

Zpráva z Annual Meeting AAD (Americká akademie dermatovenerologie)

Washington, D. C. (USA), 1.–5. 3. 2019

Úvod

Kongres AAD patří k největším světovým dermatologickým akcím, na kterých jsou prezentovány nejnovější poznatky z oboru. Účast bývá větší než 10 tisíc lékařů. I letos byla tato akce navštívena hojným počtem účastníků a přinesla mnoho nových poznatků pro další praxi a vzdělání v pre- a postgraduální přípravě.

Kožní nežádoucí účinky moderní cílené léčby

Doc. Patelová podala přehled nežádoucích účinků moderní cílené léčby. Asi 76 % pacientů s léčbou EGFR inhibitorů má nežádoucí kožní příznaky. Přitom asi 70 % z nich musí snížit dávku a 30 % musí přerušit léčbu. Další dermatologičtí nemocní se rekrutují ze skupiny imunologicky léčených (30–50 %), přitom u 20 % z nich se musí dávkování snížit, nebo úplně přerušit. Hlavní léky s nežádoucími účinky patří do skupiny inhibitorů CTLA4, PD-1, PD-L1. Cytotoxická, necílená léčba je známa od roku 1900, zatímco cílená léčba (od roku 1990) je výhodnější, protože je šetrnější, má méně nežádoucích účinků a je zaměřená na konkrétní cíl: např. na blokaci signální cesty v buňce kůže (RTK-RAS-RAF/MEK-MAPK/ERK). Při korekci nežádoucích účinků je potřeba uspokojit očekávání nemocných, ale zároveň spolupracovat s onkology a také splnit jejich požadavky, popř. získat povolení k celkové léčbě nežádoucích účinků pomocí celkových kortikoidů, retinoidů, popř. jinak. Při kombinované protinádorové léčbě vzniká vyrážka v 52 %, kdežto při jednoduché léčbě jen ve 47 %. Z klinického pohledu odlišila spongiformní dermatitidu (vzniká po blokátorech CTLA4, PD-1, mTOR), psoriasiformní dermatitidu (po anti PD-1), lichenoidní dermatitidu (po inhibitorych CTL, PD-1), která extrémně svědí a je rezistentní na léčbu. Granulomatózní dermatitis vzniká po inhibici BRAF, CTLA4, PD-1. Všechny tyto nežádoucí reakce lze léčit kortikoidy (které neovlivní antikancerózní účinnost příčinné léčby), také metotrexátem (což onkologové nepodporují pro možný imunosupresivní efekt). Bulózní pemfigoid vzniká s delší latencí (i za 3 týdny) a ustupuje velmi pomalu i po vysazení anti PD-1. Všechny uvedené lékové skupiny mohou způsobit SJS, TEN nebo erythema multiforme. Blokátory EGFR vyvolávají akneiformní erupce, které se léčí lokálními prostředky i celkově tetracykliny, ve 2. linii pak retinoidy a kortikoidy intraleziálně. Fototoxická reakce vzniká po blokátorech EGFR, BRAF a RET, je nutná fotoprotekce a eventuální podání steroidů. Bolestivá paronychia mohou nastat po blokaci EGFR, MEK, mTOR a ustupují po steroidech a antibio-

tikách (celkově i lokálně). Mezi další nežádoucí polékové reakce patří leukocytoklastická vaskulitida (anti-CTLA4, PD-1, PD-L1), dermatomyozitida (paraneoplastická?), LE, Sjögrenův syndrom a také stomatitidy. U osob s tmavší kůží je nápadné vitiligo (po anti-CTLA1, /D-1), které je závažné a rychle progredující.

Tetováže

Dr. Legerová se zabývala komplikacemi po tetování. Pouze asi 26 % osob s komplikacemi vyhledá pomoc dermatologa. Časté mohou být infekce – ať již plísňové postižení, virové (např. bradavice), ale zejména bakteriální (např. *Mycobacterium chelonae*). Zdrojem může být inkoust (v USA bylo 49 % inkoustů kontaminovaných), ředidlo nebo kontaminace při proceduře. Popisuje se i vznik sarkoidózy nejen v místě tetováže, ale v 63 % s celkovými příznaky (plicní, uveitis, erythema nodosum). K léčbě pak doporučuje intraleziálně kortikoidy, celkově metotrexát nebo hydrochlorochin. Psoriatická ložiska vzniknou u 27 % nemocných s psoriázou koebnerizací do 1 týdne až 20 let po tetování. Alergie vzniká nejvíce na červený inkoust, který obsahuje azobarviva. Reakce se objeví až po týdnech či letech, funguje zkřížená reaktivita i na jiné barvy. Epi-test je zpravidla negativní na inkoust, protože příčinou je haptén navázaný na bílkovinu v kůži. Tyto reakce se někdy objevují až po implantaci kovů do těla (Ni, Co, Cr, eventuálně Ti) a po jejich odstranění zase mizí. Ložisko se dá odstranit laserem nebo chirurgicky, přičemž seřezávání po vrstvách dermatomem se jeví jako šetrné. Dalším typem reakce je prurigo nodularis i s generalizací, přičemž epi-testy bývají opět negativní. Úlevu přináší celková léčba kortikoidy nebo mykofenolát mofetilem (až půl roku). Z nádorů v místě tetováže vyrůstá někdy keratoakantom, je popsán i melanom. Rozhodně se nedoporučuje tetovat do névů – naopak se dají vtipně výtvarně zavzít do kompozice.

Erythrodermie

Doc. Albullová definovala erythrodermie jako rozsáhlé (> 90%) kožní postižení se zarudnutím, infiltrací, šupením. Často bývá provázena celkovými příznaky, jako je horečka, zimnice, únava, pruritus, otoky končetin a zduřelé uzliny. Z dalších kožních příznaků může být keratodermie, alopecie, ektropie víček a poškození nehtů. Přitom erythrodermie není diagnóza, ale pouze název příznaku. Ke komplikacím erythrodermie patří infekce až sepse, ztráta tekutin a bílkovin, ale i srdeční a plicní selhání. Podle příčin lze erythrodermie rozdělit na derma-

tologické (psoriáza, atopická dermatitis (AD), pityriasis rubra pilaris), polékové, nádorové (T-lymfomy, paraneoplastické), hypereozinofilní a idiopatické. Psoriatická erythrodermie vzniká u těžké formy onemocnění, často po intenzivním spouštěči. Pityriasis rubra pilaris se jako příčina erythrodermie obtížně diagnostikuje – je provázena alopecií, keratodermií a nehtovou dystrofií. AD mívá relapsující průběh, takže v době zhoršení může dosáhnout erythrodermie. Poléková erythrodermie má zpravidla rychlý nástup, někdy i týdny přetrvává. Morbiliformní erythrodermie vzniká za 1–2 týdny po zahájení léčby, trvá týden i déle a z trupu se šíří na končetiny. K nejtěžším polékovým reakcím patří TEN, DRESS (většinou po anti-epileptikách), také AGEP. T-lymfomy (mycosis fungoides, Sézaryho syndrom) mimo kůže mohou infiltrovat vnitřní orgány, probíhají pomalu (progrese trvá v průměru 4,3 roku). U Sézaryho syndromu združují uzliny, mykoidní buňky cirkulují i v krvi. Hypereozinofilní syndrom může být také spojen s nádorovým postižením, ale často je potřeba vyloučit AD, lymfom, GIT parazity, svrab, eventuálně bulózní onemocnění. K diagnostice poslouží krevní obraz, FW, CRP, IgE, důkladné fyzikální vyšetření a histologické vyšetření kůže (i se speciálními barvením, imunohistochemií), které však až ve třetině případů je nedignostické. Pak nastupují další vyšetření: kostní dřevě, RTG, CT, PET apod. Vyšetření buněk průtokovou cytometrií by mělo být provedeno u všech nemocných s erythrodermií. Léčba zahrnuje symptomatická opatření podle orgánového postižení (infekce, sepse), kožní péči (emolienca apod.) a samozřejmě léčbu základního onemocnění, pokud se prokáže. U nemocných s biologickou léčbou anti TNF a Dupilumabem je potřeba vyloučit lymfom, po transplantaci kostní dřevě také akutní GvHD.

Atopická dermatitida (AD)

Prof. Guttmanová-Yassky zrekapitulovala poznatky z etiopatogeneze AD. Zdůraznila, že v USA jí trpí 7 % dospělých a 15 % dětí, přičemž 20–30 % má střední až těžkou formu. AD je multifaktoriální onemocnění. Existují 2 hlavní hypotézy – epidermální („outside-in“), která za hlavní považuje poruchu epidermální bariéry s mutací filaggrinu a imunologickou („inside-out“), kde dochází k abnormální expresi cytokinů. Epidermální hyperplazie je podkladem lichenifikace, která může připomínat psoriatická ložiska. Je narušená terminální diferenciace keratinocytů, v tight junction je snížen claudin 1, jsou i defekty lipidů. Aktivace Th2 (IL-4, IL-13, IL-31) inhibuje antimikrobiální peptidy (AMP), snižuje i syntézu lipidů v pokožce a podporuje pomnožení *Staphylococcus aureus*, který přispívá k abnormálnímu složení mikrobiomu. Díky různému profilu zastoupení cytokinů rozlišuje 4 typy AD: euro-americký, asijský, dětský a afroamerický, ale všechny se vyznačují dominancí Th2 profilu. Těžká AD se odrazí i ve vyšší aterosklerotické pohotovosti a tím i nárůstu kardiovaskulárních rizik. Přidávají se i další komorbidity – alergie, astma, infekce, což podporuje vhodnost systémové léčby. Úspěšná blokáce IL-4 a IL-13 Dupilumabem prokazuje imunologický podklad AD, slibná

se jeví i blokáce IL-22, který zvyšuje hyperplazii a terminální diferenciaci keratinocytů. Zlepšení kožní bariéry je dobré zejména pro preventivní opatření.

Doc. Drucker řeší zejména komorbidity AD. Poruchou spánku po více jak 4 noci za týden trpí 11 % atopiků (22 % s těžkou AD). Nové typy celkové léčby jsou schopny zlepšit i tento parametr. Deprese bývají 2,2krát častější u dospělých atopiků (1,3krát více u dětí) než v obecné populaci, pravděpodobnost sebevraždy se zvyšuje o 22 %. Důvodem může být nedostatek spánku, zánět, ale také skrytá psychická porucha. Podle tíže AD se navyšuje také kardiovaskulární riziko (o 18 % angina pectoris, o 17 % mozková příhoda, o 12 % kardiální příhoda). Také riziko výskytu autoimunitních chorob je vyšší (2,48krát) – např. pro ložiskovou alopecii.

Prof. Eichenfield poukázal na možnosti novější lokální léčby. Mast s 2% crisaborolem (blokátor fosfodiesterázy 4 – PDE4) je možné použít i u dětí starších 2 let. Ze skupiny JAK inhibitorů byl vyzkoušen Ruxolitinib cr. 1,5% 2x/den, který zlepšil AD v 76 % bez významných nežádoucích účinků (lépe než triamcinolon 0,1%). Pan-JAK blokátor Delgocitinib se osvědčil na ekzém rukou, ale způsobil bolest v místě aplikace. Vyzkoušen byl i Tapinarof (ovlivňující arylhydrokarbonový receptor – AhR), který zlepšil AD za 12 týdnů léčby. Módním hitem je „transplantace bakterií“ z koaguláza-negativních kmenů ze stolice zdravých dárců, které zvýší tvorbu AMP a omezí osídlení *St. aureus*. Použili k tomu *Roseomas mucosa*, gramnegativní bakterii vyskytující se u 70 % zdravých, ale jen u 20 % atopiků. Aplikace byla ve spreji 2 x týdně po 6 týdnů. K dalším lokálním prostředkům patří Cannabidiol (delta 9 THC) a Zillutin 1 % krém (inhibitor 5-lipoxygenázy). Spolupráce s farmaceuty při přípravě cílené lokální léčby je nezbytná.

Prof. Simpson vymezil podmínky (které stanovil IEC = International Eczema Council) pro zahájení systémové léčby: když agresivní lokální léčba nedosáhne kontroly, když významně poklesne kvalita života, objeví se infekce nebo lymfom. Pro hodnocení tíže onemocnění se používá řada indexů: BSA, POEM, DLQI, Skindex 16, Itch NRS, PO-SCORAD, IGA nebo PGA. Při rozhodování hraje roli i převaha výhod nad nevýhodami léčby pro daného pacienta. Cyklosporin A (CyA) má omezení na 1 rok, má řadu nežádoucích účinků (např. periferní neuropatie je častá), pozor na interakci se statiny, je potřeba sledovat krevní tlak, infekce, malignity a ledvinné funkce. Začíná se s 5 mg/kg/den rozdělené do 2 dávek, pak se pomalu snižuje. Léčba se plánuje obvykle na 3–4 měsíce s výhledem na další pokračování, např. s fototerapií UVB 311 nm nebo metotrexátem (MTX) – je možné po 2–3 měsících překrytí obou léků v poloviční dávce, eventuálně pokračovat s mykofenolát mofetilem. MTX lze podávat také u dětí v dávce 0,2–0,6 mg/kg/týden; absolutně je kontraindikován v těhotenství. Mykofenolát nevykazuje renální a hepatální toxicitu, ale spolu s azathioprinem zvyšuje riziko lymfomu. Dupilumab podávaný 16 týdnů zajistí u 70 % pacientů EASI 50. Není potřeba při něm provádět laboratorní kontroly, nicméně sledování alespoň základ-

ních parametrů se doporučuje. Zvyšuje relativní riziko infekce (herpes), asi v 10 % se objeví konjunktivitida, která sama odezní, někdy s přispěním očních kapek se steroidy nebo CyA, eventuálně i vyšetření u oftalmologa. Zatím není stanovena délka léčby, popř. kombinace s MTX. Do budoucna se plánuje nasazení i jiných moderních léků s blokací cytokinů Th2 profilu, IL-25, IL-33, TSLP, IL-17C a JAK inhibitorů (JAK1: upadacitinib, abrocitinib; JAK 1,2: baricitinib – ten však má zvýšené riziko infekcí a trombóz).

Kontroverze biologické léčby psoriázy

Prof. Gordon se zamýšlel nad správností koncepce „léčit k cíli“ („treat to target“). Například v jiných oborech je to jasné (při revmatoidní artritidě zabránit mutilacím s trvalým poškozením kloubů), ale u ložiskové psoriázy se dá stanovit např. dosažení 75% zlepšení k určitému časovému bodu, co ale potom? Dosahovat další postupné zlepšení o 1 %? Přitom rozdíl mezi PASI75 a PASI90 představuje až 50% rozdíl v kvalitě života. A je úplné vyčištění reálné? Vhodným cílem je zabránění rozvoji komorbidit, ale problémem může být permanentní zlepšování. V praxi tomu často brání vysoká cena léčby, její možná rizika i to, že navyšování dávky léku již nevede k dalšímu zlepšení. Ve studii s psoriatickou artritidou znamenala léčba k cíli dvojnásobné náklady. Cíl proto musí být reálný, někteří dosáhnou i lepší výsledek.

Dr. Wuová si kladla otázku, zda v současné výzbroji protipsoriatické systémové léčby (4 klasické p. o. léky: MTX, CyA, acitretin, apremilast; 10 biologik, z toho 3 čekají na schválení FDA) je ještě místo pro TYK2 inhibitory. Rozlišují se 4 JAK kinázy: 1, 2, 3, TYK2, přičemž více léků je v korelaci s ovlivněním signální cesty JAK-STAT (např. inhibitory TNF α , IL-17). Nicméně TYK2 mediuje méně cytokinů, blokáce je cílenější a odpověď je podobná jako inhibice IL-23 (redukuje aktivaci keratinoctů). Nový přípravek BMS-986165 má ve studii II. fáze příznivé hodnocení (PASI75 ve 12. týdnu dosáhlo 69 % léčených), z nežádoucích účinků se projevila akne. Zatím není jasné, zda se musí sledovat nějaké laboratorní parametry, ani ne cena, ale ve srovnání s jinými p. o. léky si nestojí tak špatně – např. apremilast je drahý, málo účinný (jen 31 %), vyvolává průjem a deprese. Ostatní klasické p. o. léky (CyA, MTX, Aci) nemají vyšší účinnost, mnoho nežádoucích účinků a nutnost laboratorního sledování. Ani zavedená biologika (adalimumab, etanercept) nejsou lepší, ale dražší. Nové blokátory IL-17 a IL-23 jsou sice ještě dražší, ale také účinnější.

Prof. Wolverton analyzoval důvody, proč biologika ztrácejí účinnost (LOE = lost of efficacy) v reálném životě. Může k tomu přispět realita zdravotního pojištění (změna úhrady, vysoký doplatek), rozdílné dávkování (vysoké při zahájení léčby, nedostatečné při udržovací léčbě – nižší o 30–40 %), přirozený průběh choroby vykazuje často sezonní výkyvy, které ani neovlivní léčba, uplatní se stres. Vstupní kritéria mohou být zkreslena subjektivitou hodnocení (PASI, hlavně PGA), vylučovací kritéria jsou často ještě více mimo realitu (polypragmázie, komorbidita

apod.). Nejvýznamnějším faktorem je tvorba non- a neutralizujících protilátek (ADA = antidrug antibodies). Nejvyšší antigenní potenciál má infliximab (0–83 %), dále adalimumab (0–54 %), ustekinumab (0–11 %), nejméně secukinumab (0–1 %). Proti odlišně stavěnému etanerceptu vzniká 0–13 % non-neutralizujících protilátek. Přestože řada monoklonálních protilátek je „plně humánní“, nemohou být pro daného jedince individualizovaná a jejich Fc část působí antigenně. Neutralizující ADA vyvolávají LOE, snižují sérovou hladinu léků a navyšují možnost vzniku nežádoucích účinků. Náhlé snížení až vysazení biologika také zvyšuje riziko ADA (ale není jasné, zda má stejný efekt postupné snižování léku). Jako prevenci ADA lze přisadit MTX. Monitorování ADA u hladiny léku v séru (technicky možné u TNF α inhibitorů a ustekinumabu, nikoli u nových biologik) se zatím standardně neprovádí, i když by ušetřilo řadu financí.

Prof. Armstrongová vykreslila skvělou budoucnost nových biologik. FDA nedávno schválila IL-23 blokátory Guselumab (Tremfya[®]) a Tildrakizumab (Ilumia[®]) na léčbu lupénky, na schválení čeká Risankizumab v dávkování 150 mg po 12 týdnech na všechny typy lupénky s účinností 80 % po ročním podávání a Mirikizumab na ložiskovou lupénku, kdy v dávkování 300 mg po 8 týdnech lze PASI90 docílit ve více než 60 %. Z blokátorů IL-17 se používá Secukinumab (Cosentyx[®]) a Ixekizumab (Taltz[®]) po 4 týdnech a Brodalumab (Siliq[®]) 210 mg po 2 týdnech. Bimekizumab je blokátor IL-17A/F určený na psoriázu a artritidu, kdy při dávce 320 mg po 12 týdnech dosáhlo PASI90 80% léčených. Na léčbu AD je FDA schválen Dupilumab (Dupixent[®]), blokátor IL-4/13R) v dávce 300 mg po 2 týdnech. Z dalších léků je připraven Tralokizumab (inhibitor IL-13L1) s podobným dávkováním a Librikizumab (inhibitor IL-13) v dávce 125 mg po 4 týdnech (který se však příliš ve studii účinkem nelišil od placeba). Nemolizumab blokuje IL-31R s hlavním zaměřením proti pruritu u AD a prurigo nodularis. Další preparát KHK 4083 je antagonistou OX40 a má účinek na aktivované T-lymfocyty, v 50 % vznikne pyrexie jako nežádoucí účinek. Na metastatický melanom FDA již schválila Ipilimumab (Yervoy[®], anti CTLA4), Pembrolizumab (Keytruda[®], anti PD-1) a Nivolumab (Opdivo[®], anti PD-1). Dalším, dosud neschváleným blokátorem PD-1, je Spartalizumab, který mimo jiné způsobuje nechutenství a únavu. Na hidradenitidu se zkouší Bermekimab, který inhibuje IL-1 α (a zkouší se i na AD) a ve 12. týdnu podávání vede u 60 % ke zlepšení.

Prof. Cordobová se zamýšlela nad možnostmi biologické léčby v pediatrické dermatologii. Protože děti mají celý život před sebou, je nutné zvážit 2 těžké alternativy: rizika špatně léčené (nebo neléčené) nemoci a nežádoucí účinky dlouhodobé (eventuálně celoživotní) léčby. Obecně platí, že (často pro nedostatek lékových studií) chybí bezpečnostní údaje o použití léku v dětství, někdy i dávkování, které může být výrazně odlišné v různých věkových obdobích. Navíc někdy konzervativní (opatrný) přístup dostatečně nezabrání rozvoji a pokračování nemoci a tím trvalé stigmatizaci. Například u AD pokračování

„atopického pochodu“ s manifestací potravinové alergie, rinokonjunktivitidy, astmatu; u psoriázy zase rozvoj komorbidit – artritidy, kardiovaskulárních rizik, eventuálně střevních zánětů. Restrikce věkem v některých případech zkomplikuje léčbu: např. acitretin ve velmi útlém věku pomůže, pak selže, je potřeba pokračovat v jiné léčbě – biologické? U Dupilumabu např. není stanovena dávka pro dětský věk, ani uzpůsobení aplikace (automatické pero nelze při aplikaci zastavit). Obecně se snižuje věková hranice pro použití biologika – ale známe všechna rizika?

Doc. Tomayková řešila léčbu pemfigu pomocí blokace CD20 (epitop B-lymfocytů) rituximabem. Pemfigus byl ještě v roce 1950 smrtelným pro 46 % pacientů, v roce 1960 (po zavedení celkových kortikoidů) pro 24 %. Ve strategii léčby se zaměřuje na snížení autoprotilátek (plazmaferéza), na snížení Th stimulujících B-lymfocyty a přímo na snížení B-lymfocytů produkujících autoprotilátky (cytotoxickým působením, navozením apoptózy nebo cytotoxickými protilátkami). Pokud se rituximabem léčí B-lymfom, dochází k remisi také u paraneoplastické-

ho pemfigu. Interval odpovědi na léčbu je do 1–3 měsíců, lze kombinovat krátce s Prednisonem. Léčba v jedné dávce nestačí, je potřeba léčbu opakovat: aplikace 2–4 inj. v rozmezí 2–4 týdnů v celkové dávce 2–2,5 g, kterou je vhodné při dobré odpovědi zopakovat za 6, 12, 18 měsíců. Musí se však počítat s možností nežádoucí infuzní reakce, infekce, alopecie, deprese, reaktivaci hepatitidy B, je nutné sledovat řadu laboratorních parametrů (i vylučovat TBC). Existují i další inhibitory CD20: ocrelizumab, ofatumumab, veltuzumab, blokaci BAFF/B-ly S zajišťuje Belimumab.

Závěr

Ani tentokrát kongres AAD nezklamal svou bohatou odbornou náplní. Již nyní se můžeme těšit na příští kongres AAD 2020, který se bude konat v Denveru.

*doc. MUDr. Karel Ettler, CSc.
Klinika nemocí kožních a pohlavních
LF UK a FN Hradec Králové*