

# Zpráva z 25. Fortbildungswoche für praktische Dermatologie und Venerologie (FOBI)

## Mnichov 24.–29. 7. 2016

### ÚVOD

FOBI je již tradičním kongresem (letos oslavil 25. výročí konání) německy mluvících dermatovenerologů, který se koná jednou za 2 roky v Mnichově. Program se pečlivě sestavuje z přednášek, které pokrývají celou šíři dermatovenerologie a přitom k tématům přistupují zajímavým a neotřelým způsobem. Každý z přednášejících se dlouhodobě připravuje na přednášku a své nominace si váží. Podobně i posluchači čekají špičkové přednášky s přehledným a přitom recentním pojetím problematiky. Navíc bodovací systém postgraduálního vzdělávání přiřadil tomuto kongresu 50 kreditů při plné účasti, což je velmi efektivní (dermatovenerolog-rezident v SRN potřebuje k atestaci získat celkem 250 kreditů) a mimo jiné vysvětluje tak hojnou účast.

### Odborné poznatky

Kongres musel pro velký zájem již podruhé přesídlit do ICM Mnichov (Mezinárodní kongresové a veletržní centrum), které pojme více než 10 tisíc návštěvníků (kde bylo kolem 3 tisíc lékařů ze SRN, Rakouska, Švýcarska i jiných zemí). Program začínal již v 8.30 hod. půlhodinovou rezidentů se zajímavými kazuistikami, pak běžely plenární přednášky ve dvou po sobě jdoucích blocích spolu s kurzy, polední ¾ hod. paralelních 10 firemních symposií a pak opět plenární přednášky (spolu s kurzy) do 18 hodin. Pozitivem tedy bylo, že běžný účastník nemusel volit mezi několika souběžnými bloky, a tak mohl slyšet všechny klíčové přednášky.

### Kontroverze a aktuality

*Prof. Schäfer-Kortingová* si položila otázku, jak skutečně je nebezpečná expozice hliníku. Aluminium (Al) může snižovat mineralizaci kostí (osteomalacie), hromadit se v mozku (encefalopatie – demence), genotoxická zvyšuje nebezpečí vzniku nádorů apod. Al je přijímáno přirozeně ze zeleniny, přičemž tolerovatelné množství činí 1 mg/kg p. o. stravy za týden. Množství Al je však zvyšováno používáním Al-fólií (staniol), nádobím a také antacidami (až 300–600 mg/týden). Bez Al jsou dnes vodní filtry, dialyzační roztoky a parenterální výživa. Intoxikace Al může nastat v průmyslu, např. při zpracování elektronického šrotu (Čína). K testování genotoxicity Al slouží mikronukleární test s lymfocyty a fibroblasty, popř. COMET-test. Od r. 2001 je Al zařazen na seznam karcergenů. U lidí s Alzheimerovou nemocí nebyl zvýšen počet nádorů. Al je také v kosmetických (kaolin), jako jsou rtěnky, zubní pasty, sunscreens. Z antiperspirantů zdravá

kůže přijme 10,5 µg/den, při poškození mnohonásobně více: průnik epidermis činí 0,02 µg/cm<sup>2</sup>/24 h, průnik korielem 0,13 µg/cm<sup>2</sup>/24 h. Al(OH)<sub>3</sub> je obsažen v antacidech a očkovacích látkách. Obstrukce potních žlázek Al<sup>3+</sup> antiperspiranty zvyšuje penetraci androgenních feromonů a tím možnost zvýšení rizika rakoviny (např. prostaty). Al<sup>3+</sup> také brání DNA opravám buněk karcinomu prsu. Al(OH)<sub>3</sub> je obsažen v řadě vakcín (např. proti hepatitidě A, B). Je popsán zvýšený výskyt kožních pseudolymfomů v místech očkování, expozice Al v prvních měsících života nápadně koreluje s výskytem autismu. Hliník rozhodně není nevinnou součástí našeho životního prostředí.

*Prof. Diepgen* se pokusil obhájit smysluplnost fotoprotekce. Zatímco Němci se na slunci smaží, Japonci používají slunečníky. Prevenci kožní rakoviny zasluhují zejména 2,5–3 miliony (v SRN) venkovních pracovníků. Stále více potřebujeme fotoprotekci, která pokrývá nejen UVB, ale i celé UVA spektrum. Dnes řada sunscreens obsahuje více jak 6 filtrů s koncentrací 3–30 %. Přitom je důležité pokrytí celého spektra UV, stabilita systému, popř. i aditivní účinek. Filtry jsou organické a anorganické, ne- a částicové, ne- a rozpustné. Liší se mechanismem účinku: rozpustné absorbují, nerozpustné odrážejí či rozptylují, přičemž velikost partikulí určuje spektrum ochrany. Nanočástice pak mohou být pokryty oxidem křemičitým, dimethiconem, eventuálně oxidem hlinitým. Ochrana závisí také na technice aplikace: ošetřená–zapomenutá plocha, množství (2 mg/cm<sup>2</sup> je doporučeno, v praxi většinou jen 0,5–1 mg/cm<sup>2</sup>, což vede k exponenciálnímu poklesu SPF), také dosažitelnost oblasti (záda). Velkým omylem je také oploštění křivky pronikajícího UV záření v závislosti na SPF: např. SPF15 propustí 6,7 %, SPF30 umožní 3,3 % průniku a SPF50+ jen 1,7 %. Nicméně i tyto malé rozdíly mohou být klíčové pro vznik aktinických keratóz či dalších kožních novotvarů – fotoprotekce snižuje jejich počet. V r. 2015 byla proto vyslovena nová strategie v prevenci aktinických keratóz: co nejvyšší fotoprotekce (SPF100) s přídatkem fotolyázy (enzymu, který napomáhá reparaci DNA a snižuje cyklobutanpyrimidové dimery). Lokální fotoprotekci pak rozděluje do 2 oblastí – na kůži chrání před dopadajícím zářením, v kůži minimalizuje poškození a navozuje opravu. Podstatná část (50 %) volných radikálů je vytvářena infračerveným (IR) zářením, což se uplatní zejména při dlouhodobé expozici (proto je vhodná ochrana antioxidanty, např. koktejlem složeným z extraktu grapefruitu, vitamínu C a E, ubiquinonu – určitým problémem je stabilita, polarita a dávkování takového koktejlu). Je proto nutným požadavkem do

budoucná, aby sunscreens chránily i v IR oblasti. Dalším problémem může být i perkutánní absorpce filtrů, která závisí na polaritě (hydrofilní/lipofilní) i na molekulární hmotnosti – např. u benzofenonu 3. Do hry však vstupuje subjektivní faktor uživatelů (jak dodržují doporučené zásady fotoprotekce: 44,4 % vracejících se rekreatantů ze slunné dovolené přiznalo na letišti, že se spálili).

*Prof. Stege* si položil otázku, kolik slunce potřebuje člověk. Sluneční světlo (nejlépe přímé) zvyšuje produktivitu práce, vitalitu, zahání strach a depresi – má tedy pozitivní psychogenní dopad. Opálení lidé navozují dojem zdraví, jsou i více „sexy“. Sezonní sluneční vrchol v srpnu představuje i vyšší přenos STI u žen. Děti narozené v létě mají vyšší porodní hmotnost a výšku, pozdější pubertu a lepší postavu – to predisponuje k venkovním sportům, které představují vyšší riziko vzniku UV indukovaných pigmentových névů, ale také snižuje výskyt atopického ekzému a alergické rýmy (oslunění více než 4 hodiny denně), zvyšuje také hladinu vitamínu D. Venkovní sport (30–60 minut) je efektivnější než v posilovnách – zlepšuje emocionální spokojenost a spánek. Tanorexii (chorobná touha být opálený) může také představovat samoléčbu subklinického psychiatrického onemocnění. Slunění zvyšuje transitory serotoninu a umožňuje na 14–60 dní stabilizovat psychiatricky nemocné před impulzivní sebevraždou. Také infračervené záření A (IRA) zlepšuje kognitivní funkce u osob po zranění mozku. Velmi diskutovaná denní potřeba vitamínu D (20–25 mg = 800–1000 IU) není obsažena v normální nefortifikované stravě. To by dokázalo oslunění 25% povrchu těla v poledním období (duben–říjen) po 16 minut (fototyp III) – což v reálném životě zpravidla také není možné. Zbývá substituce. A fotoprotekce je také nutná k prevenci kožní rakoviny.

### Co je nového?

*Prof. Luger* dostal za úkol vyhledat nové kožní choroby. To lze pojmut dvojím způsobem:

1. skutečně nové dermatózy, popsané deskriptivně, i když patomechanismus zůstává neznámý;
2. nové patomechanismy, které vysvětlují již známé dermatózy zcela jiným způsobem.

Do té první skupiny asi patří „infantilní transientní kontrakce hladkých svalů kůže“. Projevuje se zvrásněním kůže na dolních končetinách po expozici chladu či mechanickému stimulu, histologický náleze je normální a ustupuje ve věku 18–24 měsíců. Možnou příčinou může být nezralý autonomní nervový systém, primitivní reflex, přechodná zvýšená dráždivost nebo hamartom hladké svaloviny. „Extenzivní intrakraniální arteriovenózní malformace u dítěte s aplasia cutis congenita (ACC)“. ACC bývá sdružena s celou řadou jiných anomálií či syndromů. Teprve v 7. roce po manifestaci bolestí poloviny hlavy, otoku orbity, poruchách vizu a hybnosti byly na MRI objeveny intrakraniální a.-v. malformace. Asi do druhé skupiny by patřil Alfa-Gal syndrom. V r. 2008 byl popsán nápadně častý výskyt anafylaktické reakce po Cetuximabu (chimerická monoklonální protilátka proti EGFR

k léčbě kolorektálního karcinomu), která byla spojena s výskytem IgE protilátek proti oligosacharidu galaktóze  $\alpha$ -1,3-galactose (alfa-Gal). V r. 2009 byly popsány těžké (anafylaktické) průběhy po požití hovězího, vepřového nebo skopového masa také spojené s přítomností IgE proti alfa-Gal. Jedná se o opožděný (4–6 hod.) typ časné reakce na červené maso a vnitřnosti s prevalencí v Evropě 2 %. Alfa-Gal je přítomen také v klíšťatech, kočičích chlupcích a epitelích, želatině, mléku a Cetuximabu. Senzibilizace zřejmě u většiny lidí proběhne po přisátí klíštěte, takže dlouhodobě přetrvávající lokální reakce po klíštěti může být varovným symptomem. Autoinflamatorní syndromy s periodickou horečkou asi nejsou v praxi příliš známé – zejména pak spojené s cryopyrinem (CAPS): patří sem familiární chladová kopřivka, Muckle-Wells syndrom, neonatální zánětlivý multiorganový syndrom. Pro histologii je důležitý neutrofilní epidermotropismus. Léčba je zaměřena k blokadě IL-1: Anakinra je anti-IL-1R, Canakinumab je anti-IL-1 $\beta$ , Riloncept je fúzní protein s vázící ligandou IL-1 receptoru.

*Prof. Schaller* pojednal o akné a růžovce. Existují 3 významné studie, 2 z nich týkající se 10 367 adolescentů, studující vliv pití mléka na provokaci akné (západní typ stravy obsahuje hodně mléka). Mléčné proteiny, ale také glukóza stimulují produkci inzulínu, kazein pak sekreci inzulín růstového faktoru 1 (IGF-1), a to vše produkci mTORC1, což aktivuje kerytinocyty a sebocyty. Aktivace Th<sub>17</sub> stimuluje komedogenezi a zánět. U osob s akné skutečně také dochází ke zvýšené konzumaci polotučného mléka ve srovnání s kontrolami. U osob s rosaceou zase velkou roli hraje účast Demodexa – predisponuje již nevýrazný klinický obraz pityriasis folliculorum.

### Atopický ekzém

*Prof. Augustin* vyhodnotil atopický ekzém (AD) v číslech. AD má prevalenci v SRN 3,5% (roční prevalence 2,3 %). U dětí je však prevalence AD mnohem vyšší a s věkem klesá. Do 2 let věku činí 17,13 %, u 3–6letých je 12,82 %, u 7–10letých 10,32 %, u dospělých pak klesne na 1,7 %. AD výrazně ovlivňuje kvalitu života svědění, postižením obličeje, suchostí kůže, narušením spánku atd. Průměrný výsledek v dotazníku DLQI je u AD 8,5, zatímco u psoriázy jen 7,5. Náklady na nemoc jsou poměrně vysoké – nároky na odívání (bavlna), čas strávený mazáním. Do nákladů léčby započítávají nejen léky a léčebné procedury, ale také výdaje za lékaře (nejméně 90% osob s AD navštíví lékaře alespoň 1x/rok). Prevence a včasná intervence vyjde tedy levněji.

*Prof. Werfel* se zabýval alergií u AD a léčbou. Pro detekci časné alergie se používají SPT (prick testy) a sIgE: při jejich pozitivitě je však nutná klinická korelace. APT (atopické epi-testy) nejsou vhodné pro rutinní diagnostiku, zatímco klasické epi-testy ano. U potravinové alergie doporučuje vycházet z anamnézy, provést SPT, pak sIgE a nakonec p. o. provokační test s odečtem až další den. U inhalačních provokačních testů na pylly doporučuje

hodnocení až 3., 4. den. Specifická imunoterapie (SIT), dříve nazývaná hyposenzibilizace, mívá jen slabou účinnost. Základem péče o kůži je mazání a koupele. Externa jsou nyní nově hrazena v SRN u dětí do 12 let, v dalším věku pak podle koncentrace (např. masti s ureou do 5 % jen u ichtyózy). Lokální steroidy doporučuje dávkovat individuálně, používá se i proaktivní aplikace stejně jako blokátorů calcineurinu. Z celkově podaných léků lze použít krátce steroidy. Pokud nelze podat cyklosporin A, je možné sáhnout po azathioprinu, mykofenolát mofetilu nebo metotrexátu. Z dalších možností léčby se slibně rozvíjí výzkum a klinické testování biologik. AD u některých nemocných (hlavně u dívek) přetrvává do dospělosti („atopický pochod“), proto se DDG rozhodlo založit národní registr neurodermatitidy (TREAT Germany), kam se budou zařazovat pacienti nad 18 let se SCORAD nad 20.

*Prof. Bieber* se pak podrobněji zmínil o biologické léčbě AD. Hlavními cíli jsou IL-4 a IL-13 (mají také společný protein) a jejich receptory. IL-4R lze také blokovat inhibitory JAK kináz (tzv. malými molekulami) – tofacitinib, baricitinib, oclacitinib – ten poslední se již používá ve veterinární medicíně k útlumu svědění. Nejdále v klinických studiích postoupil dupilumab (anti IL-4R $\alpha$ ), proti IL-13 míří tralokinumab a lebrikizumab. Expres IL-4 a IL-13 koreluje s tíží AD – na biologickou léčbu bude indikován středně těžký a těžký AD (SCORAD > 18). Jeví se i použití u astmatu, kde tato léčba snižuje frekvenci exacerbací. Zmíněná léčba má i dobrý bezpečnostní profil – ve studiích se vyskytly záněty HCD (18 %), her-

petické infekce (2 %) a bolesti hlavy (3 %). Subjektivně velkým přínosem pro nemocného je zejména útlum svědění – toho lze dosáhnout také nově vyvíjenými biologiky proti IL-31R.

#### **Aktuální téma – zdravotní péče o utečence**

*Prof. Herzinger* zhodnotil organizaci zdravotní péče o utečence v SRN, která se vyhrčila zejména na podzim 2015, kdy došlo ke kritickému přelidnění na nádraží v Mnichově. Uprchlíci musí podstoupit vstupní vyšetření (krevní odběr, RTG plic), administrativní proces vyžaduje tlumočníky a prostory (využívají k tomu kasárna). Ze zdravotních problémů uprchlíků převažují infekce (27 %). Z kožních infekcí dominuje svrab, zejména na dlaních. Stačí 5–10 minut kontaktu. Na tmavé kůži se svrab špatně poznává. K léčbě doporučuje Ivermectin p. o. K dalším kožním infekcím se řadí varicella, leishmaniáza, vyskytuje se i lupus vulgaris a rezistentní pyodermie. Bizarní keloidy, zranění o ostnaté dráty, popř. jiná kožní poškození uchystají překvapení pro vyšetřující dermatology.

---

#### **ZÁVĚR**

Ani tentokrát FOBI nezklamal očekávání a každý účastník měl možnost získat přehled o současném stavu praktické dermatologie v celé její šíři.

*Zpracoval: doc. MUDr. Karel Ettler, CSc.*