

Zpráva z 21. mítinku Evropského dermatologického fóra (EDF)

St. Gallen 23.–25. 1. 2018

ÚVOD

EDF je celoevropské sdružení akademických dermatologů, které se zabývá koncepčními problémy dermatologie (letos vychází již 5. edice „Bílé knihy dermatologie“), tvorbou guidelines, obsahem pre- i postgraduální výuky oboru, léčebnými i výzkumnými projekty a snaží se být pojítkem i mezi ostatními dermatologickými organizacemi. Má limitní počet členů a na získání členství v této prestižní skupině se třeba několik let čeká. Jako jeden z tří českých zástupců jsem se musel mítinku zúčastnit.

Odborné poznatky

Jednání se konalo v Kongresovém centru Hotelu Einstein v historické části St. Gallenu, který proslul zejména starobytlou klášterní knihovnou se 30 000 svazky, dokonce z předminulého tisíciletí.

První dvě vědecké přednášky byly věnovány buněčnému a imunologickému výzkumu.

Prof. Jakub Tolar (původně Pražák, t. č. pracuje v Minnesotě) se zabývá výzkumem kostní dřeně a transplantologií. Jeho hlavním cílem je optimalizovat proces regenerace poškozených tkání a orgánů. V regeneraci buněk hrají nejdůležitější úlohu specifické nukleázy – enzymy, kterými lze provést precizní opravu vadných genů, např. u epidermolysis bullosa (EB). Na to navazuje regenerace tkání – u EB je potřeba např. uvolnit syndaktylie. Celkově snad bude jednou možností regenerace celého individua, i když nyní se zatím daří jen u buněk kostní dřeně.

Prof. Kabashima (Kyoto) prověřoval pomocí zobrazovacích technik za živa reakce imunokompetentních buněk na různou zevní stimulaci. Periferní tkáně (v tomto případě kůže) fungují jako sekundární/terciární imunitní orgán. V kůži jsou 3 hlavní lokality imunologických dějů – epidermis jako místo styku se zevní infekcí, oblast papil a zejména postkapilárních venul, které se rozdělují na porózní a muskulární (s pevnou stěnou). Důležité jsou dendritické buňky. Místem komunikace mezi DC a T-lymfocyty jsou lymfoidní folikly v uzlinách. Cévní bariéra má také důležitou funkci – zatímco malé cytokiny pronikají stěnou cév, větší molekuly imunoglobulinů neproniknou. I adipocyty hrají svou úlohu. Při dietě bohaté na tuky se objevují makrofágy perivaskulárně. Také tělesná námaha ovlivní reaktivitu imunitních funkcí – může se zvýšit výskyt virových (herpetických) infekcí.

Celý blok přednášek byl věnován atopickému ekzému.

Prof. Stingl (Viedeň) zahájil přehledem nových poznatků o atopickém ekzému (AD) v různých oblastech výzkumu. Byly identifikovány nové rizikové geny pro AD, v imu-

nologii byla věnována pozornost posunu k odpovědi Th3/Th22 a nediferencovaným lymfoidním buňkám. Nesprávné složení mikrobiomu (dysbióza s osídlením *Staphylococcus aureus*) může být upraveno činností koagulažanegativního *Staphylococcus aureus* a *Staphylococcus epidermidis*, které produkují antimikrobiální látky potlačující patogenní *St. aureus*. Kolonizace *St. aureus* zvyšuje aktivitu serinových proteáz. AD bývá spojen s některými komorbiditami, jako jsou infekce, kardiovaskulární onemocnění a metabolický syndrom. Příčinou časně alergizace bývá defekt kožní bariéry. Mediátor svědění IL-31 lze blokovat Nemolizumabem. Xenobiotika (polutanty) ze zevního prostředí mohou ovlivňovat transkripční faktory (např. aryl-uhlovodíkový receptor, jehož aktivace vyvolává AD podobný fenotyp).

Prof. Weidinger (SRN) seznámil s novým směrem výzkumu AD-molekulárním profilíngem. Začalo se s touto metodou v 90. letech minulého století při výzkumu rakoviny. Různé „-omics“ technologie umožňují sekvencování DNA i počítačové zpracování obrovských náložů dat. U AD zatím veden tento výzkum na účinky defektního filaggrinu, který snižuje některé strukturální proteiny a různé kompozice lipidů epidermis, a tak zvyšuje epidermální permeabilitu pro některé nízkomolekulární látky, např. alergeny. Další oblastí je IL-4/IL-13/RAD50, který je zvyšován epigenetickou regulací (metylací) a vede k Th2 cytokinové expresi. Další genetické faktory vedou k překryvům s jinými chorobami, řídké mutace jsou zodpovědné za vzácné podtypy AD. Studie se zaměřují i na transkripční profilíng, kterým mohou určit i odpověď na léčbu (pimecrolimem, kortikoidy). Zatím se však jedná o malé, jednoduché soubory, chybí spojující koncepce.

Prof. Bieber (SRN) se velmi podrobně zabýval mikrobiomem kůže u AD. Současná koncepce tvrdí, že antimikrobiální látky produkované komenzály chrání proti *St. aureus* (u AD jsou přítomny deficientní). Zlepší tedy kolonizace kůže komenzálními stafylokoky AD? Záležitost však není jednoduchá – kompozice mikrobiomu se liší u dětí od dospělých, závisí také na přítomné mutaci filaggrinu. Do hry vstupují i neurogenní vlivy – nakolik zánět v kůži se svými působky působí na CNS a CNS naopak vyvolá či podporuje „neurodermatitidu“. Podle diverzity a heterogenicity onemocnění se AD doporučuje rozdělit na 4 fenotypy – časný dětský typ (s poruchou filaggrinu), pozdní dětský typ (s hyper IgE), dospělý typ (s Th₂ odpovědí) a velmi pozdní typ (nad 60 let), pro které se hledají i další biomarkery. Liší se i terapeutická odpověď – např. děti odpovídají na léčbu dupilumabem mnohem lépe než dospělí, etnický rozdíl je také patrný v imu-

nitní odpovědi (u Asiátů větší význam Th_{17} odpověď). Je proto vhodné vytvoření registru AD a sběr biomarkerů do biobanky, aby bylo možné vytvořit záchytný systém pro AD, diagnostiku a hodnocení léčby.

Prof. Reynolds (UK) prosazuje rozdělení AD na ekotypy, které informují o časném nástupu AD, těžším průběhu i tendenci ke sdružení s komorbiditami. Za léčebné cíle označil filaggrin, IL-31 (nemolizumab = anti IL-31RA), TSLP, IL-4/13 (dupilumab). Pacienty pak rozděluje do 3 skupin na respondéry, non-respondéry a skupinu s nežádoucími účinky. Během léčby je vhodné určit parametry monitorovat – při podání lebokizumabu periostin, při azathioprinu thiopurinmetyl-transferázu. UK TREND je registr AD v Británii, ze kterého bude možné čerpat údaje.

V další sekci farmaceutické promluvil *prof. Pogge (UK)* o financování patentování nových léků, na ně se vydá 6 bilionů \$/rok, přičemž výzkum nové molekuly trvá minimálně 20 let. Jako zdroje mohou sloužit granty a nadace, vládní instituce, filantropové, doporučuje i zřízení světové banky pro tento účel.

Dr. Rubantová (Abbvie) informovala o výsledcích 3 fází klinické studie s risankizumabem (anti IL-23) v léčbě psoriázy.

Dr. Maierová (Pierre-Fabre) představila lék na BRAF mutaci u melanomu (binimfetinib, encorafenib), ale také lokální externa – Tolak[®] creme (4% 5-fluorouracil), Dexteryl[®] creme (v onkologii na xerózu).

Dr. Diazová (Almirall) informovala o převzetí licence na Tildrakizumab a použití Turbanibulinu na aktinické keratózy, Skilarence[®] tbl. (dimethyl fumarat) je indikován na lupénku.

Doc. Kachalia (USA) řešil omyly a nepříjemnosti v medicíně. Dermatologie je považována za nízkorizikový obor, jen 2–3 % stížností jsou provázeny skutečným poškozením pacienta. K nejčastějším chybám v dermatologii patří záměna strany (19 %), chybná diagnóza (14 %), chyba při fototerapii (10 %). Velký důraz kladl na komunikaci s pacientem. Za chybu musí platit nemocnice a nikoli lékař (lze řešit pojištěním).

Dr. Fischer (Hamburk) se účastnil jako dermatolog vojenských misí. V SRN jsou 4 vojenské nemocnice (Ulm, Bochum, Hamburk, Berlín), ve kterých probíhá akademická výuka vojenských lékařů. Při vojenských misích v různých zemích však dominují ekzém, tineas, impetigo, scabies. V subtropických a tropických oblastech horko až 45 °C vede k zapárci, při nedostatku hygieny k pomnožení G- bakterií. Možnost kousnutí hadem, psem (vzteklina) a zejména komáry (doporučuje se spát pod moskytiérou). Reálná je pohlavní nákaza od přívětivých domorodkyň – v centrální Africe je nakaženo HIV 15 % žen do 30 let věku, kondom často nestačí, doporučuje se postkoitální profylaxe. V Afganistánu až 25 % onemocní kožní leishmaniózou („Aleppo Sore“). Jako preventivní opatření se vyplatilo buldozerem zplanýrovat bezprostřední okolí vojenských táborů (zničí nory drobných hlodavců, kteří slouží jako rezervoár) a obehnutí 2,5 m vysokou kompaktní zdí. Vojáci podstupují zdravotní kurzy, jak se v různých situacích zachovat. K léčbě do vojenských nemocnic přichází i místní obyvatelstvo s řadou exotických chorob – NOMA, Kwashiorkor, filariózy, Mb. ulcerans, v Afganistánu díky příbuzenským sňatkům se vyskytuje hojněji xeroderma pigmentosum. Obrovským problémem je svrab, zejména u uprchlíků, který se nedaří vymýtit, přestože se používá Ivermectin (Scabioral[®]) 4 tbl. po 3 dny. Asi 40 % tropických chorob má manifestaci na kůži.

Závěr

EDF se i nadále profiluje jako nezávislé fórum dermatologů. Byly vytvořeny mobilní aplikace pro guidelines psoriázy a akné. Pro mladé dermatology i nadále bude pořádat vzdělávací kurz Euroderm Excellence (s podporou Eli Lilly), pro pregraduální vzdělávání byl vytvořen interaktivní Webbook.

Zpracoval: doc. Ettlér

EDIČNÍ PLÁN

Česko-slovenská dermatologie, 93. ročník, rok 2018

- Číslo 2: Mykologie
- Číslo 3: Erysipel
- Číslo 4: Mastocytózy
- Číslo 5: Biopsie
- Číslo 6: Psoriáza