktory rakoviny kože u pacientov po TxO.

2. Teoretická časť

2.1. Metodika rešerše

Pri spracovaní rešerše bola použitá bibliografická databáza PubMed, odborné knihy zamerané na danú tému a internetový prehliadač Google Scholar. Pri kapitole 2.2.4 boli použité súhrny údajov o prípravku, dostupné na stránkach Státního ústavu pro kontrolu léčiv.

V databáze PubMed boli použité kombinácie kľúčových slov: „photoprotection“, „immunosuppressants“, „kidney transplantation“, „phototoxicity“, „malignancy“, „skin cancer“.

Z odborných publikácií boli použité monografie Transplantace ledviny v klinické praxi (Viklický O a kol., Grada 2008) (1), Moderní farmakologie v nefrologii (Tesař V a kol., Maxdorf, 2018) (2) a Doporučené postupy a algoritmy v nefrologii (Viklický O a kol., Grada, 2010) (3).

Informácie ohľadom transplantácie (Tx) v kapitolách 2.2.1 a 2.2.2 boli získavané z webových stránok Koordinačného strediska transplantácií (4), Institutu klinické a experimentálnej medicíny (IKEM) (5) a Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) (6).

2.2. Posttransplantačná imunosupresívna terapia

2.2.1. Transplantácie orgánov v Českej republike, na Slovensku a vo svete

Tx sa označuje liečebný proces, pri ktorom nastáva prenos orgánov alebo tkanív z tela darcu do tela príjemcu. V Českej republike (ČR) sa z orgánových Tx uskutočňujú Tx srdca, pľúc, TxO, pankreasu, tenkého čreva, pečene a maternice. Na území ČR sa nachádza 7 transplantačných centier. Na Slovensku (SVK) prebiehajú orgánové Tx srdca, obličiek, pečene, pľúc a pankreasu. Na SVK sa nachádza 6 transplantačných centier (1,4,7,8).

U pacientov s terminálnym zlyhávaním orgánov je Tx najlepšou terapiou. Tx srdca a pľúc je život zachraňujúca intervencia. U TxO a iných orgánov vedie k predĺženiu života a zlepšeniu kvality života pacientov. Výhodou je návrat do takmer plnohodnotného života. Skracuje sa doba hospitalizácie, znižuje sa počet operácií a často aj užívaných liekov. Medzi riziká Tx patria komplikácie spojené s operáciou (napr. útlm respiračného centra z dôvodu použitia anestézie, krvácanie počas operácie, infekcie), nežiaduce účinky IS, rejekcie či zlyhanie orgánov (9,10,11,12).

Koordináční stredisko transplantáci v ČR za dvanásť rokov (do roku 2017) zaznamenalo 9 000 pacientov, ktorí potrebovali Tx orgánu. Vďaka diagnostickým aj liečebným pokrokom v medicíne a kvôli starnúcej populácii každoročne celosvetovo stúpa nielen počet diagnostikovaných pacientov potrebujuúcich Tx orgánu, ale aj samotných Tx (13).

V roku 2009 bolo v ČR transplantovaných 612 orgánov. Počet Tx orgánov v ČR do roku 2019 stúpol na 872 (14). Na Slovensku (SVK) bolo v roku 2009 realizovaných 391, tento počet stúpol na 456 do roku 2019 (7). Celosvetový počet orgánových Tx stúpol od roku 2008 do roku 2018 z 100 886 na 146 759 (33).

2.2.2. Transplantácia obličky

TxO je najúčinnnejšou liečbou chronického zlyhávania obličiek. Oproti pacientom na dialýze sa zvyšuje predpokladaná doba prežitia pacientov po TxO na dvojnásobok (15). Nevýhodou TxO je predovšetkým možnosť rejekcie štepu a nutnosť doživotnej IS a s tým spojené riziko nežiaducich účinkov (1,16,17).

Príjemca je pacient v terminálnom štádiu chronického ochorenia obličiek. Príjemca je podrobne vyšetrený a po posúdení zdravotného stavu a možnosti Tx je zaradený na čakaciu listinu. Čakacia listina na Tx je zoznam pacientov spĺňajúcich základné podmienky pre TxO. Posúdenie by malo prebehnúť u každého pacienta v terminálnom štádiu chronického ochorenia obličiek (glomerulárnej filtrácie (GFR) < 15 ml/min), ideálne už v štvrtom štádiu ochorenia (GFR 15 < 29 ml/min). Ďalej sa zisťuje krvná skupina a ľudské histokompatibilné protilátky. Ak je pacient nahlásený do čakacej listiny, ale chýbajú mu

niektoré vyšetrenia, nie je zaradený do výberu. Poradie na čakacej listine nie je chronologické, závisí od miery biologickej zhody pacienta s darcom. Dôvodom je nižšia pravdepodobnosť rejekcie obličky príjemcom. Po zaradení do čakacej listiny je očakávaný začiatok dialyzačnej liečby do troch mesiacov a pri GFR ≤ 10 ml/min, je možná preemptívna Tx. Dialyzačná liečba však nie je podmienkou zaradenia do čakacej listiny (25,28,29).

Pacienti, ktorí prekonalí malignitu, alebo sa u nich práve vyskytuje malígne ochorenie, podstupujú po konzultácii s onkológom posúdenie. Medzi faktory rozhodovania o zaradení do čakacej listiny patrí aj potenciál progresie alebo rekurencie malignity (závisí od typu, štádia a stupňa malignity), ďalej vek pacienta a prítomnosť komorbidít (30).

Darcom orgánu v ČR sa po smrti môže stať ktokoľvek, kto počas života nevyjadril jednoznačný písomný nesúhlas s darovaním tkanív a orgánov a nie je zaregistrovaný v Národnom registru osob nesouhlasících s posmrtným odběrom tkání a orgánů. Darcovia sa delia na kadaverózných a žijúcich. Žijúcim darcom môže byť osoba nad 18 rokov spôsobilá k právnym úkonom bez ohľadu na príbuzenský vzťah k pacientovi. Darca podlieha podrobnému vyšetreniu pred Tx. V prípade nehody krvnej skupiny existuje možnosť párovej transplantácie, pri ktorej dochádza k výmene obličiek medzi dvoma dvojicami ľudí. Dlhodobé výsledky Tx sú výrazne lepšie u pacientov s obličkou od žijúceho darcu a s možnosťou načasovania TxO pred začiatkom dialýzy. Pri Tx od kadaverózneho darcu (na rozdiel od žijúceho darcu) je oblička vystavená väčšej záťaži kvôli transportu ku príjemcovi, čo môže mať za následok pomalší rozvoj funkcie štepu (31,32).

Úspešnosť transplantácie závisí okrem chirurgického zákroku aj na potlačení rejekcie štepu IS terapiou (22). Rejekcia po TxO môže byť humorálna alebo bunková. Pri humorálnej rejekcii ide o reakciu protilátok príjemcu proti antigénom štepu darcu (19). Bunková rejekcia je sprostredkovaná CD4+ a CD8+ T lymfocytmi a makrofágmi (20,21). Rejekcia štepu sa podľa času nástupu delí na akútnu a chronickú (23,24).

IS, ktoré sa dnes používajú, špecificky potláčajú imunitný systém príjemcu, a tým zaisťujú ochranu obličky od darcu s odlišným imunitným systémom. IS je síce výborne účinná pri jednoročnom prežívaní štepu aj pacientov (95 %), počas piatich rokov ale úspešnosť klesá (66 % prežitie štepu a 79 % prežitie príjemcov). Napriek vysokej účinnosti dnešných IS ich však nie je možné s odstupom času od TxO úplne vysadiť. Dlhodobá IS liečba so sebou prináša riziko komplikácií, napr. zvýšené riziko infekcií a nádorových ochorení vplyvom dlhodobého potlačovania imunitného systému alebo zvýšené riziko výskytu nežiaducich účinkov. Cieľom je nájsť rovnováhu medzi účinnou IS, ktorá potláča rejekciu orgánu, a nežiaducimi účinkami tejto terapie, medzi ktoré patria vznik infekcií, novotvarov, metabolických zmien či nefrotoxicity. IS režimy sa delia podľa doby ich použitia a indikácií na indukčné,

udržiavacie a antirejekčné. Jednotlivé IS sa väčšinou delia podľa mechanizmu účinku alebo podľa veľkosti svojej molekuly (1).

Rozdiely v prežití pacientov liečených rôznymi IS sú významne menšie ako v ich prežití pri dialýze. Terapia ľubovoľnými z používaných IS po TxO vedie k lepším výsledkom než samotná dialýza (6).

European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) vydala v roku 2016 správu, ktorá popisuje epidemiológiu TxO pre terminálne štádium ochorenia obličiek v 36 sledovaných krajinách u 686,9 miliónov obyvateľov. Incidencia TxO v terminálnom štádiu ochorenia obličiek bola 121 prípadov na milión obyvateľov, pričom v ČR bola incidencia 243 prípadov na milión obyvateľov. Z toho bolo 62 % pacientov mužov, z nich 52 % vo veku ≥ 65 rokov, pričom najčastejšou príčinou zlyhávania obličiek bol diabetes mellitus (DM) (23 %). Medzi ďalšie časté príčiny zlyhania obličiek patrila hypertenzia, glomerulonefritída a chronická intersticiálna nefritída. Vplyv mala taktiež rodinná anamnéza (RA) týchto ochorení, ako aj ochorenia obličiek, prípadne iatrogénna príčina (napr. nesteroidné protizápalové lieky (NSAID)) (25,26,27).

Rovnako ako u Tx ostatných orgánov sa počet TxO zvyšuje. V ČR sa zvýšil počet TxO od roku 2009 do roku 2019 z 373 na 510 a počet žijúcich darcov vzrástol z 27 na 49 (4). Na SVK stúpol počet TxO od roku 2009 do roku 2019 zo 172 na 197 TxO, počet žijúcich darcov stúpol z 19 na 21 (7). Celosvetovo stúpol počet TxO od roku 2008 do roku 2018 z 69 312 na 91 844, ale počet žijúcich darcov klesol z 32 085 na 31 767 (33).

Dôvody stúpajúceho počtu TxO sú podobné ako u ostatných orgánových Tx. Tiež sem patria nižšie náklady na zdravotnú starostlivosť u pacientov po TxO oproti pacientom na dialýze (13).

2.2.3. Typy imunosupresie

IS účinkujú pomocou rôznych mechanizmov, ako sú deplécia lymfocytov, ovplyvnenie migrácie lymfocytov alebo blokovanie mechanizmov spojených s odpoveďou lymfocytov. Medzi najčastejšie používané IS patrí skupina malých molekúl (kortikosteroidy (KS), azatioprín, mykofenolát mofetil, acidorezistentne potiahnutý mykofenolát sodný, inhibítori kalcineurínu (CNI) – takrolimus a cyclosporín, inhibítory pre cicavčí cieľ rapamycínu (mammalian target of rapamycin, mTOR) – sirolimus a everolimus) a skupina biologických liečiv, ktoré obsahujú proteíny (polyklonálne a monoklonálne protilátky, fúzne proteíny a intravenózne imunoglobulíny) (1).

○ Indukčná imunosupresia

Indukčnou liečbou sa označuje krátkodobá, veľmi intenzívna IS. Dôvodom je zabránenie rejekcie štepu v ranom období po TxO, keď je imunitná reakcia najviac intenzívna (napr. u pacientov

s predchádzajúcimi TxO, s vysokou frekvenciou ľudských leukocytových antigénov, s akútnou tubulárnou nekrózou po TxO) (1,6). Vysoké dávky KS, predovšetkým metylprednizolón, prípadne polyklonálne protilátky proti T lymfocytom (antilymfocytárne globulíny (ATG), napr. králičie), sa používajú pri TxO a väčšinou v rovnakej alebo v nižšej dávke, aj v prvý deň po operácii. Ďalej sa používa monoklonálna protilátka proti receptoru pre interleukín 2 (baziliximab). Baziliximab viaže CD25 antigén na povrchu aktivovaných T lymfocytov, čím kompetitívne inhibuje interleukínom 2 sprostredkovanú aktivitu, zodpovednú za kritickú fázu v odpovedi imunitného systému pri rejekcii štepu. (6,34).

- **Udržovacia imunosupresia**

Udržovacia IS je dlhodobá terapia, menej intenzívna než indukčná. IS režim je podľa možnosti individualizovaný a zvykne pozostávať z dvojkombinácie až trojkombinácie IS za účelom minimalizácie nežiaducich účinkov (možnosť podávania nižších dávok pri kombinácii IS) a zároveň so zachovaním antirejekčnej účinnosti (1,2,6).

Vysoké dávky IS sa podávajú počas prvých troch mesiacov po TxO, pretože v tomto období je najvyššie riziko rejekcie. Počas terapie sa dávky IS postupne znižujú. Podľa výskytu nežiaducich účinkov (ako myelotoxicita či opakované infekcie) sa môže prejsť z trojkombinácie na dvojkombináciu až monoterapiu. Základom terapie sú (minimálne na začiatku terapie) CNI (cyklosporín a takrolimus). Druhé liečivo do kombinácie väčšinou býva antiproliferatívne IS (mykofenolát mofetil, enterosolventný mykofenolát sodný alebo azatioprín) a tretím je KS. Vysoká účinnosť IS sa dá docieľiť kombináciou CNI so sirolimom alebo everolimom, jej nevýhodou je však výskyt nefrotoxicity. Okrem zníženia dávok, prípadne aj počtu IS, je na základe nežiaducich účinkov možná aj zámena IS, vrátane zámény rôznych CNI medzi sebou (1,2,62).

- **Antirejekčná terapia**

Indikáciou k nasadeniu antirejekčnej terapie je rejekcia štepu. Podľa histologického nálezu sa volí optimálna antirejekčná terapia. Pri akútnej bunkovej rejekcii sa v prvej fáze pulzne podávajú KS (metylprednizolón). V druhej fáze sa použijú antilymfocytárne liečivá (1,2,35). Na vaskulárne rejekcie sa používajú ATG. Stratégia na zvrátenie akútnej humorálnej rejekcie pozostáva z plazmaferézy, takrolimu, mykofenolátu mofetilu, prípadne v kombinácii s intravenózne podanými imunoglobulínmi. V prípade rezistencie sa dá u hormonálnej rejekcie použiť rituximab (1,2,36,37).

2.2.4. Prehľad imunosupresív

2.2.4.1. Malé molekuly

○ Kortikosteroidy

KS patria medzi základné IS udržovacej aj antirejekčnej terapie. Patria sem prednizón, prednizolón a metylprednizolón (1). Metylprednizolón je KS s vyšším protizápalovým účinkom než prednizolón a s menšou tendenciou vyvolávať retenciu sodíka a tekutín (40).

KS pôsobia protizápalovo a imunosupresívne. V krvi prebieha transport KS pomocou naviazania na KS-viažúci proteín. Pred vstupom do bunky sa KS z väzby uvoľní. Po vstupe do bunkového jadra sa naviažu na glukokortikoidný receptor na DNA a stimulujú transkripciu mRNA k proteosyntéze. IS účinok steroidov je komplexný a zahŕňa potlačenie produkcie cytokínov a adhezívnych molekúl, ovplyvnenie apoptózy a aktiváciu buniek zápalu. Väzbou na steroidný receptor regulujú transkripciu nukleárneho faktoru- κ B, ktorý zodpovedá za prepis génov pre jednotlivé cytokíny zápalu (1,40,41,42,43).

KS sa metabolizujú cestou cytochrómu P450 3A4, z čoho vyplývajú ich interakcie s inhibítormi (napr. itrakonazol, klaritromycín, verapamil), ako aj induktormi (napr. rifampicín, fenobarbital, fenytoín) tohto cytochrómu. Prednizón sa nielen metabolizuje cestou cytochrómu P450 3A4, ale tento cytochróm aj indukuje. Zvyšuje tým metabolizmus cyklosporínu, takrolimu a sirolimu. Tieto interakcie neboli dokázané u prednizolónu ani metylprednizolónu (40,44,45).

Medzi nežiaduce účinky KS patria napr. poruchy endokrinného systému (adrenokortikoidná insuficiencia, Cushingov syndróm), poruchy kože (napr. zhoršené hojenie rán), katarakty, glaukóm či osteoporóza. (40,45).

KS ďalej spôsobujú hypertenziu (u približne 15 % prípadov) a sú najčastejšou príčinou iatrogénne navodeného DM. DM vzniká predovšetkým prostredníctvom rozvoja inzulínovej rezistencie. Rozvoj DM pri terapii KS je závislý na dávke a dĺžke ich podávania. KS môžu taktiež spôsobovať ezofagitídu, peptidické vredy, prípadne depresívnu náladu (1,46).

Spoločným rizikom IS liečby u pacientov po TxO sú infekcie. Väčšinou k nim dochádza počas prvých šiestich mesiacov po TxO. U viac ako polovice týchto pacientov dôjde k infekčnej nákaze, a to predovšetkým močových ciest, k pneumóniám, cytomegalovírusom, pričom fatálnych je asi 5 % prípadov. Medzi hlavné rizikové faktory patrí klinický stav pacienta pred TxO, a to malnutícia, prítomnosť DM, obezity, polycystické obličky. Ďalšími rizikovými faktormi sú predchádzajúca IS liečba, nepoznaná či nedostatočne liečená infekcia príjemcu, kolonizácie rezistentnými patogénmi (napr.

vankomycínrezistentný *Enterococcus*, meticilínrezistentný *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*), nedávne užívanie antibiotík, či častý pobyt v nemocnici (1).

Vzhľadom na cirkadiálny rytmus v tele sa vyskytujúcich KS sa zvyknú podávať dopoludnia, pričom sa môžu podávať perorálne či injekčne. Vyznačujú sa rýchlou absorpciou po perorálnom podaní, vysokou biologickou dostupnosťou a veľkou distribúciou do tkanív. Perorálne sa KS podávajú po jedle, aby sa znížila ich gastrotoxicita (40,42).

V dobe tesne pred TxO sa podáva intravenózne metylprednizolón v dávke 500 mg. V priebehu 3 až 5 dní po TxO nastáva prevod pacientov z metylprednizolónu na prednizón. Dávka prednizónu sa typicky znižuje z 10 mg na 5 mg v priebehu udržovacej IS. Dávka prednizónu môže byť aj vyššia, nemala by však presiahnuť 1 mg/kg denne. V prípade rejeckie sa podáva metylprednizolón 500 mg intravenózne po dobu troch dní. Následne sa pacient prevedie naspäť na prednizón (47,48).

○ Inhibítory kalcineurínu

Cyklosporín a takrolimus sú súčasťou základnej udržovacej IS terapie po TxO. Významne zvyšujú jednoročné prežívanie transplantovaných obličiek (1,6,49).

CNI sa po vstupe do bunky naviažu na cytoplazmatické proteíny, cyklosporín na cyklofilíny a takrolimus na FK-viažúce proteíny. Vzniknutý komplex sa naviaže na enzým kalcineurín, čím blokuje jeho aktivitu. Tým sa naruší na kalcium závislý prenos signálu k faktorom v jadre, ktoré sa zúčastňujú transkripcie génov pre cytokíny. Následne sa potlačí produkcia interleukínu 2, interleukínu 3, interferónu γ a tumor nekrotizujúceho faktoru α (1,50).

Z dôvodu vysokej variability farmakokinetiky CNI u rôznych pacientov je nevyhnutné pravidelne kontrolovať ich hladiny v krvi (51). Táto variabilita je vysoká, predovšetkým u ich absorpcie a metabolizmu. CNI sa metabolizujú pomocou cytochrómu P450 3A4, z čoho vyplývajú ich liekové interakcie s induktormi a inhibítormi tohto enzýmu. Cyklosporín je substrátom aj inhibítorom pre P-glykoproteín (52,53).

Nefrotoxicita je jedným z typických nežiaducich účinkov CNI. Môže ísť o funkčnú (či akútnu) alebo štrukturálnu (chronickú) nefrotoxicitu. Funkčná nefrotoxicita je závislá od dávky a môže byť reverzibilná, ak sa liek prestane podávať. Štrukturálna nefrotoxicita nemusí byť reverzibilná, často je progresívna. Ďalším častým nežiaducim účinkom je hepatotoxicita (1,49).

Medzi ďalšie časté nežiaduce účinky pri terapii CNI patrí výrazne vyššie riziko rozvoja DM po TxO, najmä u takrolimu. Rozvoj DM u CNI vzniká zníženou produkciou inzulínu a vznikom periférnej inzulínovej rezistencie. Pri liečbe CNI je vyšší výskyt hyperlipidemií a hypertenzie ako aj hyperurikémie,

predovšetkým u cyklosporínu. V prípade rizika vzniku či dekompenzácie diabetu je možná zámena takrolimu za cyklosporín. Terapia cyklosporínom a KS porovnateľne vedie k hypertenzii a hyperlipidémii, KS viac pôsobia na rozvoj diabetu než cyklosporín. CNI taktiež môžu spôsobovať trombocytopénie a gastrointestinálne nežiaduce účinky (napr. dyspepsia, hnačka, nevoľnosť). Medzi ďalšie nežiaduce účinky CNI patrí výskyt malignít (1,54).

Cyklosporín sa podáva 2krát denne, vo forme roztoku alebo tabliet. Takrolimus sa môže podávať 2krát denne alebo raz denne u tabliet s predĺženým uvoľňovaním. Môžu sa podávať perorálne alebo intravenózne. Dávkovanie sa určuje individuálne. Podávanie cyklosporínu sa väčšinou začína s dávkou 10 až 15 mg/kg/deň. Dávka sa postupne znižuje na udržiavaciu dávku 2 až 6 mg/kg/deň. Pri kombinácii s inými IS sa môže začínať nižšou dávkou (3 až 6 mg/kg/deň). Liečba takrolimom sa začína dávkami 0,20 až 0,30 mg/kg/deň perorálne alebo 0,05 až 0,01 mg/kg/deň intravenózne. U prípravkov takrolimu s predĺženým uvoľňovaním stačí podávať raz denne, pričom sa začína dávkou 0,17 mg/kg/deň. Dávkovanie CNI je individuálne podľa konkrétnych kombinácií IS, prípadne ďalších faktorov (napr. podávania interagujúcich liekov). Takrolimus sa podáva nalačno (kvôli maximalizácii absorpcie, ktorá je vplyvom potravy znižovaná). Prípravky takrolimu s predĺženým uvoľňovaním sa podávajú zvyčajne ráno. Cyklosporín sa podáva nezávisle od potravy ale vždy v rovnakom vzťahu k potrave (51,52,53).

Z dôvodu vyššej účinnosti takrolimu, jeho nižšej nefrotoxicite a pravdepodobnosti výskytu rejekcie, je dnes viac používaný než cyklosporín. U takrolimu sa však oproti cyklosporínu vyskytuje vyššia neurotoxicita a nežiaduce účinky na tráviaci trakt (1,49).

○ **Antimetabolity**

Medzi najpoužívanejšie antimetabolity v IS terapii po TxO sa radí azatioprín a mykofenolát mofetil. Používajú sa v kombinácii s CNI a KS ako súčasť udržiavacej IS. Vzhľadom na to, že mykofenolát mofetil sa vyznačuje vyššou účinnosťou aj bezpečnosťou než azatioprín, sa mykofenolát mofetil používa častejšie. Na rozdiel od mykofenolátu sa azatioprín nevyznačuje teratogenitou, preto sa využíva v terapii tehotných (1,55).

Mykofenolát mofetil je ester kyseliny mykofenolovej, ktorá je vlastnou aktívnou zlúčeninou. Vzhľadom na skutočnosť, že biologická dostupnosť mykofenolátu mofetilu je vyššia, sa liečivo podáva vo forme tohto esteru. Kyselina mykofenolová podlieha významnej enterohepatálnej cirkulácii, ktorá zodpovedá za jej gastrointestinálne nežiaduce účinky. Mykofenolát mofetil má zlé vstrebávanie pri súčasnom užití antacid či cholestyramínu. Alternatívou k mykofenolátu mofetilu je acidorezistentne potiahnutý mykofenolát sodný (1).

Mykofenolát mofetil pôsobí ako inhibítor enzýmu inozínmonofosfátdehydrogenáza, ktorý je nevyhnutný k *de novo* syntéze purínov počas delenia buniek, čím inhibuje syntézu DNA. Proliferujúce lymfocyty sú, na rozdiel od väčšiny iných buniek, úplne závislé na *de novo* syntéze purínov. Z tohto dôvodu pôsobí mykofenolát mofetil najviac na ne. Mykofenolát mofetil ďalej inhibuje tvorbu protilátok a generáciu mitogénom alebo antigénom stimulovaných cytotoxických T lymfocytov taktiež bráni chemotaxii (1,55).

Mykofenolát mofetil sa vyznačuje rýchlou a rozsiahlou absorpciou po perorálnom podaní a kompletnou metabolizáciou na kyselinu mykofenolovú. V krvi sa významne viaže na plazmatický albumín. Metabolizmus mykofenolátu mofetilu prebieha predovšetkým glukuronyl transferázou. (59)

Podanie mykofenolátu mofetilu s acyklovírom zvyšuje plazmatické hladiny acyklovíru. Súčasné podávanie s cyklosporínom môže viesť k zníženému účinku mykofenolátu mofetilu. Maximálne sa zvykne podávať 1 g 2krát denne. Dávka sa môže znížiť na 250 až 500 mg 2krát denne, pravidelne každých 12 hodín, nezávisle od jedla, ale vždy v rovnakom vzťahu k jedlu (59).

Mechanizmom účinku azatioprínu je inhibícia proliferácie aktivovaných T a B lymfocytov. Zástavou bunkového cyklu promyelocytov znižuje počet cirkulujúcich monocytov. Metabolity azatioprínu zvyšujú jeho účinok. Azatioprín, ako analóg purínov (konkrétne 6-merkaptopurínu), interferuje so syntézou DNA a RNA. Azatioprín sa dobre vstrebáva po perorálnom podaní (1,55,57).

Dávkovanie u terapie azatioprínom závisí od zvoleného IS režimu. Môže sa začať dávkou maximálne 5 mg/kg/deň, udržiavacia dávka býva 1 až 4 mg/kg/deň. Azatioprín sa môže podávať počas jedla alebo nalačno, vždy pravidelne a v rovnakom vzťahu k jedlu (57).

Podávanie v kombinácii s inhibítormi xantín oxidázy (alopurinol) nie je odporúčaná. Prinajmenšom je pri ich kombinácii nevyhnutné znížiť dávku azatioprínu na $\frac{1}{2}$ až $\frac{1}{4}$ pôvodných dávok. Dôvodom je spomalenie metabolizmu azatioprínu a zvýraznenie jeho nežiaducich účinkov. Súčasná terapia s trimetoprim sulfametoxazolom sa zvyšuje riziko myelosupresie (1,55,57).

Medzi hlavné komplikácie antimetabolitov (hlavne azatioprínu) patrí myelotoxicita, ktorá môže viesť k leukopénii, trombocytopénii a anémii, vzácne spôsobuje apláziu červenej krvnej rady. Tieto nežiaduce účinky sú na dávke závislé a vyskytujú sa pri ich dlhodobom užívaní. Ďalej môže dôjsť k vyššiemu výskytu infekcií a k malignitám. Typickým príkladom sú napr. kožné tumory. Azatioprín sa taktiež vyznačuje hepatotoxicitou, niekedy spôsobuje alopeciu či pankreatitídu. Mykofenolát mofetil môže viesť k rozvoju gastrointestinálnych nežiaducich účinkov, napr. ezofagitídy alebo črevných ulcerácií (1,58).

○ Inhibítory mTOR

Do tejto skupiny patrí makrolidové IS sirolimus (rapamycin), izolované z aktinomycéty *Streptomyces hygroscopicus*. Derivát sirolimu sa nazýva everolimus (1).

Mechanizmom účinku inhibítorov mTOR je naviazanie sa liečivej látky na kinázu, ktorá sa označuje ako mTOR (mammalian target of rapamycin). Podstatou ich účinku je inhibícia proliferácie lymfocytov. Inhibítory mTOR sa vyznačujú antiproliferatívnymi, antivírusovými, protizápalovými a protinádorovými účinkami (1,55,60).

Sirolimus je substrátom cytochrómu P450 3A4 a P-glykoproteínu. Everolimus je navyše stredne silným inhibítorom P-glykoproteínu. Preto ich účinok závisí od súčasného podania s induktormi či inhibítormi týchto enzýmov (61).

Medzi najčastejšie nežiaduce účinky inhibítorov mTOR patrí pľúcna toxicita. Pri terapii inhibítormi mTOR sa vyskytujú aj hematologické komplikácie, leukopénie, anémie a trombocytopénie, ako aj oneskorené hojenie rán. Často sa vyskytujú aj hyperlipidémie, najmä hypertriglyceridémie. Môžu sa vyskytnúť aj kožné zmeny, ktoré pripomínajú akné. *De novo* vznik trombotickej mikroangiopatie po TxO je, z pohľadu IS, najrizikovejší pri podaní cyklosporínu, takrolimu a mTOR inhibítorov, predovšetkým v ich kombinácii. Väčšinou sa dajú tieto nežiaduce účinky zmierniť znížením dávky sirolimu (1,62,63).

Sirolimus sa podáva perorálne vo forme roztoku alebo tabliet. Obvyklým dávkovaním je podanie 6 mg po TxO a následne 2 mg raz denne. Doporučená dávka everolimu je 5 až 10 mg denne, užíva sa vo forme perorálnych tabliet. Dávky sú prípadne individuálne upravené podľa hladín v krvi, ktoré sa pravidelne merajú. Inhibítory mTOR sa podávajú v pravidelnom intervale, nezávisle od jedla, ale vždy v rovnakom vzťahu k jedlu (61).

Sirolimus sa používa do kombinačnej IS terapie, avšak pri podaní s cyklosporínom bola zaznamenaná zhoršená funkcia obličiek. Z dôvodu tejto významnej potenciácie nefrotoxicity a relatívne nízkemu riziku vlastnej nefrotoxicity sa sirolimus používa ako alternatíva CNI (1,64).

2.2.4.2. Biologické liečivá

- **Monoklonálne protilátky**

Monoklonálne protilátky proti receptoru pre interleukín 2 (anti-CD25)

Je to skupina protilátok proti α -podjednotke receptoru pre interleukín 2 (CD25) s malou imunogenicitou a minimálnym množstvom nežiaducich účinkov. Blokuje tento receptor len na aktivovaných T lymfocytoch, a preto spôsobuje vysoko selektívnu blokádu. Tieto monoklonálne protilátky sa používajú ako prevencia akútnej rejekcie, ako sekvenčné IS pri oddialenom nasadení CNI, alebo počas obdobia vysadzovania KS či CNI. Tiež sa vhodne kombinuje s CNI (1,55).

Medzi monoklonálne protilátky proti receptoru pre interleukín 2 patrí baziliximab. Baziliximab je chimérická (myšia a ľudská) monoklonálna protilátka imunoglobulín G1, ktorá je produkovaná rekombinantnou DNA technológiou. Obvyklá denná dávka je 20 mg 2krát denne formou intravenózneho bolusu alebo intravenózneho infúzie po dobu 20 až 30 minút (1,65).

Bezpečnosť a účinnosť baziliximabu bola overená pomocou niekoľkých dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických štúdií. Rejekcie obličiek boli nižšie oproti placebo, keď sa terapia baziliximabu kombinovala s cyklosporínom a KS, prípadne cyklosporínom, KS a azatioprínom či mykofenolátom mofetilom. Štúdia bez CNI však poukázala na vyšší výskyt rejekcií (1).

Monoklonálna protilátka anti-CD20

Monoklonálna protilátka proti znaku CD20 na B lymfocytoch (rituximab) sa okrem svojej indikácie (liečba ne-Hodgkinských lymfómov) používa na liečbu akútnej humorálnej rejekcie spojenej s tvorbou špecifických protilátok po transplantácii obličky. Znak CD20 reguluje aktiváciu bunkového cyklu a bunkovej diferenciácie B lymfocytov. Anti-CD20 monoklonálne protilátky spôsobujú depléciu B lymfocytov (1,55).

Rituximab je chimérická monoklonálna protilátka. Podáva sa intravenózne. Plazmatické bunky (zodpovedajúce za tvorbu protilátok) na svojom povrchu zväčša nemajú antigén CD20, zvyknú prežívať len krátkodobo. Množstvo týchto buniek závisí práve od ich CD20-pozitívnych prekurzorov. CD20-pozitívne B lymfocyty taktiež slúžia ako sekundárne antigén-prezentujúce bunky, ktoré zvyšujú účinok T lymfocytov (1,55,56).

- **Polyklonálne protilátky**

Polyklonálne protilátky sa preferujú v indukčnej aj antirejekčnej IS terapii. Získavajú sa imunizáciou králikov alebo koní ľudskými lymfocytmi. V súčasnosti sa používa takmer výlučne ATG, v minulosti sa

používal aj antilymfocytárny globulín. Účinok ATG spočíva najmä v deplícii T lymfocytov, pričom sa podané protilátky naviažu na množstvo povrchových znakov lymfocytov (1).

ATG sa využíva k profylaxii rejekcie alebo k liečbe steroid-rezistentných, prípadne vaskulárnych rejekcií. Nízka špecifickosť a veľká účinnosť spôsobujú dlhodobú depléciu T lymfocytov, a tým sa zvyšuje riziko oportúnnych infekcií a malignít v dlhšom odstupe od liečby. Prvá dávka, podobne ako u monoklonálnej protilátky proti znaku CD3, môže viesť k syndrómu z uvoľnenia cytokínov, ktorý sa prejavuje zimnicou a horúčkou. Medzi nežiaduce účinky terapie ATG taktiež patrí výskyt trombocytopenie a leukopénie (1).

2.2.5. Nádorové ochorenia ako dôsledok dlhodobej imunosupresie

Malignity, predovšetkým rakovina kože a lymfómy, patria medzi komplikácie IS terapie u pacientov po TxO (66,67). Malignity patria medzi najčastejšie príčiny smrti pacientov po TxO, po infekciách a kardiovaskulárnych (KVS) ochoreniach. Incidencia výskytu rakoviny po TxO je približne dvojnásobná až trojnásobná oproti zvyšnej populácii (68,69,70). Malignít po TxO pribúda, čo môže byť dôsledkom dlhšieho prežívania príjemcov obličiek (1,71).

Ku vzniku malignity môže dôjsť ako rekurencia u pacientov s anamnézou rakoviny pred TxO, prenesením rakoviny od donora alebo *de novo* vzniknutá rakovina po TxO. Vyššie riziko rozvoja rakoviny je u pacientov s GFR pod 50 ml/min z dôvodu chronického ochorenia obličiek (72,73,74).

Medzi najčastejšie typy rakoviny po TxO patrí nemelanómová rakovina kože (NMSC), rakovina obličiek, rakovina maternice a ne-Hodgkinovské lymfómy. Prevalencia je výrazne vyššia u pacientov po TxO než u ostatnej populácie predovšetkým v priebehu prvého roku po TxO (95). Medzi ďalšie často sa vyskytujúce rakoviny u pacientov po TxO oproti zvyšnej populácii patrí napr. rakovina žalúdka, hrubého čreva, pankreasu, pečene a pľúc (96). Medzi najčastejšie nádory centrálného nervového systému u pacientov po TxO patrí lymfóm z B-buniek. Vyskytuje sa predovšetkým u pacientov, ktorí podstúpili agresívnej IS s antilymfocytárnou protilátkou v indukčnej fáze (1). Nebola zistená vyššia incidencia rakoviny maternice a prostaty oproti populácii bez TxO (96).

Z registru United Network for Organ Sharing vyplýva, že k prenosu nádoru od darcu dôjde u 1 z 6 000 príjemcov kadaveróznej obličky, 1 z 15 000 zomrie ako dôsledok nádoru preneseného od darcu (1).

Pacienti s malignitou v anamnéze majú vyššie riziko rekurencie či *de novo* vzniku nádoru po TxO. Podľa databázy United Network for Organ Sharing 1 358 z 66 000 pacientov po Tx kadaveróznej obličky malo pred Tx malígne ochorenie v anamnéze. U 31 v týchto 1358 (2,3 %) bola pozorovaná rekurencia malignity po TxO. Rekurencia závisí na type nádoru a na dobe jeho liečby. Najčastejšie rekurencie boli pozorované u mnohopočetného myelómu (67 %), kožných nádorov (53 %), karcinómov močového

mechúra (29 %), sarkómov (29 %), symptomatických karcinómov obličiek (27 %) a karcinómu prs (23 %) (1).

Jednou z príčin rozvoja rakoviny po TxO môže byť IS CNI. Pri štúdií malignít po TxO bolo sledovaných 33 249 príjemcov kadaveróznej obličky, jedna pozorovaná skupina 30 424 pacientov mala v IS režime CNI bez inhibítorov mTOR a druhá skupina mala inhibítory mTOR (sirolimus alebo everolimus) bez CNI. Skúmala sa výskyt *de novo* malignity po 963 dňoch od začiatku štúdie. Incidencia malignity bola signifikantne nižšia u skupiny liečenej inhibítormi mTOR oproti skupine s CNI (0,60 % oproti 1,81 %, $p < 0,001$) (38). Počas randomizovanej štúdie bolo 231 pacientov po TxO rozdelených do dvoch skupín podľa dávky cyklosporínu. Skupine 116 pacientov podávali nízke dávky (75–125 ng/ml) a skupine 115 pacientov podávali štandardné dávky cyklosporínu (150–250 ng/ml). Po 66 mesiacoch u 9 zo 116 pacientov z prvej skupiny a u 1 zo 115 pacientov z druhej skupiny pozorovali známky rejekcie ($p < 0,02$). Zníženie dávky cyklosporínu viedlo k nižšej incidencii rakoviny ale k vyššiemu výskytu rejekcií (39).

Všeobecne medzi najčastejšie rizikové faktory rozvoja rakoviny patrí vyšší vek, alkohol, fajčenie, slnečné žiarenie, genetika, chronický zápal, časté infekcie, IS a obezita, pričom posledné štyri faktory sú častejšie u pacientov po Tx. Vyššie riziko rozvoja rakoviny sa vyskytuje u pacientov bielej rasy. Ďalej bola zistená spojitosť medzi výskytom onkovírusov a vznikom malígnych ochorení u imunosuprimovaných pacientov, predovšetkým výskyt vírusu Epstein-Barr a postranplantačných lymfoproliferácií, či HHV-8 (human herpesvirus) a Kaposiho sarkómu (1,69,73).

V Austrálii počas randomizovanej štúdie 96 pacientom po TxO podávali CNI alebo inhibítory mTOR počas 3,6 rokov (medián) (73). Incidencia karcinómu skvamózných buniek (squamous cell carcinoma, SCC) u pacientov s rakovinou kože v anamnéze pred TxO bola nižšia u mTOR inhibítorov (47,6 % oproti 70,5 %, $p = 0,048$). Viac než 35 % pacientov však muselo zmeniť IS terapiu po výskyte nežiaducich účinkov inhibítorov mTOR. Medzi tieto nežiaduce účinky patrila akútne tubulárna nekróza, pneumónia ako aj obtiažne hojenie operačnej rany. Z tohto dôvodu býva po TxO nasadená štandardná IS (1,73,76,77).

Za predpokladu včasného zachytenia malignity u pacientov po TxO zväčša nasleduje chirurgická resekcia a rádioterapia. Dochádza tiež k zníženiu IS terapie. Po ukončení onkologickej liečby je možné pacientovi nasadiť sirolimus (1,73).

Okrem pacientov po TxO je zvýšené (približne dvojnásobne až štvornásobne oproti populácii bez Tx) riziko výskytu rakoviny aj po Tx ďalších orgánov, napr. pečene, srdca a pľúc. Medzi najčastejšie sa vyskytujúce rakoviny po orgánových Tx sú spôsobené vírusovými infekciami, napr. Hodgkinovské a ne-Hodgkinovské lymfómy (spojené s výskytom vírusu Epstein-Barr), Kaposiho sarkómy (ľudský herpesvírus 8), rakovina pečene (vírusy hepatitídy C a B). Ďalšími rakovinami s vyššou prevalenciou

u pacientov po orgánových Tx sú rakoviny pľúc, obličiek, kože a štítnej žľazy. Celkovo najčastejšie sa vyskytovali ne-Hodgkinovské lymfómy a rakovina pečene, pľúc a obličiek. 89,4 % prípadov rakoviny pečene bolo u pacientov po Tx pečene (78).

2.3. Kožné nádory u pacientov po transplantácii obličky

2.3.1. Delenie rakoviny kože

Rakovina kože je najčastejším typom rakoviny u pacientov liečených IS po TxO (73). Rakovina kože vyskytujúca sa u pacientov po TxO sa delí podľa Svetovej zdravotníckej organizácie predovšetkým na melanómovú a NMSC. Medzi najčastejšie NMSC patrí SCC a karcinóm bazálnych buniek (basal cell carcinoma, BCC) (79,80). Ďalšie časté rakoviny kože boli Bowenova choroba (10,2 %) a bazoskvamózny karcinóm (5,1 %). Mortalita spojená s NMSC bola 25,6 % (79). V štúdií 836 pacientov po TxO sa u 1,9 % objavil výskyt rakoviny kože, z toho 50 % bolo SCC, 37,5 % BCC a 12,5 % malígnych melanómov. Najvyššiu úmrtnosť z rakovín kože vykazujú malígne melanómy (81).

Rakoviny kože, predovšetkým BCC a SCC, sa vyskytujú u 50 % pacientov 10 rokov po TxO a 80 % u pacientov 20 rokov po TxO (75). Incidencia BCC je približne 10krát a SCC 100krát vyššia u pacientov po TxO oproti bežnej populácii. Pomer incidencie SCC ku BCC je asi 4:1 (73).

2.3.2. Prehľad poznatkov o kožných nádoroch u pacientov po transplantácii obličiek

Do prehľadu štúdií boli zahrnuté systematické rešerše a meta-analýzy indexované v databáze PubMed. Boli vyhľadane pomocou kľúčových slov uvedených v kapitole 2.1. Primárne boli vyhľadávané štúdie s TxO. Zahrnuté boli aj štúdie Tx iných orgánov, ktoré sa zaoberali aj TxO. Prehľad štúdií zaoberajúcimi sa TxO a výskytom rakoviny kože je uvedený v Tab 1.

Z uvedených štúdií sa štyri zaoberali porovnávaním rizika vzniku rakoviny kože medzi sirolimom a CNI u pacientov po Tx orgánu. Všetky štyri publikované štúdie poukazovali na nižší výskyt NMSC u pacientov užívajúcich inhibítory mTOR oproti CNI (82,85,87,89). V jednom z článkov bol porovnávaný vplyv užívania sirolimu na rozvoj ďalších druhov rakoviny. Zistilo sa nižšie riziko rozvoja rakoviny obličiek, vyššie riziko rakoviny prostaty a nevýznamný rozdiel vo výskyte melanómov (85). V dvoch štúdiách poukazovali na vplyv užívania sirolimu na prežitie pacientov. V štúdií od autorov Wolf S a kol. (82) boli výsledky nejednoznačné a v štúdií od autorov Knoll GA a kol. (87) bol preukázaný negatívny vplyv sirolimu.

Tabuľka 1: Prehľad systematických rešerší a meta-analýz zaoberajúcich sa rozvojom rakoviny u pacientov po transplantácii obličky (82,83,84,85,86,87,88,89,90)

Názov (prvý autor) Štát Rok vydania	Počet štúdií zahrnutých do analýzy	Celkový počet pacientov	Hlavné výsledky
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. (Wolf S a kol.) Nemecko 2018	13	5 924	Incidenca rakoviny po Tx bola nižšia u mTORi, prípadne kombinácie mTORi a inhibítorov kalcineurínu, oproti monoterapii inhibítormi kalcineurínu. Malý rozdiel v prežití graftu u monoterapie inhibítormi kalcineurínu oproti mTORi, alebo kombinácie inhibítorov kalcineurínu a mTORi, v prospech monoterapie inhibítormi kalcineurínu. Výsledky prežitia pacientov po TxO s inhibítormi kalcineurínu oproti mTORi boli nejednoznačné.
Cancer risks in recipients of renal transplants: a meta-analysis of cohort studies. (Wang Y a kol.) China 2017	11	79 988	Pacienti po TxO majú vyššie riziko rozvoja nádorov než u iných orgánových Tx. To neplatí u rizika rakoviny maternice a prostaty.
Azathioprine and Risk of Skin Cancer in Organ Transplant Recipients: Systematic Review and Meta-Analysis. (Jiyad Z a kol.) USA 2016	27	366 138	56% vyššie riziko SCC u pacientov liečených azatioprínom.
Sirolimus effects on cancer incidence after kidney transplantation: a meta-analysis. (Yanik EL a kol.) USA 2015	22	39 039	54% nižšia incidencia NMSC u pacientov po TxO liečených sirolimom oproti cyklosporínu. Nižšia incidencia rakoviny obličiek u pacientov so sirolimom. Vyššia incidencia rakoviny prostaty u pacientov so sirolimom. Bez významnej zmeny incidencie melanómov u pacientov so sirolimom.

Názov (prvý autor) Štát Rok vydania	Počet štúdií zahrnutých do analýzy	Celkový počet pacientov	Hlavné výsledky
Increased risk of melanoma in organ transplant recipients: systematic review and meta-analysis of cohort studies. (Green AC a kol.) Australia 2015	20	367 480	Viac ako dvojnásobný risk rozvoja melanómov u pacientov po orgánovej Tx oproti bežnej populácii. Najvyššie riziko rozvoja melanómov u pacientov po Tx pečene a srdca, 5krát vyššie oproti bežnej populácii. Dĺžka imunosupresie nebola priamo spojená s rizikom melanómov.
Effect of sirolimus on malignancy and survival after kidney transplantation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. (Knoll GA a kol.) Canada 2014	21	5 876	U pacientov po TxO liečených sirolimom znížené riziko malignity o 40 % a NMSC o 56 % oproti kontrolným skupinám s inhibítormi kalcineurínu. Znížené riziko malignít a NMSC u pacientov po prechode na sirolimus. Zvýšené riziko úmrtia u pacientov so sirolimom oproti kontrolným skupinám s inhibítormi kalcineurínu.
Donor cancer transmission in kidney transplantation: a systematic review. (Xiao D a kol.) Australia 2013	69	104	Najčastejšie prenesenými rakovinami od donorov boli rakovina obličiek (19 %), melanómy (17 %), lymfómy (14 %) a rakovina pľúc (9 %). 50 % pacientov s melanómami a s rakovinou pľúc prežilo viac ako 24 mesiacov po TxO. 70 % pacientov s rakovinou obličiek prežilo viac ako 24 mesiacov po TxO.
Sirolimus and non-melanoma skin cancer prevention after kidney transplantation: a meta-analysis. (Gu YH a kol.) China 2012	5	1 499	Pacienti po TxO pri terapii sirolimom mali výrazne nižšie riziko NMSC (RR = 0,49, 95% CI, 0,32–0,76).
Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. (Grulich AE a kol.) Australia 2007	12	476 149	Výrazne vyššie riziko rakoviny u pacientov s HIV a pacientov po Tx oproti bežnej populácii. Podobne zvýšené riziko rakoviny u pacientov s HIV ako u pacientov po Tx. Vyšší výskyt rakovín súvisiacich s infekciami u pacientov s HIV.

BCC: karcinóm bazálnych buniek; HIV: vírus ľudskej imunodeficiencie; mTORi: inhibitor mammalian target of rapamycin; NMSC: nemelanómová rakovina kože; SCC: karcinóm skvamózných buniek; Tx: transplantácia; TxO: transplantácia obličky; USA: Spojené štáty americké.

Štyri štúdie sa zaoberali porovnávaním výskytu rakoviny u bežnej populácie oproti pacientom po Tx alebo u pacientov po Tx rôznych orgánov (83,86,88,90). Jednou z najčastejšie sa vyskytujúcich rakovín u pacientov po Tx orgánov bol melanóm, predovšetkým u pacientov po Tx pečene a srdca (86,88). Štúdia od autorov Wang Y a kol. (83) porovnávala riziko rôznych druhov rakovín u pacientov po TxO oproti pacientom po Tx iných orgánov. Vyšší výskyt všetkých skúmaných druhov rakovín bol zistený u pacientov po TxO okrem rakoviny maternice a prostaty.

Jedna štúdia sa zaoberala vplyvom užívania azatioprínu na riziko rozvoja rakoviny kože u pacientov po orgánovej Tx (84).

2.3.3. Výskyt kožných nádorov v Českej republike, na Slovensku a vo svete

Incidencia melanómov aj NMSC u pacientov rastie. Dôvodom môže byť kombinácia vyššieho vystavovania sa slnečnému a UV žiareniu (najmä u pacientov fototypu I a II, delenie fototypov podľa Fitzpatricka), zmenám v štýle oblečenia, narastajúcemu veku populácie, stenčeniu ozónovej vrstvy a IS (97,98,99).

Od roku 1970 do roku 2006 vzrástla incidencia NMSC v ČR z 37,1 na 161,3 na 100 000 obyvateľov. Prevalencia NMSC ku dňu 31. 12. 2005 bola 2 872,3 na 100 000 obyvateľov (100). Na SVK stúpol počet nových prípadov s NMSC od roku 2004 do roku 2010 z 4 005 prípadov na 5 594 prípadov (101,102). V roku 2011 bolo na SVK 14 % prípadov NMSC u mužov a 16 % prípadov NMSC u žien z celkového počtu rakovín. U mužov bol výskyt NMSC na druhom mieste po zhubnom nádore pľúc a u žien na druhom mieste po zhubnom nádore prsníka (107).

Incidencia BCC vo Veľkej Británii bola v porovnaní so severom krajiny vyššia na juhu a juhozápade, kde bola približne 100 na 100 000 obyvateľov. Celkovo bola incidencia 38 až 115 na 100 000 obyvateľov do roku 2012. Incidencia za toto obdobie SCC bola vo Veľkej Británii nižšia než u BCC, a to 14 až 98 na 100 000 obyvateľov v závislosti od konkrétnej oblasti, v ktorej bývali (104). V Holandsku bola prevalencia BCC v roku 2008 1,4 % a v najstaršej sledovanej skupine (≥ 65 rokov) 5,4 % (105). V Európe sa zachytilo približne 98 prípadov NMSC na 100 000 obyvateľov na rok (102). V Austrálii bola v roku 1985 incidencia NMSC 555 na 100 000 obyvateľov, v roku 2011 stúpol tento počet na 2 448 na 100 000 obyvateľov. Výskyt rakoviny kože bol vyšší u mužov a incidencia BCC prevažovala nad incidenciou SCC (97,98). V USA sa od roku 2006 do roku 2012 zvýšil počet pacientov s NMSC z 2,4 milióna na 3,3 milióna. Viac ako 5,4 miliónov prípadov rakoviny kože bolo diagnostikovaných každoročne v USA (106). Celosvetový ročný nárast incidencie malígneho melanómu bol v závislosti od geografickej polohy asi o 3 až 7 % (103).

2.3.4. Rizikové faktory pre výskyt kožných nádorov u pacientov po transplantácii obličiek

Rakovina kože sa vyskytuje až 12krát častejšie (u pacientov po TxO), ak je koža vystavená slnečnému žiareniu. Na vzniku rakoviny kože sa podieľa mnoho rizikových faktorov, ktoré môžeme rozdeliť na endogénne a exogénne. Medzi endogénne rizikové faktory patrí fototyp (predovšetkým I a II), pigmentové névy, prítomnosť dysplastických név a rakovina kože v osobnej anamnéze či RA. Do exogénnych rizikových faktorov sa radí typ a stupeň kumulatívneho vystavovaniu sa UVŽ (súvisí s geografickou polohou), spálenie sa, nedostatočná ochrana pred slnečným žiarením a doba užívania IS. Vyššie riziko sa vyskytuje v oblastiach s intenzívnym slnečným žiarením (napr. Austrália) a vo vyššej nadmorskej výške (napr. Kanada, Škótsko, Švédsko). Výskumy poukazovali, že pri nižšom vystavovaní sa UVŽ počas detstva a adolescencie pomocou ochrany pred ním, sa znižuje celoživotné riziko incidencie NMSC asi o 78 %. Najrizikovejším IS je v tejto oblasti azatioprín, ktorý môže spôsobovať výskyt bradavíc, a tie môžu podliehať malígnym zmenám pod vplyvom slnečného žiarenia (1,79,108).

Chronické vystavovanie sa slnečnému žiareniu má väčší vplyv na rozvoj NMSC a krátkodobé, ale intenzívne slnečné žiarenie, má väčší vplyv na rozvoj melanómov. Melanómy sa môžu rozvinúť z benígnych alebo dysplastických névov, vplyv na rozvoj SCC môže mať aktinická (solárna) keratóza (94). Najčastejšie sa po TxO stretávame s NMSC spôsobenou IS. Výskyt malígnych melanómov u pacientov po TxO je asi 2krát častejší a taktiež častejšie metastázujú a môžu byť príčinou úmrtia pacientov vo viacerých prípadoch než u bežnej populácie (1,79).

o Genetické rizikové faktory

Ľudia s fototypom I až II majú najvyššie riziko pre vznik rakoviny kože. Tieto fototypy sa vyznačujú svetlou farbou pokožky, očí a vlasov, prípadne pehami. Pri pobyte na slnečnom žiarení sa buď neopália vôbec, alebo sa spália. U mužov sa stretávame asi 2krát častejšie s BCC a 3krát častejšie so SCC než u žien, na druhej strane tu môže byť faktorom aj väčšie vystavovanie sa UVŽ (108,109).

Približne 8 až 10 % pacientov s malígnym melanómom má príbuzného v prvom stupni s touto chorobou. Táto skutočnosť môže súvisieť s tým, že členovia rodiny často trávajú na slnku podobne veľa času a majú podobný fototyp (108).

o Výskyt névov

Pigmentové névy sa vyskytujú prevažne v oblasti bazálnej vrstvy epidermy a vznikajú ložiskovou proliferáciou a premenou melanocytov. Jedná sa o benígne lézie, ktoré môžu byť vrodené aj získané, pričom asi u 4 až 6 % prípadov s vrodenými pigmentovými névami sa rozvinie malignita. U jedincov s dysplastickými névami je toto riziko vyššie (110).

Riziko malignity sa zvyšuje s veľkosťou névy. Vrodené névy, ktoré v majú v dospelosti približne 1,5 cm, len výnimočne prechádzajú do malignity. Odstránenie névy v rámci profylaxie nezaručuje ochranu pred vznikom melanómu (110,111).

Dysplastické névy, tiež nazývané atypické névy, Clarkove névy či FAMM syndróm (familial atypical multiple mole syndrome), môžu napodobňovať iniciálny melanóm. Jedinci s dysplastickými névami majú asi 2krát vyššie riziko vzniku melanómu pri jednom néve, v prípade 10 név sa riziko zvyšuje dvadsaťnásobne. Podľa jednej desaťročnej štúdie je riziko vzniku melanómu u ľudí s dysplastickými névami 10,7 %, pričom toto riziko u kontrolnej skupiny bolo 0,62 % (110,111,112).

- **Fajčenie ako rizikový faktor**

Počas longitudinálnej štúdie vo Veľkej Británii sledovali 1 223 626 žien bez predchádzajúceho výskytu rakoviny kože. Skúmaným faktorom bolo predovšetkým fajčenie, ktoré bolo zaznamenané na začiatku štúdie a potom každých 3 až 5 rokov. Po 14 rokoch pozorovania malo 6 699 žien SCC a 48 666 žien malo BCC. Fajčiari mali nárast incidencie SCC zvýšený (RR = 1,22; 95 %CI; 1,15 až 1,31), ale incidencia BCC sa znížila (RR = 0,80; 0,78 až 0,82). Na začiatku štúdie bolo 21 % (252 547) fajčiarov, 28 % (346 657) bývalých fajčiarov a 51 % (624 422) nefajčiarov. Fajčiari (nepočítajúc bývalých fajčiarov) mali asi o 20 % vyššiu incidencia vzniku SCC než nefajčiari a 20 % nižšiu incidencia BCC než nefajčiari. U fajčiarov, ktorí vyfajčili viac ako 15 cigariet za deň, bola vyššia incidencia SCC než u tých, ktorí fajčili menej. U incidencie BCC sa nenašla závislosť od počtu vyfajčených cigariet za deň. Výskyt BCC (0,99; 0,97 až 1,01) či SCC (RR = 1,00; 0,95 až 1,06) u bývalých fajčiarov oproti nefajčiarom bol rovnaký až mierne vyšší (113).

2.4. Fotoprotekcia a ďalšie možnosti prevencie kožných nádorov

Vystavenie UVŽ je najdôležitejší rizikový faktor pre vznik všetkých troch typov rakoviny kože. Oveľa vyššiu prevalenciu než rakovina kože má fotostarnutie či predčasné starnutie kože, ku ktorému taktiež dochádza pri vysokej kumulatívnej expozícii UVŽ slnka (114). V Tab 2 je prehľad rešerší a meta-analýz zaoberajúcich sa vplyvom fotoprotekcie na rozvoj rakoviny kože.

Tabuľka 2: Prehľad systematických rešerší a meta-analýz zaoberajúcich sa vzťahom fotoprotekcie a rakoviny kože (91,92,93)

Názov (prvý autor) Štát Rok vydania	Počet štúdií zahrnutých do analýzy	Celkový počet pacientov	Hlavné výsledky
A qualitative systematic review of the efficacy of sun protection education in organ transplant recipients. (Wu SZ a kol.) USA 2016	9	1 008	Poučenie o fotoprotekcii môže viesť ku zvýšenej ochrane pacientov proti slnečnému žiareniu. Nejasný vplyv poučenia pacientov o fotoprotekcii na rozvoj rakoviny kože po TxO.
Oral retinoids for the prevention of skin cancers in solid organ transplant recipients: a systematic review of randomized controlled trials. (Chen K a kol.) UK 2005	3	127	Užívanie retinoidov môže znižovať výskyt rakoviny kože u pacientov po orgánovej Tx. Hlavným limitom používania retinoidov sú ich nežiaduce účinky.
Use of topical sunscreens and the risk of malignant melanoma: meta-analysis of 9 067 patients from 11 case-control studies. (Huncharek M a kol.) USA 2002	11	9 067	Nepotvrdila sa súvislosť medzi používaním opaľovacích krémov a rozvojom malígnych melanómov, RR = 1,01.

RR: relatívne riziko; Tx: transplantácia; TxO: transplantácia obličky; UK: Anglicko; USA: Spojené štáty americké.

Zo skúmaných faktorov vplývajúcich na rozvoj rakoviny kože sa preukázal priaznivý účinok iba u retinoidov v štúdií od autorov Chen K a kol. (92). Nebol preukázaný jednoznačný pozitívny ani negatívny vplyv poučenia pacientov o fotoprotekcii ani používania opaľovacích krémov (91,93)

2.4.1. Fotoprotekcia

Medzi faktory, ktoré ovplyvňujú prenos UV svetla na ľudskú kožu, patria prirodzene sa vyskytujúce fotoprotektívne faktory, ako ozónová vrstva, oblaky či hmla, prirodzene sa vyskytujúce biologické faktory, chromofory epidermy (115). Ľudská koža, predovšetkým epiderma, obsahuje chromofory (napr. melanín), absorbujúce UVž, medzi ktoré patrí DNA, urokanová kyselina, aminokyseliny a melaníny spolu s ich prekurzormi a metabolitmi (116). Medzi ďalšie fotoprotektívne faktory patrí oblečenie, pokrývky hlavy, slnečné okuliare a okenné sklo a filtre UVž, kam patria rôzne opaľovacie krémy (115).

Slnko emituje širokú škálu UVž. Všetko škodlivé UVC (200 až 280 nm) a väčšina UVB (280 až 320 nm) žiarenia je absorbovaná ozónovou vrstvou v stratosfére. Táto vrstva však nemá vplyv na UVA (320 až 400 nm) žiarenie (117). Na množstvo UVB a UVA žiarenia, ktoré preniká až k povrchu Zeme, vplýva zemepisná šírka, výška, ročné obdobie, denná doba, oblačnosť a ozónová vrstva. Najviac UVž dopadá v oblasti rovníka a vo vyšších oblastiach a je najsilnejšie v období od desiatej hodiny ráno do štvrtej popoludní. Pomer UVA a UVB žiarenia na zemskom povrchu je asi 20:1. UVA sa dostáva do hlbších vrstiev kože a nie je filtrované sklom okien, na rozdiel od UVB žiarenia (115). UVB žiarenie ovplyvňuje len bunky epidermy. UVž dopadajúce na povrch Zeme obsahuje relatívne malé množstvo UVB (5 až 10%), zvyšok je UVA žiarenie. UVB žiarenie je však oveľa viac a efektívnejšie absorbované DNA, a teda je považované za viac karcinogénne (118). Prvotná reakcia ľudskej kože na ožiarenie UVB žiarením zahŕňa erytém, edém a stmavnutie pigmentu, po ktorom nasleduje oneskorené opálenie, zhrubnutie epidermy a dermy a syntézu vitamínu D. Medzi chronické efekty UVž patrí fotostarnutie, imunosupresia a fotokarcinogenita. UVA žiarenie viac vplýva na opálenie kože, UVB má väčší účinok na vznik erytému (115).

- **Prirodzene sa vyskytujúce biologické faktory**

Melanín, ktorý obsahujú predovšetkým bunky epidermy, dokáže absorbovať UVž aj viditeľné žiarenie. Ich absorpcia sa zvyšuje so skracujúcou sa vlnovou dĺžkou (119). Počas fotoexcitovaného stavu dokáže produkovať voľné radikály, ktoré podporujú vznik nádorov a chronické fotopoškodenie. Melanín dokáže ochrániť kožu fyzickým blokovaním a rozptyľovaním UVž. Stupeň fotoprotekcie epidermy závisí od hrúbky kože a stupňa jej pigmentácie. Najcitlivejšie sú z tohto dôvodu fototypy I a II predovšetkým v oblasti tváre, kde je vrstva kože tenšia (115).

- **Fyzické fotoprotektívne faktory**

Oblečenie: pôsobí ako bariéra proti UVB žiareniu. Stupeň ochrany látky pred UVž sa označuje UV ochranný faktor („UV protection factor“), ktorý je obdobný k ochrannému faktoru (sun protecting

factor, SPF) opaľovacích krémov (115). Ochrana svetlo sfarbeným oblečením je ekvivalentná SPF 10. Približne tretina bežne predajného letného oblečenia poskytuje UV ochranný faktor menej než 12 až 15. Na ochranu pri extrémnych expozíciách UVž je odporúčaný UV ochranný faktor 40 a vyšší (120). Len približne polovica látok má UV ochranný faktor 30+, čo je európsky štandard (115). Je vhodné, aby bola látka dostatočne odolná voči faktorom znižujúcim jej UV ochranný faktor, ako je napr. naťahovanie látky alebo jej vlhkosť. Ochranný vplyv proti UVž rastie tiež s hrúbkou tkaniny a je výrazne vyšší u tmavých látok (120).

Pokrývky hlavy a make-up: poskytujú rôznu ochranu hlavy a krku pred UVž, ktorá závisí od šírky okraju, materiálu a tkania. Klobúk so širokým okrajom (> 7,5 cm) poskytuje SPF 7 na nos, 3 na líca, 5 na krk a 2 na bradu. Stredne široký okraj (2,5 až 7,5 cm) poskytuje SPF 3 na nos, 2 na líca a krk a žiadny na bradu a úzky okraj poskytuje SPF 1,5 na nos a minimálnu ochranu krku. Make-up bez opaľovacieho krému poskytuje SPF 3 až 4 v dôsledku obsahu pigmentu (115).

Slnčné okuliare: UVB žiarenie spôsobuje oxidačné poškodenie šošovky a vysoké dávky UVA žiarenia poškadzujú bunkové aj optické funkcie šošovky. Ochranné mechanizmy oka zahŕňajú pigment xantofyl, chromofory šošovky, melanín, glutathionperoxidáza superoxididismutáza a radikálové scavengery ako sú vitamín E a C, betakarotén a ubichinón. Nadmerné vystavovanie UVž môže viesť k fotokeratokonjunktivitíde, akútnej solárnej retinopatii, chronickému poškodeniu zraku ako napr. prispôsobenie sa na tmu. Chronické vystavovanie šošovky UVž môže spôsobovať katarakty a rakovinu očí (115).

Účinnosť ochrany očí slnečnými okuliarmi závisí na ich veľkosti a tvare, materiáloch absorbujúcich UVž v šošovke a na odraze vonkajšieho povrchu šošovky. Bezfarebné sklá absorbujú väčšinu žiarenia pod 320 nm, nemajú však efekt proti UVA žiareniu. Tmavé šošovky blokujú dlhšie vlnové dĺžky, vrátane UVA a viditeľného žiarenia. Vysoká cena okuliarov nezaručuje optimálnu ochranu pred UVA žiarením (115).

○ **Filtre UVž**

Viacere štúdie poukazujú na nižšiu prevalenciu aktinickej keratózy a SCC nie však BCC. Táto prevalencia sa vyskytuje u ľudí, ktorí pravidelne používajú opaľovacie krémy. Systematický prehľad (Lautenschlager S a kol.) však nepoukázal na priaznivý účinok v prevencii malígnych melanómov opaľovacími krémami. Topické opaľovacie krémy sa delia na dve široké kategórie: anorganické (pôvodne označované ako fyzické) a organické (pôvodne označované ako chemické) činidlá (120).

Účinnosť fotoprotekcie u opaľovacích krémov vyjadruje SPF, ktorý sa dá vypočítať ako pomer minimálnej erytémovej dávky na koži ošetrenej 2 mg/cm² opaľovacieho krému k minimálnej erytémovej dávke kože neošetrenej opaľovacím krémom u daného jedinca (121).

○ **Anorganické činidlá**

Patrí sem oxid titaničitý a oxid zinočnatý, ktoré odrážajú a rozptyľujú UVŽ a viditeľné žiarenie z vrstvy inertných kovových častíc, ktoré tvoria matnú bariéru. Sú fotostabilné, nereagujú s organickými opaľovacími krémami a poskytujú ochranu pred UVŽ odrazom aj absorpciou. Vyšší index odrazu oxidu titaničitého oproti oxidu zinočnatému (2,6 a 1,9) má za dôsledok belší vzhľad a tým pádom je menej kozmeticky akceptovateľný. Pri zmenšení častíc na 10 až 50 nm (mikronizovaná forma) dochádza k menšiemu rozptylu viditeľného žiarenia a tým aj k vyššej kozmetickej akceptovateľnosti. Mikronizácia taktiež vedie k absorpcii kratších vlnových dĺžok, obe anorganické činidlá teda poskytujú vysokú ochranu pred škodlivým UVŽ a dobrú protekciu proti imunomodulácii vyvolanej UVB žiarením. Oxid titaničitý viac chráni kožu pred UVB žiarením a oxid zinočnatý pred UVA žiarením. Ani jeden sa nevstrebáva pod stratum corneum, nespôsobujú iritáciu kože a nie sú žiadne doklady o ich fotogenotoxicite *in vivo*, a preto je odporúčané ich používanie u detí (120).

○ **Organické činidlá**

Absorbujú UVŽ, ktoré aktivuje elektróny činidla do excitovaného stavu. Pri návrate z excitovaného stavu dochádza k emisii malého množstva energie v podobe tepla a fluorescencie. Medzi najčastejšie používané UVB filtre patria cinnamáty (hlavne 2-etyl-*p*-metoxycinnamát, EMC), deriváty kafry, medzi staršie UVB filtre sa radia salicyláty a para-aminobenzoová kyselina a ich deriváty. Mexoryl XL (drometrizol trisiloxan) absorbuje UVA aj UVB žiarenie, taktiež chráni pred vyvolaním pigmentácie. Samo-opaľovací produkt, dihydroxyacetón, neposkytuje ochranu pred slnečným žiarením. Organické aj anorganické filtre UVŽ pôsobia synergicky a zvyšujú SPF (120).

Vzhľadom na skutočnosť, že spálenie kože spôsobuje predovšetkým UVB žiarenie, boli v minulosti opaľovacie krémy vyrábané predovšetkým na filtrovanie UVB žiarenia. Kvôli tomu, že si ľudia, ktorí tieto krémy používali, menej uvedomovali svoju expozíciu slnečnému žiareniu, vystavovali sa mu v dlhších časových intervaloch bez toho, aby sa spálili. Opaľovacie krémy sa ale nevyznačovali dostatočnou schopnosťou filtrovať UVA žiarenie, čo môže vysvetľovať zvýšený výskyt melanómov u týchto ľudí. UVA filtre poskytujú ochranu pred malígnymi melanómami (118).

Počas pobytu na slnku treba taktiež brať ohľad na svoje okolie. Medzi povrchy, ktoré najviac odrážajú slnečné žiarenie, patrí sneh (> 30 %), biely piesok, vodná hladina a biele betónové plochy (121).

2.4.2. Ďalšie spôsoby prevencie vzniku kožných nádorov

Mnoho fytozlučénin a ich derivátov nachádzajúcich sa v potrave patrí medzi proti-rakovinové zlúčeniny (122). Oxidačný stres spôsobený UVŽ a znečisteným prostredím je faktorom, ktorý urýchľuje starnutie kože, vyvoláva zápal kože a karcinogézu (123). Luteolín (3,4,5,7-tetrahydroxy flavon) je flavonoid, ktorý obsahuje množstvo rozličných rastlín, vrátane zeleniny, liečivých bylín a ovocia (122). V kombinácii s kvercetínom pôsobia preventívne pomocou mnohých mechanizmov proti vysoko invazívnym línii nádorových buniek. Luteolín taktiež spôsobuje zníženie hladín rastovým faktorom epidermy (epidermal growth factor) indukovaných markerov epiteliálne-mezenchymálneho prechodu (epithelial-mesenchymal transition) a taktiež spôsobuje obnovu medzibunkových spojov (122,124). Luteolín navyše redukuje UVB navodenú bunkovú smrť blokovaním vnútrobunkového signálu apoptózy. Na druhej strane sa zistilo, že podávanie luteolínu inhibuje mediátorov zápalu ako prostaglandín E2 a interleukín 1 α . Výsledky výskumu poukazujú na to, že luteolín inhibuje rôzne aspekty reakcie na spálenie slnečným žiarením, čo vedie k zvýšenému množstvu keratinocytov, a teda sa citlivosť malígnych buniek v UVB žiarení nemení (122,125).

Bolo dokázané, že podávanie prirodzene sa vyskytujúcich zlúčenín nachádzajúcich sa v strave, sa môže radiť medzi potenciálne stratégie v prevencii vzniku rakoviny kože. Medzi tieto zlúčeniny patrí resveratrol, ktorý sa vyskytuje prevažne v hrozne, červenom víne, bobuľovom ovocí a arašidoch, proantokyanidiny v semiačkach hrozna, ďalej (-)-elagalokatechín-3-galát v zelenom čaji či kurkumín a ďalšie fytozlučéniny. Tieto chemoprotektívne látky blokujú rôznymi cestami karcinogézu vrátane počiatočných fáz a progresie vzniku tumoru (126).

Zložky *Schisandry chinensis* majú proti-rakovinové účinky, ktoré sa prejavujú pomocou indukcie zástavy bunkového cyklu a následnej apoptózy ako aj zástavy metastázy rakovinomtvorných buniek, ako sa ukázalo pri experimentoch na zvieratách (127).

Štúdia, v ktorej bolo pozorovaných 69 635 ľudí s priemerným vekom 62 rokov (rozsah 50 až 76) a 52 % žien, skúmala, či zvýšený príjem vitamínu A a karotenoidov má vplyv na vznik a progresiu melanómov. Po 5,84 rokoch sledovania bolo identifikovaných 566 prípadov melanómov. Väčšina prípadov melanómov sa vyskytla u mužov s fototypom I alebo II. U ľudí, ktorí brali suplementy retinolu, bolo pozorované zníženie rizika vzniku melanómov, tento účinok sa však signifikantne prejavil v skupine, ktorá brala vysoké dávky retinolu (> 1 200 μ g denne) oproti skupine, ktorá retinol neužívala. Zníženie rizika bolo výraznejšie u skupiny, ktorá bola vystavená slnečnému žiareniu. Podávanie betakaroténu neovplyvnilo riziko vzniku melanómov (128).

Patogenéza NMSC zahŕňa narušenie viacerých signálnych dráh, ktoré okrem iniciácie rakoviny kože vedú k zápalu, proliferácii neoplastických lézií a potlačeniu apoptózy (129,130). Cyklooxygenázy (COX)

predovšetkým COX-2 je neustále zvýšená v NMSC. Z tohto dôvodu NSAID znižujú riziko rozvoja rakoviny kože aj iných orgánov u ľudí aj pokusných zvierat (131). U pacientov s vysokým rizikom rozvoja rakoviny kože po transplantácii je bezpečnejšie použitie liekov ako chemoprevencie než časté chirurgické odstránenie nádoru. Kvôli zníženiu gastrointestinálnej a KVS toxicity NSAID boli syntetizované NSAID schopné uvoľňovať oxid dusnatý (NO-NSAID). NO-NSAID majú podobne ako NSAID antiproliferačné a protirakovinotvorné účinky. Do tejto skupiny sa radí napr. NO-sulindak, ktorý znižuje UVB žiarením indukovanú fototoxicitu na kožu. Pri testovaní na myšiach bolo zistené, že NO-sulindak výrazne znížil UVB-indukovanú rakovinu kože oproti kontrolnej skupine myší (130).

Prebiehala štúdia účinku selénu *in vitro* UV-indukovaním oxidačného stresu v melanocytoch na ich apoptózu a bunkový cyklus. Štúdia pokračovala *in vivo* za použitia transgénnych myší. Topické liečenie týchto myší pomocou L-selénmetionínu viedlo k výraznému oneskoreniu rozvoja UV-indukovaného melanómu. Bolo však taktiež zistené, že rýchlosť rastu týchto tumorov po ich vzniku sa zvýšila (132).

Karvedilol absorbuje UVž podobne ako opaľovacie krémy. Účinkami karvedilolu pri jeho topickej aplikácii sa zaoberala štúdia s cieľom zistiť, ako vplyva na UV-indukovanú neoplastickú transformáciu. Krátkodobé topické používanie karvedilolu malo protizápalové účinky a po vystavení UVž, ktoré spôsobuje zhrubnutie kože, sa po 24 hodinách ukázalo jej následné stenčenie. Prebiehala štúdia na myšiach, ktorá zisťovala vplyv chronického užívania karvedilolu na vznik tumorov vplyvom UVž. Do štúdie boli zahrnuté dve kontrolné skupiny. U jednej používali opaľovací krém a u druhej acetón. Bolo zistené, že len u karvedilolu bol oneskorený vznik tumorov o tri týždne oproti kontrolným skupinám. (133).

3. Praktická časť

3.1. Metodika

3.1.1. Usporiadanie štúdie a popis sledovanej populácie

Táto prierezová štúdia prebiehala od 15. apríla 2019 do 31. decembra 2019 vo Fakultnej nemocnici Hradca Králové (FNHK). Oslovení boli všetci pacienti Hemodialyzačného strediska FNHK.

Prehľad vstupných kritérií:

- Vek nad 18 rokov.
- TxO do 24. apríla 2019.
- V priebehu štúdie aktívna návšteva Hemodialyzačného strediska FNHK.
- Podpis informovaného súhlasu so zúčastnením sa štúdie.

Prehľad vylučovacích kritérií:

- Výrazne zhoršený kognitívny alebo zdravotný stav posúdený zdravotnou sestrou pred oslovením k vstupu do štúdie.

Pred začiatkom zberu dát bola štúdia schválená Etickou komisiou FNHK.

Zber dát bol súčasťou rozsiahlej štúdie. Dotazníkový arch obsahoval okrem otázok ohľadom sociálnych charakteristík aj otázky týkajúce sa adherencie k IS a postoje pacienta k liečbe. Zo zdravotníckej dokumentácie boli navyše zisťované konkrétne rizikové faktory rakoviny kože, ktorým sa vo svojej diplomovej práci venovala Kristína Sidorová.

3.1.2. Forma zberu dát

Dáta boli získavané zo zdravotníckej dokumentácie pacientov a z výpovedí pacientov v dotazníkoch, ktoré sami vyplňali.

○ Výpoveď pacientov pomocou dotazníkov

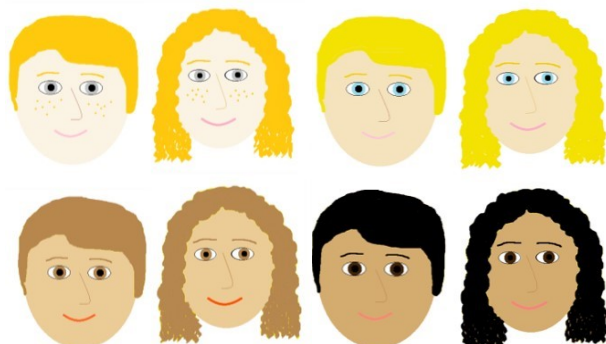
Po preštudovaní rizikových faktorov týkajúcich sa vzniku nádorov kože sme z nich vybrali primárne faktory zaoberajúce sa fotoprotekciou. Po zhodnotení pilotnej štúdie na 10 dobrovoľníkoch rôzneho veku a socio-demografického zázemia, sme upravili otázky dotazníka na jeho finálnu verziu. Ich odpovede neboli zahrnuté do výsledného hodnotenia. Oslovení pacienti podpísali informovaný súhlas a boli oboznámení s tým, že ich dáta budú anonymizované a budú slúžiť len pre vedecké účely.

Pacient vyplnil dotazník, ktorý obsahoval otázky na:

- Socio-demografické charakteristiky.
- Aktuálnu IS terapiu.
- Fotoprotekciu.
- Expozíciu slnečnému žiareniu.
- Určenie fototypu pacienta.
- Sebaohodnotenie zdravotného stavu.

Fototyp kože si pacienti určovali pomocou dvoch otázok. Prvá obsahovala obrázky zodpovedajúce 4 základným fototypom podľa Fitzpatricka (obr. 1), s ktorými sa predovšetkým stretávame na území ČR. Druhá otázka sa zaoberala reakciou kože pacienta na vplyv slnečného žiarenia (obr. 2).

Ďalej sme zisťovali povedomie o zvýšenom riziku rozvoja kožných nádorov, povedomie o fototoxicite liečby, frekvenciu návštev dermatológa, spôsob ochrany pred slnečným žiarením a činnosti, pri ktorých sa chránia pred slnečným žiarením. Zbierali sme informácie o frekvencii vystavovania sa pacientov priamemu slnečnému žiareniu.



Obrázok 1: Prehľad fototypov podľa dotazníka

5. **Jak by reagovala Vaše pokožka na slnečné žiarenie?** (Zaškrtněte 1 odpověď)

- Mám citlivou kůži, která zrudne a neopálí se
- Obvykle se nejdřív spálím, potom opálím
- Málokdy se spálím, dobře se opaluji
- Mám odolnou kůži, která se nespálí

Obrázok 2: Prehľad výberu odpovedí na otázku výberu reakcie pokožky na slnečné žiarenie

○ **Zdravotnícka dokumentácia**

K základným zbieraným informáciám patrilo dátum narodenia, z ktorého sme vypočítali vek pacienta (v rokoch), ďalej pohlavie, dátum TxO, počet rokov od TxO a funkcie obličiek (GFR). Referenčný dátum, ku ktorému sa tieto informácie vzťahujú, bol 1. jún 2019. Zisťovali sme aj RA zameranú na ochorenia

obličiek, KVS systému a výskyt malignít. Vybrali sme ochorenia obličiek, aby sme zistili prípadný genetický predpoklad u pacientov štúdie. Ďalej sme ako pozorovaný faktor zvolili výskyt malígnych ochorení v rodine, vzhľadom na skutočnosť, že sme sledovali rozvoj malignít u týchto pacientov a porovnávali sme vzťah medzi IS liečbou u pacientov bez genetickej záťaže malignitami a pacientov s IS terapiou, ktorí mali možný genetický predpoklad na malignity.

V rámci pacientovej osobnej anamnézy sme zisťovali IS liečbu pacientov a prítomnosť ďalších fototoxických LP (hydrochlorothiazid, vorikonazol).

Zbierali sme informácie o výskyte ochorenia kože (pri ich výskyte sme zaznamenali konkrétny typ), malignít (pred TxO a po TxO, typ malignity, miesto výskytu a dátum, ak boli informácie k dispozícii), prítomnosť kožných nádorov (NMSC; melanómové: BCC, SCC, Bowenova choroba) a lokalizáciu kožných nádorov (tvár, oblasť vlasov, krk, trup, paže, nohy).

3.1.3. Hodnotenie

Každému pacientovi sme prideliť na začiatku štúdie unikátny kód, vďaka ktorému sme spárovali informácie o pacientovi z dotazníkov a zdravotníckej dokumentácie. Dáta z dotazníkov a zdravotníckej dokumentácie boli prevedené do webovej aplikácie a následne prenesené do Google dokumentu programu Microsoft Excel, kde sme ich ďalej spracovávali pomocou deskriptívnej štatistiky. Výpovede pacientov sme porovnávali s dátami získanými zo zdravotníckej dokumentácie.

3.2. Výsledky

V pravidelnej starostlivosti Hemodialyzačného strediska FNHK sa k 1. júnu 2019 nachádzalo 410 pacientov, z toho 32 bolo transplantovaných v roku 2019. V rámci štúdie sme oslovili všetkých 410 (100,0 %) pacientov, pričom sa do štúdie zapojilo vyplnením dotazníkov 361 (88,0 %) pacientov.

Zo 410 oslovených pacientov dotazníky nevyplnilo 49 (12,0 %). Z toho 35 pacientov ich odmietlo vyplniť, 10 dotazník neodovzdalo, 1 navštevuje iné hemodialyzačné stredisko, 1 nevie po česky, 1 zomrel a 1 je vo väzení.

o Socio-demografické charakteristiky

Z 361 pacientov, ktorí sa zúčastnili štúdie, bolo 233 (64,5 %) mužov a 128 (35,5 %) žien. Priemerný vek pacientov bol $57,72 \pm 11,73$ rokov. Konkrétne údaje o veku sa nachádzajú v Tab. 3.

Tabuľka 3: Vek pacientov štúdie (N = 361)

	Počet rokov
Minimum	27,81
Maximum	79,08
Priemer	57,72
Medián	60,22
STD	11,73

N: denominátor (100 %); STD: smerodatná odchýlka.

Sledovali sme taktiež, koľko rokov uplynulo od poslednej TxO (vzťahnuté k 1. júnu 2019). Konkrétne údaje sú uvedené v Tab. 4.

Tabuľka 4: Počet rokov od transplantácie (N = 361)

	Počet rokov od TxO
Minimum	0,59
Maximum	11,76
Priemer	6,18
Medián	6,18
STD	7,90

N: denominátor (100 %); STD: smerodatná odchýlka; TxO: transplantácia obličky.

Z 361 pacientov približne tretina pracovala, tretina poberala starobný dôchodok a tretina poberala invalidný dôchodok, pričom 57 (16,0 %) pacientov pracovalo a zároveň poberalo invalidný dôchodok, 5 (1,4 %) poberalo invalidný aj starobný dôchodok a 2 (0,6 %) pracovali a poberali starobný dôchodok. Konkrétne údaje sú uvedené v Tab. 5.

Tabuľka 5: Pracovný status pacientov štúdie (N = 361)*

Pracovný status	n (%)
Pracujúci	138 (38,2)
Invalidný dôchodok	143 (39,6)
Starobný dôchodok	151 (41,8)

‰: relatívna hodnota; N: denominátor (100 ‰); n: absolútna hodnota.

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

Zo zúčastnených pacientov 267 (74,0 ‰) dosahovalo ako najvyššie vzdelanie stredoškolské. Konkrétne údaje sú uvedené v Tab. 6.

Tabuľka 6: Najvyššie dosiahnuté vzdelanie pacientov štúdie (N = 361)

Najvyššie dosiahnuté vzdelanie	n (%)
Základná škola	45 (12,5)
Stredná škola	267 (74,0)
Vyššia odborná škola	14 (3,9)
Vysoká škola	33 (9,1)
Nevyplnili	2 (0,5)

‰: relatívna hodnota; n: absolútna hodnota; N: denominátor (100 ‰).

- **Rodinná anamnéza vybraných ochorení**

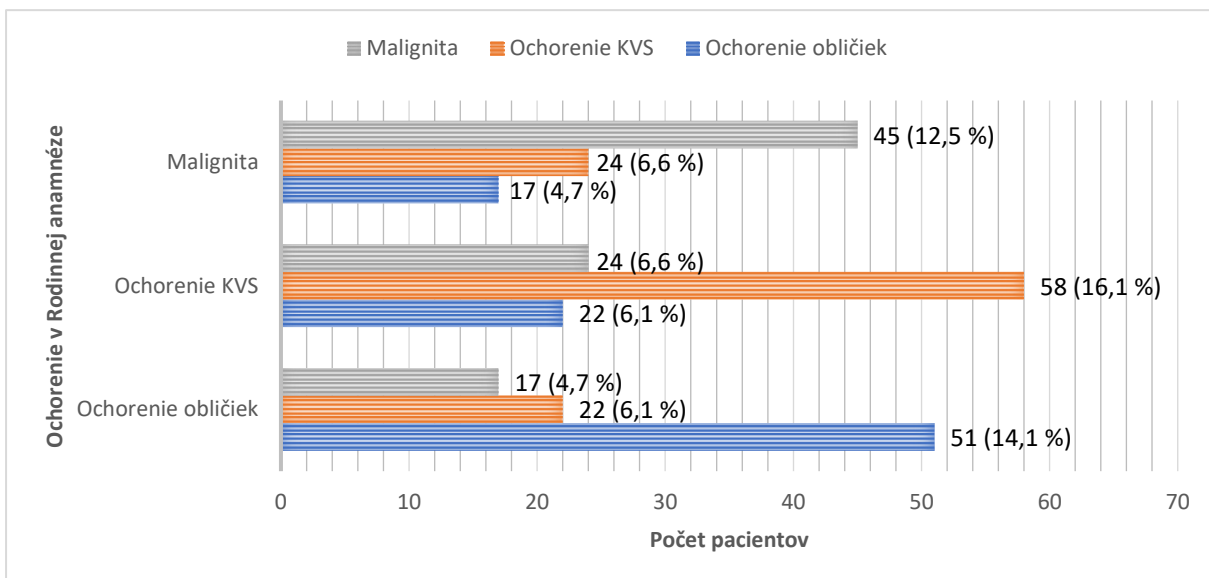
Z hľadiska RA sme sa zamerali na zber dát anamnézy ochorenia obličiek, KVS systému a výskytu malignít. Zistili sme, že 231 (64,0 ‰) pacientov malo pozitívnu RA na jedno alebo viac zo sledovaných ochorení. Konkrétne údaje sú uvedené v Tab. 7 a znázornené v grafe 1.

Tabuľka 7: Rodinná anamnéza vybraných ochorení (N = 361)*

RA	n (%)
Ochorenie obličiek	104 (28,8)
Ochorenie KVS	118 (32,7)
Malignita	100 (27,7)
Negatívna RA	88 (24,4)
Nezistené	42 (11,6)

‰: relatívna hodnota; KVS: kardiovaskulárny systém; n: absolútna hodnota; N: denominátor (100 ‰); RA: rodinná anamnéza.

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



Graf 1: Prevalencie vybraných ochorení v rodinnej anamnéze pacientov, vrátane kombinácií týchto ochorení v rodinnej anamnéze (N = 361)

KVS: kardiovaskulárny; N: denominátor (100 %).

o Počet užívaných liečivých prípravkov

Zisťovali sme celkový počet užívaných liečivých prípravkov u pacientov po TxO. Priemerný počet užívaných LP na jedného pacienta bol 11,8, pričom najviac bolo 22 užívaných LP. Konkrétne údaje sú uvedené v Tab. 8.

Tabuľka 8: Počet užívaných liečivých prípravkov pacientami štúdie (N = 361)

	Počet užívaných LP
Minimum	4,0
Maximum	22,0
Priemer	11,8
Medián	12,0
STD	3,3

LP: liečivý prípravok; N: denominátor (100 %); STD: smerodatná odchýlka.

3.2.1. Ochorenia kože, kožné nádory a imunosupresia

Zistili sme, že 49 pacientov (13,6 % z 361) malo v zdravotníckej dokumentácii uvedenú diagnózu rakoviny kože, z toho 24 (49,0 % zo 49) bolo prevedených na sirolimus. U 48 (98,0 % zo 49) pacientov bola diagnostikovaná NMSC. Traja pacienti (6,1 % zo 49) mali melanómy a u 1 boli nejasné výsledky týkajúce sa typu rakoviny. Ochorenie kože sa vyskytovalo u 36 (10,0 %) pacientov. Najčastejšie pacienti užívali trojkombináciu IS, konkrétne takrolimus, mykofenolát mofetil a prednizón u 206 (57,1 %) pacientov. Druhou najčastejšou kombináciou bol cyklosporín, mykofenolát mofetil a prednizón u 52

(14,4 %) pacientov. Konkrétne údaje o podávanej IS liečbe u týchto pacientov sú uvedené v Tab. 9. Konkrétne údaje o prevalencii jednotlivých rakovín sú uvedené v Tab. 10, a v grafe 2.

Tabuľka 9: Prehľad imunosupresív u pacientov po transplantácii obličky*

Imunosupresívum	Zdraví (N = 282) (n, %)	Dg ochorenia kože (N = 36) (n, %)	Dg rakoviny kože (N = 49) (n, %)
Azatioprín	3 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Takrolimus	211 (74,8)	21 (58,3)	14 (28,6)
Cyklosporín	50 (17,7)	11 (30,6)	16 (32,7)
Sirolimus	22 (7,8)	4 (11,1)	21 (42,9)
Everolimus	1 (0,4)	0 (0,0)	3 (6,1)
Mykofenolát mofetil	242 (85,8)	30 (83,3)	26 (53,1)
Prednizón	265 (94,0)	35 (97,2)	22 (44,9)
Metyprednizolón	1 (0,4)	1 (2,8)	1 (2,0)

%; relatívna hodnota; Dg: diagnóza; n: absolútna hodnota; N: denominátor (100 %).

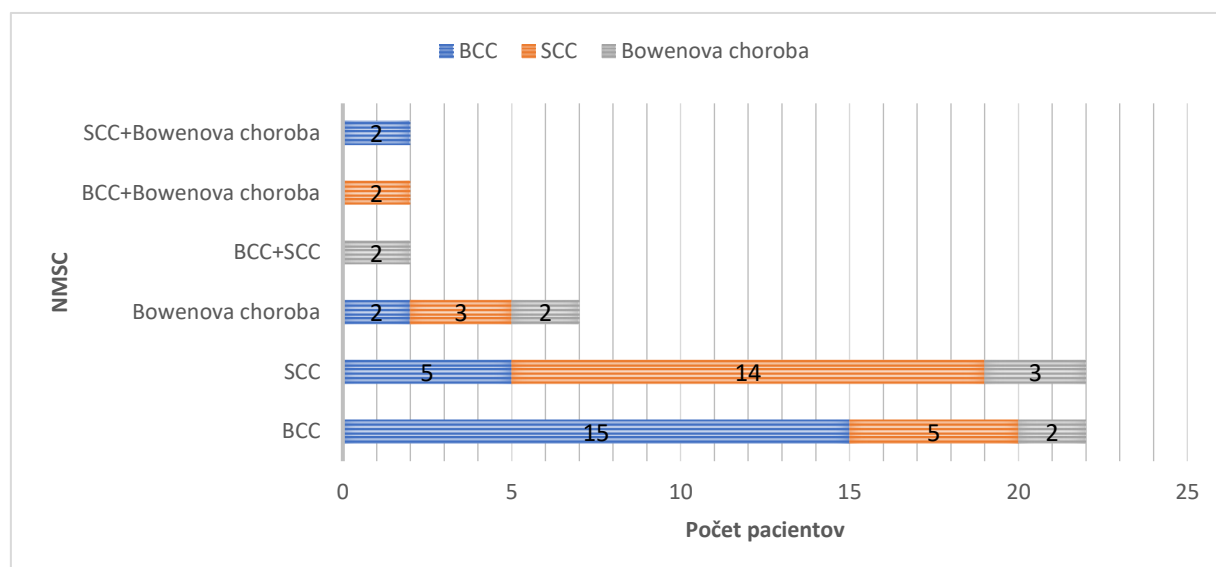
*Súčet relatívnej početnosti prevyšuje 100 %, pretože respondenti mali možnosť zvoliť viac odpovedí.

Tabuľka 10: Celkový prehľad prevalencie rakoviny kože u pacientov s transplantáciou obličky (N = 49)*

	Typ rakoviny kože	n (%)
NMSC	Melanóm	3 (6,1)
	BCC	24 (49,0)
	SCC	24 (49,0)
	Bowenova choroba	9 (18,4)
	Nejasná diagnóza	1 (2,0)

%; relatívna hodnota; BCC: rakovina bazálnych buniek; n: absolútna hodnota; N: denominátor (100 %); NMSC: nemelanómová rakovina kože; SCC: rakovina skvamózných buniek.

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



Graf 2: Prevalencia konkrétnych druhov rakoviny kože, vrátane kombinácií

BCC: rakovina bazálnych buniek; NMSC: nemelanómová rakovina kože; SCC: rakovina skvamózných buniek.

Z pacientov s diagnózou melanómvej rakoviny kože mal jeden pacient zároveň diagnózu BCC, 1 SCC a 1 kombináciu BCC aj SCC.

U pacientov s rakovinou kože v anamnéze bola sledovaná lokácia nádorov, pričom oblasti tela boli rozdelené na tvárovú, vlasovú, oblasť trupu, krku, rúk a nôh. Počet nádorov bol dohromady 70. Najväčšia prevalencia nádorov sa nachádzala v oblasti tváre, konkrétne 28 (40,0 % zo 70). Druhou najčastejšie postihnutou oblasťou bola oblasť trupu u 16 (22,9 %) prípadov, nasledovaná oblasťou rúk u 12 (17,1 %) prípadov. Konkrétne údaje sú zobrazené v Tab. 11.

Tabuľka 11: Počet výskytov nádorov pre konkrétnu oblasť tela (N = 70)

Oblasť výskytu nádoru	n (%)
Tvár	28 (40,0)
Vlasy	5 (7,1)
Krk	6 (8,6)
Trup	16 (22,9)
Ruky	12 (17,1)
Nohy	3 (4,3)

‰: relatívna hodnota; n: absolútna hodnota; N: denominátor (100 %).

3.2.2. Fotoprotekcia

Najskôr sme sa pacientov pýtali, či im bola odporúčaná zvýšená ochrana pred slnečným žiarením. Celkovo 194 (53,7 %) pacientov odpovedalo „áno, opakovane“. Zo 49 pacientov s diagnózou rakoviny kože takto odpovedalo 30 (61,2 %). Konkrétne údaje sú uvedené v Tab. 12.

Tabuľka 12: Prehľad odpovedí pacientov na otázku upozornenia o zvýšenej ochrane pred slnečným žiarením po transplantácii obličky (N = 361)

Odpoveď pacientov	Zdraví (N = 312)	Dg rakoviny kože (N = 49)
	n (%)	n (%)
Nebolo mi doporučené	13 (4,1)	1 (2,1)
Nespomínam si	62 (19,9)	10 (20,4)
Áno, 1krát	63 (20,2)	8 (16,3)
Áno, opakovane	164 (52,6)	30 (61,2)
Neodpovedalo	10 (3,2)	0 (0,0)

‰: relatívna hodnota; Dg: diagnóza; n: absolútna hodnota; N: denominátor (100 %).

Z 361 pacientov dvaja (0,6 %) odpovedali, že používajú umelý zdroj slnečného žiarenia, konkrétne solárium, pričom ani u jedného nebol v osobnej anamnéze výskyt rakoviny kože.

Na otázku o používaní ochranného odevu pri dlhšom pobyte na slnku odpovedalo pozitívne 297 (82,3 %) pacientov, z toho 46 (93,9 % zo 49) pacientov malo v osobnej anamnéze výskyt rakoviny kože.

Celkom 51 (14,1 %) pacientov označilo, že sa nechránilo odevom pred slnečným žiarením, pričom 5 z nich súčasne označilo, akým konkrétnym odevom sa chránilo. Traja pacienti (6,1 % zo 49) s rakovinou kože odpovedali, že nepoužívajú ochranný odev. Otázka bola ďalej rozšírená o typ ochranného odevu (pokrývka hlavy, oblečenie s dlhým rukávom, slnečné okuliare s UV filtrom). Konkrétne údaje zobrazujú Tab. 13.

Tabuľka 13: Prehľad odpovedí pacientov otázku o ochrane pred slnečným žiarením pomocou ochranného odevu (N = 361)*

Odpoď pacientov	Zdraví (N = 312) n (%)	Dg rakoviny kože (N = 49) n (%)
Pokrývka hlavy	164 (52,6)	34 (69,4)
Dlhé rukávy	91 (29,2)	20 (40,8)
Okuliare s UV filtrom	149 (47,8)	21 (42,9)
Neodpovedalo	12 (3,8)	0 (0,0)

‰: relatívna hodnota; Dg: diagnóza; n: absolútna hodnota; N: denominátor (100 %).

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

Celkovo 31 pacientov pridalo vlastnú odpoveď, z nich 1 súčasne označil, že sa nechráni odevom pred slnečným žiarením. Medzi najčastejšie odpovede patrilo zdržovanie sa v tieni pri pobyte na slnku (8 pacientov; 2,2 %), nosenie trička (4 pacienti; 1,1 %) a používanie opaľovacieho krému (11 pacientov; 3,0 %).

Na otázku ohľadom frekvencie pohybu na slnku dlhšom než 30 minút odpovedalo 349 (96,7 %) pacientov. Celkovo 112 (31,0 %) odpovedalo takmer každý deň, z toho 17 pacientov s rakovinou kože (34,7 % zo 49). Konkrétne údaje sú uvedené v Tab. 14.

Tabuľka 14: Prehľad priemernej expozície pacientov slnečnému žiareniu u pacientov po transplantácii obličky (N = 361)*

Počet dní za týždeň*	Zdraví (N = 312) n (%)	Dg rakoviny kože (N = 49) n (%)
Takmer nikdy	46 (14,7)	12 (24,5)
Menej ako 1	62 (19,9)	8 (16,3)
Viac ako 1	97 (31,1)	12 (24,5)
Takmer denne	95 (30,5)	17 (34,7)
Neodpovedalo	12 (3,8)	0 (0,0)

‰: relatívna hodnota; Dg: diagnóza; n: absolútna hodnota; N: denominátor (100 %).

* Počet dní za týždeň, keď je expozícia slnečným žiarením aspoň 30 minút.

Pýtali sme sa pacientov, či používajú opaľovacie krémy, pri akých činnostiach ich používajú, ako často sa nimi natierajú a aké opaľovacie krémy si vyberajú. Na všetky otázky odpovedalo celkovo 235

(65,1 %) pacientov a všetci pacienti s rakovinou kože. Dohromady 15 (4,2 %) uviedlo, že opaľovacie krémy nepoužíva. Z toho 3 (6,1 % zo 49) pacienti s rakovinou kože nepoužívali opaľovacie krémy.

Opaľovacie krémy pri pobyte na horách používalo celkovo 235 (65,1 %) pacientov. Celkovo 18 (36, % zo 49) pacientov s rakovinou kože na túto otázku neodpovedalo. Konkrétne údaje sú zobrazené v Tab. 15.

Tabuľka 15: Prehľad používania opaľovacích krémov počas rôznych činností (N = 361)*

Odpovede pacientov	Zdraví (N = 312) n (%)	Dg rakoviny kože (N = 49) n (%)
Pri pobyte na horách	58 (18,6)	10 (20,4)
Pri športe	82 (26,3)	14 (28,6)
Pri pobyte pri vode	137 (49,9)	16 (32,7)
Pri opaľovaní	60 (19,2)	6 (12,2)
Pri práci v záhrade	94 (30,1)	20 (40,8)
Neodpovedalo	107 (34,3)	18 (36,7)

‰: relatívna hodnota; Dg: diagnóza; n: absolútna hodnota; N: denominátor (100 %).

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

Na otázku o frekvencii používania opaľovacích krémov v priebehu dňa neodpovedalo 100 (27,7 %) pacientov bez rakoviny kože a 20 (40,8 % zo 49) pacientov s rakovinou kože. Konkrétne údaje sú zobrazené v Tab. 16.

Tabuľka 16: Prehľad frekvencie používania opaľovacích krémov v priebehu dňa (N = 361)*

Odpovede pacientov	Zdraví (N = 312) n (%)	Dg rakoviny kože (N = 49) n (%)
1krát	101 (32,4)	18 (36,7)
Každé 2 až 3 hodiny	84 (26,9)	7 (14,3)
Vždy po kúpaní	55 (17,6)	4 (8,2)
Nepoužívalo	14 (4,5)	3 (6,1)
Neodpovedalo	100 (32,1)	20 (40,8)

‰: relatívna hodnota; Dg: diagnóza; n: absolútna hodnota; N: denominátor (100 %).

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

Celkovo 182 (50,4 %) pacientov označilo, že si vyberá opaľovacie krémy podľa kvality a s UV faktorom 30+ alebo 50+, z toho bolo 24 (49,0 % zo 49) pacientov s rakovinou kože. Najmenej často pacienti odpovedali, že si opaľovacie krémy vyberajú podľa ceny, konkrétne 5 (1,4 %) pacientov, z toho 1 (2,0 % zo 49) s rakovinou kože. Konkrétne údaje sú uvedené v Tab. 17.

Tabuľka 17: Prehľad kritérií výberu opaľovacieho krému (N=361)*

Odpovede pacientov	Zdraví (N = 312) n (%)	Dg rakoviny kože (N = 49) n (%)
Kvalita a UV faktor (30+, 50+)	158 (50,6)	24 (49,0)
Vodeodolný	52 (16,7)	2 (4,1)
Nízka cena	4 (1,3)	1 (2,0)
Nezáleží	24 (7,7)	2 (4,1)
Nepoužívalo	14 (4,5)	3 (6,1)
Neodpovedalo	100 (32,1)	20 (40,8)

%: relatívna hodnota; Dg: diagnóza; n: absolútna hodnota; N: denominátor (100 %); UV: ultrafialový.

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

3.2.3. Fototypy

Z 361 pacientov odpovedalo na otázku citlivosti pokožky 343 (95,0 %) pacientov, z toho 45 (91,8 % zo 49) pacientov s rakovinou kože. Podľa citlivosti pokožky na slnečné žiarenie sa 189 (52,4 %) pacientov zaradilo ku fototypu III, 195 (54,0 %) pacientov označilo, že sa najviac podobá obrázku znázorňujúcemu fototyp III. Najviac pacientov s rakovinou kože sa taktiež priradilo k fototypu III, podľa 1. kritéria, konkrétne 17 (34,7 % zo 49) pacientov a podľa 2. kritéria 19 (38,8 % zo 49) pacientov. Z obrázkov si vybralo 341 (94,5 %) pacientov, z toho 47 (95,9 % zo 49) pacientov s rakovinou kože. Konkrétne údaje sú zobrazené v Tab. 18 a 19.

Tabuľka 18: Prehľad fototypov pacientov podľa reakcie pokožky na slnečné žiarenie (N = 361)

Fototyp	Zdraví (N = 312) n (%)	Dg rakoviny kože (N = 49) n (%)
I	27 (8,6)	10 (20,4)
II	52 (16,7)	12 (24,5)
III	172 (55,1)	17 (34,7)
IV	47 (15,1)	6 (12,2)
Neodpovedalo	14 (4,5)	4 (8,2)

%: relatívna hodnota; n: absolútna hodnota; Dg: diagnóza; N: denominátor (100 %).

Tabuľka 19: Prehľad fototypov pacientov podľa vizuálnej podoby s daným fototypom (N = 361)

Fototyp	Zdraví (N = 312) n (%)	Dg rakoviny kože (N = 49) n (%)
I	24 (7,7)	9 (18,4)
II	57 (18,3)	13 (26,5)
III	176 (56,4)	19 (38,8)
IV	37 (11,8)	6 (12,2)
Neodpovedalo	18 (5,8)	2 (4,1)

%: relatívna hodnota; Dg: diagnóza; n: absolútna hodnota; N: denominátor (100 %).

Kombináciou oboch kritérií sa k fototypu I zaradilo celkovo 11 (3,0 %) pacientov, k fototypu II 22 (6,1 %) pacientov, k fototypu III 129 (35,7 %) pacientov a k fototypu IV 14 (3,9 %) pacientov. Z toho 5 (10,2 % zo 49) pacientov s diagnózou rakoviny kože sa kombináciou oboch kritérií priradilo k fototypu I, 4 (8,1 % zo 49) k fototypu II, 10 (20,4 % zo 49) k fototypu III a 3 (6,1 % zo 49) pacienti k fototypu IV.

Z dotazníkov vyplynulo, že 136 (37,7 %) pacientov aspoň raz navštívilo dermatológa a 130 (36,0 %) ho navštevovalo pravidelne. Z pacientov s rakovinou kože 38 (77,6 %) navštevovalo dermatológa pravidelne, z nich 9 (18,4 %) bolo fototypu I. Konkrétne údaje sú zobrazené v Tab. 20 a 21.

Tabuľka 20: Prehľad pacientov bez diagnózy rakoviny kože navštevujúcich dermatologickú poradňu podľa fototypu určeného citlivosťou pokožky na slnečné žiarenie (N = 312)

Odpovede pacientov	Fototyp I* (N = 27)	Fototyp II* (N = 52)	Fototyp III* (N = 172)	Fototyp IV* (N = 47)	Nedá sa určiť* (N = 14)
Podľa doporučenia (n, %)	2 (7,4)	7 (13,5)	20 (11,6)	2 (4,2)	0 (0,0)
Každý rok (n, %)	11 (40,7)	7 (13,5)	32 (18,6)	7 (14,9)	4 (25,0)
Nechodí (n, %)	14 (51,9)	38 (73,0)	118 (68,6)	38 (80,9)	6 (25,0)
Neodpovedalo (n, %)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,2)	0 (0,0)	4 (25,0)

‰: relatívna hodnota; Dg: diagnóza; n: absolútna hodnota; N: denominátor (100 %).

* Fototyp podľa reakcie pokožky na slnečné žiarenie.

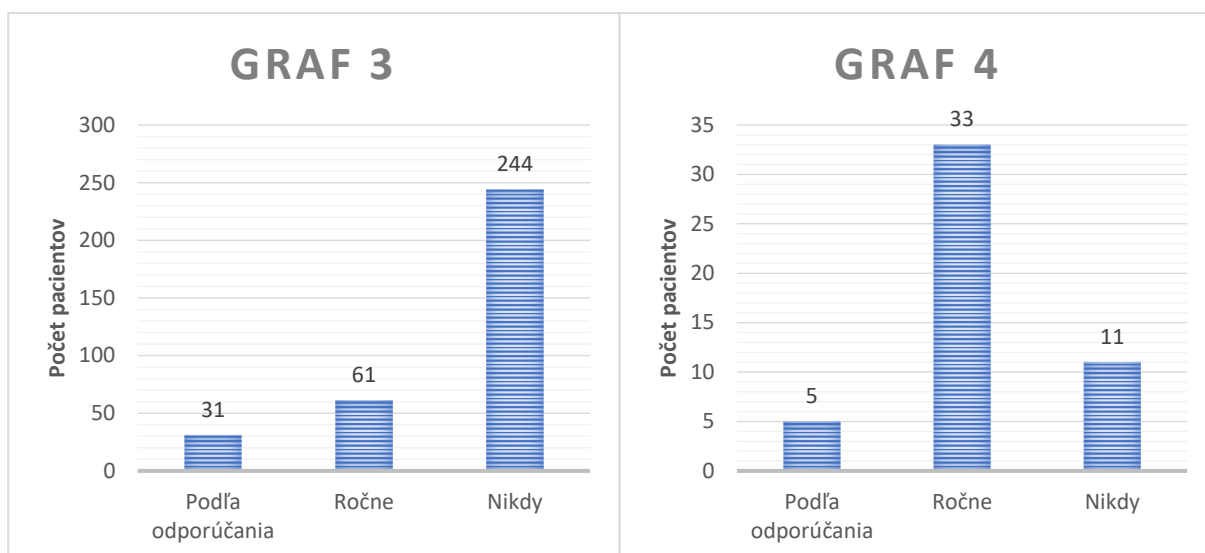
Tabuľka 21: Prehľad pacientov s diagnózou rakoviny kože navštevujúcich dermatologickú poradňu podľa fototypu určeného citlivosťou pokožky na slnečné žiarenie (N = 49)

Odpovede pacientov	Fototyp I* (N = 10)	Fototyp II* (N = 12)	Fototyp III* (N = 17)	Fototyp IV* (N = 6)	Nedá sa určiť* (N = 4)
Podľa doporučenia (n, %)	2 (20,0)	2 (16,67)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Každý rok (n, %)	7 (70,0)	7 (58,33)	12 (70,6)	4 (66,7)	3 (75,0)
Nechodí (n, %)	1 (10,0)	3 (25,0)	4 (23,5)	2 (33,3)	1 (25,0)

‰: relatívna hodnota; Dg: diagnóza; n: absolútna hodnota; N: denominátor (100 %).

* Fototyp podľa reakcie pokožky na slnečné žiarenie.

Dohromady 255 (70,6 %) pacientov odpovedalo, že nenavštevovalo dermatologickú poradňu, z toho 11 (22,4 % zo 49) bolo pacientov s rakovinou kože. Konkrétne údaje zobrazujú grafy 2 a 3.



Graf 3: Prevalencia odpovedí o frekvencii návštevy dermatologickej poradne pacientmi bez rakoviny kože (N = 312)

Graf 4: Prevalencia odpovedí o frekvencii návštevy dermatologickej poradne pacientmi s rakovinou kože (N = 49)

Porovnávali sme vzťah fototypu pacientov a ich ochranu pred slnečným žiarením z pohľadu ochrany vhodným oblečením, pokrývkou hlavy či okuliarmi s UV filtrom, a ochrany používaním opaľovacích krémov. Zistili sme, že v priemere 308 (85,3 %) pacientov používa ochranu pred slnečným žiarením (vhodné oblečenie, pokrývku hlavy či okuliare s UV filtrom), pričom v priemere 44 (89,8 %) pacientov s rakovinou kože sa týmto spôsobom chránilo pred vplyvom slnečného žiarenia. Na otázku odpovedali všetci pacienti s diagnózou rakoviny kože. Konkrétne údaje sú uvedené v Tab. 22 a 23.

Tabuľka 22: Prehľad vzťahu fototypu a ochrany pred slnečným žiarením u pacientov bez diagnózy rakoviny kože (N = 312)*

Odpovede pacientov	Fototyp I** (N = 27)	Fototyp II** (N = 52)	Fototyp III** (N = 172)	Fototyp IV** (N = 47)	Nedá sa určiť** (N = 14)
Pokrývka hlavy (n, %)	14 (51,9)	29 (55,8)	91 (52,9)	26 (55,3)	4 (28,6)
Oblečenie s dlhým rukávom (n, %)	9 (33,3)	17 (32,7)	55 (32,0)	7 (14,9)	3 (21,4)
Okuliare s UV filtrom (n, %)	21 (77,8)	27 (51,9)	73 (42,4)	23 (48,9)	5 (35,7)
Nič (n, %)	0 (0,0)	8 (15,4)	28 (16,3)	11 (23,4)	1 (7,1)
Neodpovedalo (n, %)	1 (3,7)	2 (3,8)	5 (2,9)	2 (4,3)	2 (14,3)

#: relatívna hodnota; n: absolútna hodnota; N: denominátor (100 %).

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

** Fototyp podľa reakcie pokožky na slnečné žiarenie.

Tabuľka 23: Prehľad vzťahu fototypu a ochrany pred slnečným žiarením u pacientov s rakovinou kože (N = 49)*

Odpovede pacientov	Fototyp I** (N = 10)	Fototyp II** (N = 12)	Fototyp III** (N = 17)	Fototyp IV** (N = 6)	Nedá sa určiť** (N = 4)
Pokrývka hlavy (n, %)	7 (70,0)	10 (83,3)	13 (76,5)	2 (33,3)	2 (50,0)
Oblečenie s dlhým rukávom (n, %)	7 (70,0)	2 (16,7)	8 (47,1)	2 (33,3)	1 (25,0)
Okuliare s UV filtrom (n, %)	5 (50,0)	4 (33,3)	9 (52,9)	2 (33,3)	1 (25,0)
Nič (n, %)	1 (10,0)	1 (8,3)	1 (5,9)	1 (16,7)	1 (25,0)

%: relatívna hodnota; n: absolútna hodnota; N: denominátor (100 %).

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

** Fototyp podľa reakcie pokožky na slnečné žiarenie.

○ **Fototoxické liečivé prípravky**

Ďalšími faktormi, ktoré sme skúmali, bola prítomnosť vybraných fototoxických LP, konkrétne vorikonazol a hydrochlorothiazid. Žiadny z pacientov neužíval vorikonazol a 3 pacienti užívali hydrochlorothiazid. Prehľad pacientov užívajúcich hydrochlorothiazid v kombinácii s konkrétnymi IS znázorňuje Tab. 24.

Tabuľka 24: Prehľad imunosupresív užívaných pacientmi súčasne s hydrochlorothiazidom (N = 3)

Pacient	TAC	Cs	Sirolimus	Everolimus	Azatioprin	MM	Prednizón	MPZ
1	-	++	-	-	-	-	+	-
2	++	-	-	-	-	+	+	-
3	-	++	-	-	-	+	+	-

Cs: cyklosporín; MM: mykofenolát mofetil; MPZ: metylprednizolón; N: denominátor (100 %); TAC: takrolimus.

+: pacient užíva dané imunosupresívum; -: pacient dané imunosupresívum neužíva; ++: pacient užíva imunosupresívum so zvýšenou pravdepodobnosťou výskytu malignít.

Všetci traja pacienti užívali hydrochlorothiazid súčasne s IS, u ktorých je zvýšená pravdepodobnosť výskytu kožných nádorov. Ďalej sme zisťovali, či sa u týchto 3 pacientov vyskytlo ochorenie kože, malignita alebo rakovina kože. Konkrétne údaje sú uvedené v Tab. 25, pričom poradie pacientov je zhodné s poradím v Tab. 24.

Tabuľka 25: Prehľad malignít u pacientov užívajúcich hydrochlorothiazid (N = 3)

Pacient	Malig. Pred TxO	Malig. Po TxO	Ochorenie kože	Rakovina kože			Bowenova choroba
				Melanomová	SCC	BCC	
1	-	+	-	-	+	+	-
2	+	-	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-	-	-

BCC: karcinóm bazálnych buniek; Malig. Po TxO: malignita po transplantácii obličky; Malig. Pred TxO: malignita pred transplantáciou obličky; SCC: karcinóm skvamózných buniek.

+: ochorenie sa vyskytuje; -: ochorenie sa nevyskytuje.

Jeden pacient, ktorý užíval kombináciu hydrochlorothiazidu a IS s vyššou pravdepodobnosťou výskytu rakoviny kože, mal v anamnéze malignitu pred TxO, konkrétne sa jednalo o seminom semenníka. Pacient bol po orchiektómii, ale po TxO sa u tohto pacienta nevyskytla malignita, pričom uplynulo od jeho TxO 11 rokov. Tento pacient mal v RA výskyt ochorenia obličiek. U iného pacienta sme zaznamenali výskyt malignity po TxO, konkrétne sa jedná o SCC a BCC. Žiadny z týchto troch pacientov nemal v RA výskyt malignity.

o **Suplementy**

Pýtali sme sa pacientov, či užívali pravidelne v priebehu jari a leta doplňujúce LP, liečivé rastliny alebo doplnky stravy na podporu pokožky alebo na ochranu pred vplyvom slnečného žiarenia. Na otázku odpovedalo 347 (96,1 %) pacientov. Celkovo 322 (89,2 %) pacientov uviedlo, že žiadne suplementy neužívalo, z toho 42 (85,7 % zo 49) bolo pacientov s rakovinou kože. Z celkového počtu pacientov 12 (3,3 %) užívalo β -karotén, 3 (0,8 %) vitamín B, 2 (0,6 %) vitamín D a 8 (2,3 %) uviedlo, že užíva iné suplementy. Z toho 3 (6,1 %) užívalo β -karotén, 1 (2 %) vitamín B a 1 (2 %) iné suplementy u pacientov s diagnózou rakoviny kože. Päť (1,4 %) pacientov uviedlo, že suplementy užívali, ale neuviedlo aké.

3.3. Diskusia

Hemodialyzačné stredisko FNHK v priebehu štúdie navštevovalo 410 pacientov po TxO. Do štúdie sa vyplnením dotazníkov zapojilo 361 pacientov, z ktorých 49 malo diagnózu rakoviny kože. Znalosti a miera fotoprotekcie bola v skupine pacientov s touto diagnózou a bez nej porovnateľná. Najviac pacientov sa chránilo používaním opaľovacích krémov. Z fyzických fotoprotektívnych faktorov boli najviac využívané pokrývky hlavy a okuliare s UV filtrom.

Najvyššia prevalencia zo sledovaných druhov rakoviny kože bola u NMSC (48 prípadov) a Bowenovej choroby (9 prípadov). U oboch pohlaví bola najvyššia prevalencia SCC (5 prípadov u žien a 4 u mužov). Vyskytli sa 3 prípady BCC u žien a 3 u mužov. Vyskytovali sa 3 prípady melanómov. Výsledky zodpovedajú údajom niektorých štúdií o prevalencii rôznych druhov rakoviny kože (81), z iných štúdií vyplýva, že u mužov sa stretávame 2krát častejšie s BCC a 3krát častejšie so SCC ako u žien, čo sa v našej štúdií nepotvrdilo (108).

Väčšina pacientov užívala mykofenolát mofetil. Druhým najčastejšie užívaným IS bol takrolimus, prevažne u pacientov bez diagnózy rakoviny kože. Najčastejšou kombináciou IS bol takrolimus, mykofenolát mofetil a prednizón. Mykofenolát mofetil užívalo 26 (53,1 %) pacientov s a 277 (88,8 %) pacientov bez diagnózy rakoviny kože. Druhým najčastejším IS bol u pacientov s rakovinou kože sirolimus.

Azatioprín je spolu s cyklosporínom jedným z najviac rizikových IS pre rozvoj rakoviny kože (1,79,82,85,87,108). Celkom traja pacienti užívali azatioprín, ani u jedného z nich nebol zaznamenaný výskyt rakoviny kože alebo ochorenia kože. Nemáme preto reprezentatívnu vzorku na vyhodnotenie azatioprínu ako rizikového faktoru pre rozvoj rakoviny kože u pacientov po TxO. Pomerne vyšší výskyt užívania bol zaznamenaný u cyklosporínu u pacientov s rakovinou kože alebo ochorením kože (asi tretina pacientov u oboch skupín) oproti pacientom bez rakoviny alebo ochorenia kože (asi pätina pacientov). Tento výsledok môže súvisieť s vyšším vekom pacientov alebo dlhšou dobou sledovaného obdobia a z našich dát nemôžeme potvrdiť cyklosporín ako rizikový faktor rozvoja rakoviny u pacientov po TxO. Cyklosporín býval prvou voľbou IS, preto ho užívajú prevažne pacienti transplantovaní pred dlhšou dobou.

Najväčšie percento pacientov s rakovinou kože bolo fototypu I alebo II (44,9 % pacientov). Počty pacientov každého fototypu boli porovnateľné u oboch kritérií zisťovania fototypu. Zaujímavým zistením bolo, že podstatné množstvo pacientov sa nezhodlo v určení fototypu podľa daných dvoch kritérií. Jednou z možností vysvetlenia by mohlo byť, že pacienti nevenovali dostatočnú pozornosť reakcii svojej pokožky na slnečné žiarenie. Ďalším z vysvetlení by mohlo byť, že mali problém zaradiť

sa ku konkrétnemu obrázku. Štúdie poukazujú na zvýšený výskyt rakoviny kože u ľudí fototypu I a II (108,115), čo potvrdzujú aj výsledky našej štúdie.

Z rizikových faktorov vplyvu UVŽ na ľudskú kožu môžeme v našej štúdii vylúčiť vplyv geografickej polohy, ktorý bol zanedbateľný, hrúbku ozónovej vrstvy a počasie (všetci účastníci štúdie žili na území ČR) (115). Zameriavali sme sa preto na fototyp pacientov, oblečenie, pokrývky hlavy, slnečné okuliare, opaľovacie krémy, užívané IS a vybrané fototoxické LP (hydrochlorotiazid a vorikonazol).

Upozornených na zvýšenú ochranu pred slnečným žiarením bolo 72,8 % pacientov bez a 77,5 % pacientov s rakovinou kože, pričom 52,6 % pacientov bez a 61,2 % pacientov s rakovinou kože označilo, že boli upozornení opakovane. Dvaja pacienti tvrdili, že používajú umelý zdroj slnečného žiarenia (solárium), čo je z pohľadu rizika vzniku rakoviny u týchto pacientov nevhodné.

Pred slnečným žiarením v podobe pokrývky hlavy, vhodného oblečenia alebo okuliarov s UV filtrom, sa chránilo 80,4 % pacientov bez rakoviny kože a 93,9 % pacientov s rakovinou kože. Väčšina pacientov 198 (54,8 %) sa chránila pomocou pokrývky hlavy, na druhom mieste bolo nosenie okuliarov s UV filtrom 170 (47,1 %). Približne tretina pacientov odpovedala, že boli vystavovaní slnečnému žiareniu, po dobu minimálne 30 minút denne, viac ako 1krát týždenne, a tretina sa vystavovala slnečnému žiareniu takmer každý deň.

Ochrana pokrývkou hlavy a slnečnými okuliarmi je dôležitá. Pacienti by však mali vedieť, že pokrývka hlavy so širokým okrajom (> 7,5 cm) poskytuje SPF do 7, a len v oblasti tváre a krku. Pokrývka hlavy s menším okrajom neposkytuje ochranu ani celej oblasti tváre (115). Z pohľadu SPF je ochrana výlučne pokrývkou hlavy (bez použitia vhodného opaľovacieho krému) nedostatočná. Pri výbere okuliarov s UV faktorom by mali vedieť, že vyššiu ochranu poskytujú väčšie sklá, bezfarebné sklá nemajú efekt proti UVA žiareniu a vyššia cena nemusí znamenať vyššiu kvalitu či stupeň ochrany (115). Z odpovedí pacientov je zjavné, že nie sú dostatočne poučení o ochrane vhodným odevom (tmavá tkanina, dlhé rukávy). Len približne tretina pacientov sa týmto spôsobom chránila pred UVŽ. Jedným z dôvodov môže byť nepohodlie v teplejšom oblečení pri vyšších teplotách.

Najsilnejšie pôsobí UVŽ v období od desiatej hodiny ráno do štvrtej popoludní. Pacienti by sa preto mali chrániť pred jeho vplyvom každý deň v tomto časovom úseku (115). Mnohí si možno neuvedomovali, že UVŽ vplyva na pokožku nie len v období jari a leta, ale celoročne. Fotoprotekcia je preto dôležitá aj v ostatných ročných obdobiach, predovšetkým keď sa nachádzajú v zasnežených oblastiach či na horách. Sneh odráža viac ako 30 % slnečného žiarenia, ktoré naň dopadá (121).

Opaľovacie krémy nepoužívalo 4,5 % pacientov bez diagnózy rakoviny kože. Používali ich všetci pacienti s diagnózou rakoviny kože. Asi polovica pacientov bez diagnózy rakoviny kože používala opaľovacie

krémy pri pobyte pri vode a tretina pri práci v záhrade. Z pacientov s diagnózou rakoviny kože takmer polovica pacientov používala opaľovacie krémy pri práci v záhrade, tretina pri pobyte pri vode a tretina pri športe. Najmenej pacientov z oboch skupín odpovedalo, že používalo opaľovacie krémy pri pobyte na horách a pri opaľovaní. Väčšina pacientov používala opaľovacie krémy len raz denne a vyberalo si ich podľa kvality a hodnoty SPF.

Pri opaľovaní používala opaľovacie krémy asi pätina pacientov bez a desatina pacientov s diagnózou rakoviny kože. Tieto výsledky znamenajú, že minimálne také množstvo pacientov po TxO sa opaľuje. Z odpovedí vyplýva, že väčšina pacientov sa nedostatočne chránila pred vplyvom UVŽ.

Pri výbere opaľovacích krémov by mali venovať pozornosť nie len stupňu ochrany pred UVB žiarením (ktoré spôsobuje opálenie), ale aj pred UVA žiarením. Používaním opaľovacích krémov s vysokou ochranou pred UVB a bez ochrany pred UVA žiarením dochádza k nižšej pravdepodobnosti spálenia pokožky. Preto sa ľudia často viac vystavujú UVŽ. Takéto vystavovanie sa UVŽ však môže viesť k zvýšenému výskytu melanómov (118). Tiež je dôležité, aby sa pravidelne natierali opaľovacími krémami, opakovane v priebehu dňa, predovšetkým po pobyte vo vode. Z dôvodu komorbidít spojených s IS terapiou ako aj z dôvodu udržania čo najlepšieho zdravotného stavu je pravidelný pohyb dôležitý. Pacienti by však pri ňom nemali zabúdať na fotoprotekciu.

U niektorých pacientov môže mať vplyv na výber opaľovacieho krému aj jeho cena. Približne tretina pacientov štúdie poberala starobný a tretina invalidný dôchodok. Napriek tomu menej ako 2% pacientov tvrdilo, že si vybrali opaľovacie krémy podľa ceny. Niektorí možno nevedia, či si vyberať opaľovacie krémy v drogérii alebo v lekárni. Tento faktor by sa mohol obmedziť vyššou edukáciou pacientov pri výbere opaľovacích krémov v lekárni. Dôležité je aj poučenie o rozdieloch v používaní anorganických a organických filtrov a možnosti ich kombinácie, pri ktorej sa zvyšuje ich ochrana. Z pohľadu lekárnikov by bolo prospešné, aby vedeli rozdiely medzi organickými a anorganickými filtrami, a vedeli tak poskytnúť pacientom lepšie poradenstvo pri výbere správneho opaľovacieho krému.

Podľa odpovedí pacientov zme zistili, že viac ako polovica bez a približne štvrtina s diagnózou rakoviny kože nechodila k dermatológovi. Pacienti fototypu I viac navštevovali dermatológa oproti ostatným fototypom. Odpovede pacientov fototypu II boli porovnateľné s odpoveďami pacientov ostatných fototypov vo všetkých oblastiach fotoprotekcie. Vyššia fotoprotekcia bola zistená u pacientov s diagnózou rakoviny kože, ktorí boli fototypu I. Celkovo neboli zistené významné rozdiely vo fotoprotekcii medzi pacientami s a bez diagnózy rakoviny kože. Z toho môžeme usúdiť, že je potrebné zdôrazniť riziko rozvoja rakoviny kože u pacientov fototypu I a II ako aj dôležitosť fotoprotekcie u všetkých pacientov po TxO. Jedným z problémov fotoprotekcie je malý dôraz, ktorý sa kladie na

fototypy pri dermoporadenstve v lekárni a vysoké ceny kozmetických prípravkov. Často sa kladie nepomerne väčší dôraz na fotoprotekciu u detí a zanedbáva sa fotoprotekcia u ostatných.

Žiadny z pacientov neužíval vorikonazol, traja užívali hydrochlorotiazid. Všetci traja pacienti súčasne s hydrochlorotiazidom užívali aj IS s vyšším rizikom výskytu rakoviny kože. U jedného pacienta bola zistená diagnóza rakoviny kože. Tento výsledok však nemožno považovať za plnohodnotný vzhľadom na nízky počet pacientov s daným rizikovým faktorom. Hydrochlorotiazid je menej účinné antihypertenzívum než iné tiazidové diuretiká (134). Hydrochlorotiazid sa spája aj s vyšším rizikom rozvoja DM, čo je významné predovšetkým u pacientov s terapiou KS a takrolimom (40,53,135). Hydrochlorotiazid môže spôsobovať poškodenie obličiek (136), navyše sa jeho užívanie spája so zvýšeným rizikom rozvoja NMSC (137). Z týchto dôvodov by bolo vhodné prehodnotiť terapiu hydrochlorotiazidom, predovšetkým u pacientov po TxO.

Približne desatina pacientov po TxO užívala doplnky stravy v priebehu jari a leta. Najviac pacienti užívali β -karotén. Nie je však dokázané, že užívanie suplementov má významný vplyv v rámci fotoprotekcie (122,125).

Nedostatočná informovanosť pacientov po TxO ohľadom fotoprotekcie poukazuje na nutnosť zvýšiť vedomosti v tejto oblasti. Predmetom edukácie by malo byť nie len vysvetlenie dopadov nedostatočnej ochrany, ale aj zdôraznenie racionálnych spôsobov ochrany kože vrátane bariérových. Naopak je potrebné vyvrátiť rôzne mýty a nevalidné metódy ochrany kože. Na tomto dlhodobom procese môžu kooperovať nie len ošetrojúci lekári a zdravotné sestry, ale tiež klinickí farmaceuti a lekárnici a to pri poskytovaní klinicko-farmaceutickej starostlivosti, v rámci dispenzácie LP alebo pri poskytovaní individuálnych konzultácií v lekárni.

Medzi benefity štúdie patrila vysoká účasť pacientov (361, 88,0 % zo 410) Hemodialyzačného strediska FNHK, ktorí nám poskytli reprezentatívnu vzorku pacientov po TxO. Výsledky tejto štúdie poukazujú na dôležitosť fotoprotekcie u pacientov po TxO a budú prezentované zdravotníkom Hemodialyzačného strediska FNHK. Informácie o miere fotoprotekcie a znalostiach fotoprotekcie, rovnako ako určenie fototypu pacientov, môže pomôcť skvalitniť náročnú chronickú starostlivosť o túto skupinu pacientov. V neposlednom rade môžu byť výsledky tejto štúdie prínosné pre farmaceutov, ktorí môžu pri expedícii IS pacientov informovať o dôležitozti fotoprotekcie ako ochrany pred zvýšeným rizikom kožných nádorov. Jedným z aspektov, v ktorom by mohla byť zvýšená obozretnosť pacientov pri fotoprotekcii, je upozornenie na používanie opaľovacích krémov pri pobyte na slnku počas celého roku. Ďalej by mohlo byť zdôraznené, aby sa pacienti v menšej miere vystavovali priamemu slnečnému žiareniu.

Medzi hlavné limity patrilo, že sa jednalo o unicentrickú štúdiu, ďalej nevyplnenie niektorých otázok pacientami a subjektívnosť odpovedí pacientov v rámci dotazníkov, prípadne nepochopenie otázky.

Niektorí označovali viac ako jednu odpoveď pri otázkach s výberom len jednej odpovede, prípadne si neprečítali celú otázku. Ďalším z limitov bol prierezový dizajn štúdie, ktorý neumožňoval sledovanie pacientov v čase. Z tohto dôvodu sme nemali informácie o fotoprotekcii pacientov pred rakovinou kože oproti ich fotoprotekcii po tejto diagnóze, prípadne pred a po TxO.

4. Záver

Diplomová práca sa zaoberala mierou a znalosťami fotoprotekcie a ďalej vybranými rizikovými faktormi rakoviny kože u pacientov po TxO. Štúdia zahŕňala 361 pacientov po TxO navštevujúcich Hemodialyzačné stredisko FNHK. Dáta boli získané pomocou zberu dát zo zdravotníckej dokumentácie a pacientom vyplneného dotazníku. Rakovinu kože malo 49 (13,6 %) pacientov, z toho u 48 (98,0 %) pacientov bola diagnostikovaná NMSC a u 3 (6,1 %) melanómy. Diagnózu rakoviny kože mala približne štvrtina pacientov s fototypom I a pätina pacientov s fototypom II. Povedomie o zvýšenej ochrane pred slnečným žiarením malo 72,8 % pacientov bez a 77,5 % pacientov s diagnózou rakoviny kože. Opaľovacie krémy používalo 95,5 % pacientov bez a 93,9 % pacientov s diagnózou rakoviny kože. Druhým najčastejším spôsobom fotoprotekcie bola ochrana pokrývkou hlavy u 52,6 % pacientov bez a u 69,4 % pacientov s diagnózou rakoviny kože. Výsledky poukázali na potrebu edukácie pacientov v oblasti fotoprotekcie. Na tomto procese by sa mali primeranou formou podieľať všetci zdravotnícki pracovníci. Ciele uvedené v úvode práce boli splnené. Získané poznatky je však treba potvrdiť na väčšej kohorte pacientov.

5. Zoznam tabuliek

Tab. 1	Prehľad systematických rešerší a meta-analýz zaoberajúcimi sa rozvojom rakoviny u pacientov po transplantácii obličky	25
Tab. 2	Prehľad systematických rešerší a meta-analýz zaoberajúcimi sa vzťahom fotoprotekcie a rakoviny kože	30
Tab. 3	Vek pacientov štúdie (N = 361)	39
Tab. 4	Počet rokov od transplantácie (N = 361)	39
Tab. 5	Pracovný status pacientov štúdie (N = 361)	40
Tab. 6	Najvyššie dosiahnuté vzdelanie pacientov štúdie (N = 361)	40
Tab. 7	Rodinná anamnéza vybraných ochorení (N = 361)	40
Tab. 8	Počet užívaných liečivých prípravkov pacientami štúdie (N = 361)	41
Tab. 9	Prehľad imunosupresív u pacientov po transplantácii obličky	42
Tab. 10	Celkový prehľad prevalencie rakoviny kože u pacientov s transplantáciou obličky (N = 49) (42)	42
Tab. 11	Počet výskytov nádorov pre konkrétnu oblasť tela (N = 70)	43
Tab. 12	Prehľad odpovedí pacientov na otázku upozornenia o zvýšenej ochrane pred slnečným žiarením po transplantácii obličky (N = 361)	43
Tab. 13	Prehľad odpovedí pacientov otázku o ochrane pred slnečným žiarením pomocou ochranného odevu (N = 361)	44
Tab. 14	Prehľad priemernej expozície pacientov slnečnému žiareniu u pacientov po transplantácii obličky (N = 361)	44
Tab. 15	Prehľad používania opaľovacích krémov počas rôznych činností (N = 361)	45
Tab. 16	Prehľad frekvencie používania opaľovacích krémov v priebehu dňa (N = 361)	45
Tab. 17	Prehľad kritérií výberu opaľovacieho krému (N=361)	46
Tab. 18	Prehľad fototypov pacientov podľa reakcie pokožky na slnečné žiarenie (N = 361)	46
Tab. 19	Prehľad fototypov pacientov podľa vizuálnej podoby s daným fototypom (N = 361)	46
Tab. 20	Prehľad pacientov bez diagnózy rakoviny kože navštevujúcich dermatologickú poradňu podľa fototypu určeného citlivosťou pokožky na slnečné žiarenie (N = 312)	47
Tab. 21	Prehľad pacientov s diagnózou rakoviny kože navštevujúcich dermatologickú poradňu podľa fototypu určeného citlivosťou pokožky na slnečné žiarenie (N = 49)	47
Tab. 22	Prehľad vzťahu fototypu a ochrany pred slnečným žiarením u pacientov bez diagnózy rakoviny kože (N = 312)	48
Tab. 23	Prehľad vzťahu fototypu a ochrany pred slnečným žiarením u pacientov s rakovinou kože (N = 49)	49
Tab. 24	Prehľad imunosupresív užívaných pacientmi súčasne s hydrochlorothiazidom (N = 3)	49
Tab. 25	Prehľad malignít u pacientov užívajúcich hydrochlorothiazid (N = 3)	50

6. Zoznam grafov a obrázkov

Obr. 1	Prehľad fototypov podľa dotazníka	37
Obr. 2	Prehľad výberu odpovedí na otázku výberu reakcie pokožky na slnečné žiarenie	37
Graf 1	Prevalencie vybraných ochorení v rodinnej anamnéze pacientov, vrátane kombinácií týchto ochorení v rodinnej anamnéze (N = 361)	41
Graf 2	Prevalencia konkrétnych druhov rakoviny kože, vrátane kombinácií	42
Graf 3	Prevalencia odpovedí o frekvencii návštevy dermatologickej poradne pacientmi bez rakoviny kože (N = 312)	48
Graf 4	Prevalencia odpovedí o frekvencii návštevy dermatologickej poradne pacientmi s rakovinou kože (N = 49)	48

7. Literatúra

1. Viklický O, Janoušek L, Baláž P. Transplantace ledviny v klinické praxi. 1. vyd. Praha: Grada, 2008, 384 s. ISBN 978-80-247-2455-3.
2. Tesař V, Vachek J et al. Moderní farmakoterapie v nefrologii. Praha: Maxdorf, 2018, 354 s. ISBN 978-80-7345-598-9.
3. Viklický O, Tesař V, Dusilová Sulková S et al. Doporučené postupy a algoritmy v nefrologii. 1. vyd. Praha: Grada, 2010, 192 s. ISBN 978-80-247-3227-5.
4. Transplantace orgánů. In: Koordinační středisko transplantací [Internet]. [citované 29/08/19]. Dostupné na URL: <https://www.kst.cz/o-transplantacich/co-se-transplantuje/>
5. Statistika IKEM; Transplantace TC v IKEM 1990-2019. In: IKEM [Internet]. [citované 19/03/20]. Dostupné na URL: <https://www.ikem.cz/cs/darcovstvi-organu/zivot-sup-2-sup/statistika-ikem/a-3129/>
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. American Journal of Transplantation 2009; 9(3): S1–S157.
7. Štatistika – Orgány: Transplantačný program v SR. In: Národná transplantačná organizácia [Internet]. [citované 08/04/20]. Dostupné na URL: https://www.nto.sk/wp-content/uploads/2020/02/Statistika-tabulky-2000_2019.pdf
8. Výročná správa očinnosti Národnej transplantačnej organizácie za rok 2018. In: Národná transplantačná organizácia [citované 22/04/20]. Dostupné na URL: <https://www.nto.sk/wp-content/uploads/2019/10/Z%C3%A1vere%C4%8Dn%C3%A1-spr%C3%A1va-NTO-2018.pdf>
9. Grinyó JM. Why Is Organ Transplantation Clinically Important? Cold SpringHarb Perspect Med. 2013 Jun; 3(6): a014985.
10. Van Trigt P, Davis RD, Shaeffer GS et al. Survival benefits of heart and lung transplantation. Ann Surg. 1996 May; 233(5): 576-584.
11. Risks and side effects of anaesthesia. In: Peter MacCallum Cancer Centre [Internet]. [citované 08/04/20]. Dostupné na URL: <https://www.petermac.org/services/treatment/cancer-surgery/anaesthetics-perioperative-medicine-and-pain-medicine-0>
12. How organ transplants work. In: Medical News Today [Internet]. [citované 08/04/20]. Dostupné na URL: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/325631>
13. V transplantaci orgánů patří Česko ke světové špičce. In: Medicinal Tribune [Internet]. [citované 18/03/20]. Dostupné na URL: <https://www.tribune.cz/clanek/41626-v-transplantaci-organu-patri-cesko-ke-svetove-spicke>

14. Transplantační aktivita v ČR 2018. In: Koordinační středisko transplantací [Internet]. [citované 24/05/19]. Dostupné na URL: <https://www.kst.cz/wp-content/uploads/2019/02/Transplantacni-aktivita-v-CR-2018-1.pdf>
15. Kdy zařadit na čekací listinu k transplantaci ledviny – preemptivní transplantace, kritéria ČTS. In: Fakultní nemocnice Plzeň, I. interní klinika. [Internet]. [citované 18/03/20]. Dostupné na URL: <https://1ik.fnplzen.cz/cs/node/58>
16. Asch WS, Bia MJ. Oncologic Issues and Kidney Transplantation: A Review of Frequency, Mortality, Screening. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2014 Jan; 21(1): 106-113.
17. Dahlke E, Murray CA, Kitchen J, Chan AW. Systematic review of melanoma incidence and prognosis in solid organ transplant recipients. *Transplantation Research*. 2014; 3(10).
18. Summary Data. In: Global Observatory on Organ Donation and Transplantation [Internet]. [citované 19/03/20]. Dostupné na URL: <http://www.transplant-observatory.org/summary/>
19. Faguer S, Kamar N, Guilbeaud-Frugier C et al. Rituximab Therapy for Acute Humoral Rejection After Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2007 May; 83(9): 1277-1280.
20. Halloran PF. T Cell-mediated Rejection of Kidney Transplants: A personal Review. *American Journal of Transplantation*. 2010, Apr; 10(5).
21. Kayler LK, Lakkis FG, Morgan C et al. Acute Cellular Rejection with CD20-Positive Lymphoid Clusters in Kidney Transplant Patients Following Lymphocyte Depletion. *American Journal of Transplantation*. 2007 Feb; 7(4).
22. Kitamura M, Mochizuki Y, Miyata Y et al. Pathological Characteristics of Peritoneal Disease in Patients with Chronic Kidney Disease and Kidney Transplantation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019 Jul; 20(14).
23. Jalalzadeh M, Mousavinasab N, Peyrovi S et al. The Impact of Acute Rejection in Kidney Transplantation on Long-Term Allograft and Patient Outcome. *Nephro-Urology Monthly*. 2015 Jan; 7(1): e24439.
24. Renal Transplant Rejection. In: DynaMed [Internet]. [citované 19/03/20]. Dostupné na URL: <https://www.dynamed.com/condition/renal-transplant-rejection>
25. Amaresan MS, Geetha R. Early Diagnosis of CKD and Its Prevention. *JAPI*. 2008 Jan; 56: 41 – 46.
26. Kramer A, Pippias M, Noordzij M et al. The European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Registry Annual Report 2016: a summary. *Clin Kidney J*. 2019 Oct; 12(5): 702–720.
27. Evans PD, Taal MW. Epidemiology and causes of chronic kidney disease. *Medicine*. 2011; 30:7
28. Vitko Š. Čekací listina není pořadník II. *Stěžeň*. 1996, Mar.
29. Rajnochová Bloudíčková S. Transplantace ledviny – kritéria k zařazení na čekací listinu. *Urologie pro praxi*. 2018; 19(1): 23-26.

30. Abramowitz D, Cochat P, Class F et al. ERBP Guideline. Nephrology Dialysis Transplantation. 2013 Aug; 28: ii1–ii71.
31. Kdo je dárce. In: Koordinační středisko transplantací [Internet]. [citované 18/03/20]. Dostupné na URL: <https://kst.cz/o-transplantacich/kdo-je-darcem/>
32. Program transplantace ledvin od žijících dárců. In: IKEM [Internet]. [citované 18/03/20]. Dostupné na URL: <https://www.ikem.cz/cs/transplantcentrum/klinika-nefrologie/pro-pacienty/informace-pro-pacienty-pred-a-po-transplantaci-ledviny/program-transplantace-ledvin-od-zijicich-darcu/a-1410/>
33. Chart. In: Global Observatory on Donation and Transplantation [citované 08/04/20]. Dostupné na URL: <http://www.transplant-observatory.org/data-charts-and-tables/chart/>
34. Wiseman AC. Induction Therapy in Renal Transplantation: Why? What Agent? What Dose? We May Never Know. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2015 Jun; 10(6): 923-925.
35. Ganji MR, Broumand B. Acute cellular rejection. Iran J Kidney Dis. 2007 Oct; 1(2): 54-6.
36. Böhmig G, Regele H. Diagnosis and treatment of antibody-mediated kidney allograft rejection. Transpl Int. 2003; 16: 773-787.
37. Venetz JP, Pascual M. New treatments for acute humoral rejection of kidney allografts. Expert Opinion in Investigational Drugs. 2007 Apr; 5: 625-633.
38. Kauffman HM, Cherikh WS, Cheng Y et al. Maintenance Immunosuppression with Target-of-Rapamycin Inhibitors is Associated with a Reduced Incidence of De Novo Malignancies. Transplantation. 2005 Oct; 80(7): 883-889.
39. Dantal J, Hourmant M, Cantarovich D et al. Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomised comparison of two cyclosporin regimens. Lancet. 1998 Feb; 351(9103): 623-8.
40. Souhrn údajů o přípravku: Medrol.
41. Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12. Vyd. 2109 s. ISBN 978-0-07-176939-6.
42. Kong AN, Ludwig EA, Slaughter RL et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamic modeling of direct suppression effects of methylprednisolone on serum cortisol and blood histamine in human subjects. Clinical Pharmacology and Therapeutics. 1989 Dec; 46(6): 616-628.
43. Baxter JD. The effects of glucocorticoid therapy. Hosp Pract Off Ed. 1992; 27: 111-134.
44. Matoulková P, Pávek P, Malý J, Vlček J. Cytochrome P450 enzyme regulation by glucocorticoids and consequences in terms of drug interaction. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2014; 10(3): 425-435.

45. Gaston RS. Maintenance immunosuppression in the renal transplant recipient: An overview. *American Journal of Kidney Diseases*. 2001 Dec; 38(6): 25-35.
46. Lansang MC, Hustak LK. Glucocortikoid-induced diabetes and adrenal suppression: How to detect and manage them. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2011 Nov; 78(11): 784 – 756.
47. Steiner RW, Awdishy L. Steroids in kidney transplant patients. *Semin Immunopathol*. 2011 Mar; 33(2): 157-167.
48. Abdominal Transplant Guideline. In: University of North Carolina Medical Center [Internet]. [citované 20/03/20]. Dostupné na URL: <https://www.med.unc.edu/surgery/transplant/files/2018/05/unc-scut-monkey.pdf>
49. Evidence-based Practice Center Systematic Review Protocol: Systematic Review of Calcineurin Inhibitors for Kidney Transplant. In: Effective Health Care Program [Internet]. [citované 20/03/20]. Dostupné na URL: <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/products/calcineurin-inhibitor/research-protocol>
50. Pharmacology of cyclosporine and tacrolimus. In: UpToDate [Internet]. [citované 20/03/20]. Dostupné na URL: <https://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-cyclosporine-and-tacrolimus>
51. Albring A, Wendt L, Harz N, Engler H et al. Relationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics of calcineurin inhibitors in renal transplant patients. *Clinical Transplantation*. 2014 Dec; 29(4).
52. Souhrn údajů o přípravku: Sandimmun 50MG/ML Koncentrát pro infúzní roztok. Sandimmun Neoral 100MG Měkká tobolka. Cyclosporin Mylan 100MG Měkká tobolka.
53. Souhrn údajů o přípravku: Gecrol 0,5MG Tvrdá tobolka. Envarsus Tableta s prodlouženým uvolňováním.
54. Jose M. Calcineurin inhibitors in renal transplantation: Adverse effects. *Nephrology*. 2007; 12: 66-74.
55. Wiseman AC. Immunosuppressive Medications. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016 Feb; 11(2): 332-343.
56. Vaňková B. Adherence u pacientů po transplantaci ledvin. 2017.
57. Souhrn údajů o přípravku: Imuran Potahovaná tableta. Imasup Potahovaná tableta.
58. Behrend M. Adverse Gastrointestinal Effects of Mycophenolate Mofetil. *Drug Safety*. 2001; 24: 645-663.
59. Souhrn údajů o přípravku: Myfenax Tvrdá tobolka. Myfenax Potahovaná tableta. Cellecept Tvrdá tobolka. Mycophenolat mofetil Sandoz Tvrdá tobolka.
60. Peddi VR, Wiseman A, Chavin K, Slakey D. Review of combination therapy with mTOR inhibitors and tacrolimus minimization after transplantation. *Transplant Rev*. 2013 Oct; 27(4):97-107.

61. Souhrn údajů o přípravku: Rapamune Obalená tableta. Rapamune Perorální roztok. Everolimus Teva Tableta.
62. Errasti P, Izquierdo D, Martín P et al. Pneumonitis associated with mammalian target of rapamycin inhibitors in renal transplant recipients: a single-center experience. *Transplantation Proceedings*. 2010; 42(8): 3053-3054.
63. Sofroniadou S, Goldsmith D. Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors: potential uses of haematological adverse effects. *Drug Safety*. 2011; 34(2): 97-115.
64. Gianluigi Z, Tomei P, Ria P et al. Systemic and Nonrenal Adverse Effects Occurring in Renal Transplant Patients with mTOR Inhibitors. *Clinical and Developmental Immunology*. 2013 Aug.
65. Souhrn údajů o přípravku: Simulect prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok.
66. Tremblay F, Fernandes M, Habbab F et al. Malignancy after renal transplantation: Incidence and role of type of immunosuppression. *Annals of Surgical Oncology*. 2002; 9: 785-788.
67. Maisonneuve P, Agdo L, Gellert R et al. Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study. *Lancet*. 1999; 354: 93-99.
68. Sandrini S, Setti G, Bossini N, Maiorca P. Cancer after kidney transplantation. *G Ital Nefrol*. 2004 Jan-Feb; 21(26): 67-73.
69. Sharif A. Cancer in kidney transplant recipients: epidemiology and prevention. Queen Elizabeth Hospital Birmingham. 2018.
70. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA* 2011; 306: 1891–1901.
71. 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; 71: 1271-1278.
72. Wong G, Hayen A, Chapman JR et al. Association of CKD and Cancer Risk in Older People. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Jun; 20(6): 1341-1350.
73. Chapman JR, Webster AC, Wong G. Cancer in the Transplant recipient. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013; 3:a015677.
74. Wong G, Hayen A, Craig JC et al. Association of CKD and cancer risk in older people. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20: 1341–1350.
75. Ramsay HM, Fryer AA, Hawley CM et al. Non-melanoma skin cancer risk in the Queensland renal transplant population. *Br J Dermatol*. 2002; 147: 950–956.
76. Bunnapradist S, Vincenti F. Transplantation: To convert or not to convert: Lessons from the CONVERT trial. *Nat Rev Nephrol*. 2009; 5: 371–373.
77. Euvrard S, Morelon E, Rostaing L et al. Sirolimus and secondary skin-cancer prevention in kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2012; 367: 329–339.

78. Engles EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF et al. Spectrum of Cancer Risk Among US Solid Organ Transplant Recipients. *JAMMA* 2011; 306(17): 1891-1901
79. Zavos G, Karidis NP, Tsourouflis G et al. Nonmelanoma skin cancer after renal transplantation: a single-center experience in 1736 transplantations. *International Journal of Dermatology*. 2011 Jul; 50(12).
80. Health effects of UV radiation. In: World Health Organization Internet]. [citované 09/04/20]. Dostupné na URL: https://www.who.int/uv/health/uv_health2/en/index1.html
81. Karczewski M, Stronka M, Karczewski J, Wiktorowicz K. Skin Cancer Following Kidney Transplantation: A Single-Center Experience. *Transplantation Proceedings*. 2011; 43: 3760-3761.
82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. Yanik EL, Siddiqui K, Engels EA. Sirolimus effects on cancer incidence after kidney transplantation: a meta-analysis. *Cancer Med* 2015; 4:1448.
86. 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.
87. 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.
88. Xiao D, Craig JC, Chapman JR, et al. Donor cancer transmission in kidney transplantation: a systematic review. *Am J Transplant* 2013; 13:2645.
89. 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.
90. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370:59.
91. Chen K, Craig JC, Shumack S. Oral retinoids for the prevention of skin cancers in solid organ transplant recipients: a systematic review of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2005; 152:518.

92. Wu SZ, Jiang P, DeCaro JE, Bordeaux JS. A qualitative systematic review of the efficacy of sun protection education in organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75:1238.
93. Huncharek M, Kupelnick B. Use of topical sunscreens and the risk of malignant melanoma: meta-analysis of 9 067 patients from 11 case-control studies. *Am J Public Health*. 2003 Jul; 92(7): 1173- 7.
94. Gloster H, Brodland DG. The Epidemiology of Skin Cancer. *Dermatologic Surgery*. 1996 Mar; 22(3).
95. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT et al. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant*. 2004; 4: 905-913.
96. Wang Y, Lan GB, Peng FH, Xie XB. Cancer risks in recipients of renal transplants: a meta-analysis of cohort studies. *Oncotarget*. 2018 Mar; 9(20): 15275-15385.
97. Leiter U, Eigentler T, Garbe C. *Sunlight, Vitamin D and Skin Cancer*. Springer, New York, NY, 2014, 539 s. ISBN 978-1-4939-0437-2.
98. Perera E, Gnaneswaran N, Staines C, Win AK, Sinclair R. Incidence and prevalence of non-melanoma skin cancer in Australia: A systematic review. *Australian Journal of Dermatology*. 2015 Feb; 56(4): 258-267.
99. Skin Phototypes. In: *Medical life sciences* [Internet]. [citované 06/05/20]. Dostupné na URL: <https://www.news-medical.net/health/Skin-Phototypes.aspx#>
100. Geryk E, Dítě P, Sedláková L et al. Trend vícečetných nemelanomových nádorů kůže z pohledu jejich epidemiologie. *Dermatol praxi*. 2010; 4(1): 5-9.
101. Poláková K. Nemelanomová rakovina kůže – epidemiologie, klinický obraz, diagnostika a léčba. *Onkologie*. 2009; 4(3): 154-159.
102. Nemelanomová rakovina kůže. In: *Alpha medical* [Internet]. [citované 13/04/20]. Dostupné na URL: <https://www.alphamedical.sk/casopis-invitro/nemelanomova-rakovina-koze>
103. Antonova M. Modely predikující incidenci zhoubných nádorů na příkladu zhoubného melanomu v ČR: Bakalářská práce. Centrum pro výzkum toxických látek v životním prostředí, institut biostatistiky a analýz.
104. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *British Journal of Dermatology*. 2012 Jan; 166: 1069-1080.
105. Flohil SC, de Vries E, Neumann M et al. Incidence, Prevalence and Future Trends of Primary Basal Cell Carcinoma in the Netherlands. *Acta Derm Venereol*. 2011; 91: 24-30.
106. Don't Fry: Preventing Skin Cancer, In: *American Cancer Society* [Internet]. [citované 30/08/19]. Dostupné na URL: <https://www.cancer.org/research/infographics-gallery/skin-cancer-prevention.html>

107. Vybrané výstupy NOR SR. In: Národné centrum zdravotníckych informácií [Internet]. [citované 13/04/20]. Dostupné na URL: http://www.nczisk.sk/Registre/Narodne-zdravotne-registre/Narodny_onkologicky_register/Pages/Vybrane-vystupy-NOR-SR.aspx
108. Gordon R. Skin Cancer: An Overview of Epidemiology and Risk Factors. *Seminars in Oncology Nursing*. 2013 Aug; 29(3): 160-169.
109. Caini S, Gandini S, Sera F et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma according to anatomical site and clinico-pathological variant. *European Journal of Cancer*. 2009 Jun; 45: 3054-3063.
110. Poláková K. Vrodené, získané, dysplastické a rizikové melanocytárne névy. *Via practica*. 2011; 8(3): 132-135.
111. Tucker MA, Halpern A, Holly EA et al. Clinically Recognized Dysplastic Nevi: A Central Risk Factor for Cutaneous Melanoma. *JAMA*. 1997 May;277(18):1439-1444.
112. Marinković M, Janjić A, Nikolić J. Dysplastic Nevus – A Risk Factor of Developing Skin Melanoma Clinical and Epidemiological Study With Retrospective Review of Literature. *Med Pregl*. 2011 May-Jun; 64(5-6): 315-318.
113. Pirie K, Beral V, Heath AK et al. Heterogenous relationships of squamous and basal cell carcinomas of the skin with smoking: the UK Million Women Study and meta-analysis of prospective studies. *British Journal of Cancer*. 2018 Jun; 119(1):114-120.
114. Iannacona MR, Hughes MCB, Green AC. Effects of sunscreen on skin cancer and photoaging. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*. In: Wiley Online Library [Internet]. [citované 28/8/19]. Dostupné na URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/php.12109>
115. Kullavanijaya P, Lim HW. Photoprotection. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2005 Jun; 52(6): 937-958.
116. Young AR. Chromophores in human skin. *Physics in Medicine & Biology*. 1997; 42(5): 789-802
117. Gil EM, Kim TH. UV-induced immune suppression and sunscreen. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2000; 16: 101-110.
118. Khan AQ, Travers JB, Kemp MG. Roles of UVA Radiation and DNA Damage Responses in Melanoma Pathogenesis. *Environ Mol Mutagen*. 2018 Jun; 59(5): 438-460.
119. Anderson RR, Parrish JA. The optics of human skin. *J Invest Dermatol*. 1981; 77(1): 13-19.
120. Lautenschlager S, Wulf HC, Pittelkow MR. Photoprotection. *The Lancet*. 2007 Aug; 370(9586): 528-537.
121. Ettler J, Ettler K. Aktuálny pohľad na fotoprotekciu kůže. *Dermatologie pro praxi*. 2016; 10(2): 54-59.

122. Imran M, Rauf A, Abu-Izneid T et al. Luteolin, a flavonoid, as an anticancer agent: A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019 Apr; 112 (108612).
123. Furue M, Uchi H, Mitoma C et al. Antioxidants for Healthy Skin: The Emerging Role of Aryl Hydrocarbon Receptors and Nuclear Factor-Erythroid 2-Related Factor-2: Review. *Nutrients*. 2017 Mar; 9(3): 223.
124. Tai Z, Lin Y, Huang J et al. Luteolin sensitizes the antiproliferative effect of interferon α/β by activation of Janus kinase/signal transducer and activator of transcription pathway signaling through trotein kinase A-mediated inhibition of protein tyrosine phosphatase SHP-2 in cancer cells. *Cellular Signalling*. 2014; 26(3): 619-628.
125. Kim DI, Lee TK, Lim LS et al. Regulation of IGF-I production and proliferation of human leiomyomal smooth muscle cells by *Scutellariabarbata* D.Don in vitro: isolation of flavonoids of apidenin and luteolin as acting compounds. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2005; 205(3): 213-224.
126. Zheng YY, Viswanathan B, Kesarwani P, Mehrotra S. Dietary Agents in Cancer Prevention: An Immunological Perspective. *Photochemistry and Photobiology*. 2012; 88:1083-1098.
127. Nowak A, Zakłós-Szyda M, Błasiak J et al. Potential of *Schisandra chinensis* (Turcz.) Beill. In Human Health and Nutrition: A Review of Current Knowledge and Therapeutic Perspectives. *Nutrients*. 2019 Feb; 11: 333.
128. Asgari MM, Brasky TM, White E. Association of Vitamin A and Carotenoid Intake with Melanoma Risk in a Large Prospective Cohort. *Journal of Investigative Dermatology*. 2012; 132: 1573-1582.
129. Bickers DR, Athar M. Oxidative stress in the pathogenesis of skin disease. *The Society for Investigative Dermatology*. 2006. 126: 2565-2575.
130. Chaudhary SC, Singh T, Kapur P et al. Nitric oxide-releasing sulindac is a novel skin cancer chemoprotective agent for UVB-induced photocarcinogenesis. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2013; 268: 249-255.
131. Ulrich CM, Bigler J, Potter JD. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for cancer prevention: promise, perils and pharmacogenetics. *Nature Reviews Cancer*. 2006; 6: 130-140.
132. Cassidy PB, Fain HD, Cassidy JP et al. Selenium for the Prevention of Cutaneous Melanoma. *Nutrients*. 2013 Mar; 5: 725-749.
133. Huang KM, Liang S, Yeung S et al. Topically Applied Carvedilol Attenuates Solar Ultraviolet Radiation Induced Skin Carcinogenesis. In: *Cancer Prevention Research*. 2017 Oct; 10(10).
134. Vongpatanasin W. Hydrochlorothiazide (HCTZ) is not the most useful nor versatile thiazide diuretic. *Curr Opin Cardiol*. 2016 Jul; 30(4): 361-365.

135. Karnes JH, Gong Y, Pacanowski et al. Impact of TCF7L2 single nucleotide polymorphisms on hydrochlorothiazide-induced diabetes. *Pharmacogenet Genomics*. 2013 Dec; 23 (12).
136. Souhrn údajů o přípravku: Hydrochlorothiazid Bluescience Tableta.
137. Pedersen SA, Gaist D, Schmidt SAJ et al. Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark.