

## 26. kongres Evropské akademie dermatovenerologie (EADV) v Ženevě ve dnech 13.–17. 9. 2017

Ettler K.

Klinika nemocí kožních a pohlavních FN a LF UK v Hradci Králové

### ÚVOD

Již 26. kongres EADV v jeho 30leté historii se konal v kongresovém centru PALEXPO nedaleko nádraží a letiště v Ženevě. Kongresu se zúčastnilo více než 10 tisíc účastníků, kteří zasedli do 15 paralelně probíhajících sekcí, od 8.00 do 16.30 hod., přičemž v poledne se mohli sejít na plenárních přednáškách věnovaných zpravidla významným směrům dalšího výzkumu a vývoje dermatologie. Výborným nápadem bylo umístění tematicky souvisejících sekcí za sebou v jedné posluchárně.

### ODBORNÉ POZNATKY

#### Kontroverze v dermatologii

*Prof. Stern (USA)* podal historický přehled vývoje léčby psoriázy, na jejímž vrcholu po roce 2000 dominují biologie. To však vedlo ke zvýšení nákladů o 600 % a výdaje dosáhly 100 miliard USD. Za 10 let stoupla cena blokátorů TNF- $\alpha$  o 300 %. Zisky a poptávka na trhu vedou farmaceutické firmy k maximalizaci cen. K odbytu přispívají i další faktory – přímá reklama, informační tlak na pacienty, umělé zvyšování statistiky morbidit a varování před komorbiditami. Platí zásada „kdo má peníze, ten kontroluje“. Farmaceutický průmysl je hlavním sponzorem výzkumu, klinické studie se provádějí z klinických studií biologické léčby psoriázy: 14 z 31 autorů byli zaměstnanci farmaceutických firem, akademická nezávislost pokulhávala. Také úroveň oponentur se v řadě časopisů liší – za lepší považuje NEJM před Lancetem.

*Prof. Grob (Francie)* uvedl kontroverze u melanomu (MM). I když se zavádějí preventivní opatření ke snížení sluneční expozice, přesto incidence melanomu narůstá (slunce je totiž jen jeden z rizikových faktorů). I když se zřejmě zlepšuje detekce melanomu v populaci, která může být také zodpovědná za nárůst incidence, příliš se nemění proporce v tloušťce (pokročilosti) MM. I když riziko výskytu MM narůstá s věkem, nenarůstá mortalita. Přestože statistické údaje v globálu platí, u daného jedince mohou selhat – agresivitu MM lze u konkrétního člověka těžko odhadnout – to ukáže čas. Přestože se provádí staging MM, nejlepším prognostickým momentem je stabilita (tzn. rovnováha mezi imunitním stavem jedince a biologickou aktivitou tumorózních buněk). Vytětí sentinelové uzliny nezlepší šance postižené osoby, určí jen přesněji stadium onemocnění. Není tedy rozumný důvod je nadále provádět. Také klasifikace MM (NMM, SSM,

LMM, ALM) není optimální – diskutuje se o heterogenitě nádoru, což toto rozdělení nezohledňuje. Adjuvantní léčba má své limity, nová cílená léčba (Vemurafenib apod.) otevřela nové obzory, nicméně díky rezistenci vrací pozornost zpět k adjuvantní léčbě. Do výzkumu nové léčby vstupuje mnoho molekul, řady lidí mohou být non-respondéry. Asi 45 % MM má mutaci v BRAF, proto je tam cílenější výzkum. Obecnými problémy nové léčby je vznik rezistence a její toxicita. Křivka přežívání je po první fázi (např. 2 letech léčby) již oploštělá – to navozuje otázku, zda v ní pokračovat po celý další život, nebo ji po určité době ukončit, a to nejen podle algoritmu léčby, ale mít i možnost individualizovat. Důležitým momentem je i znalost možnosti stanovit tzv. biomarkery, a to přímo v tumoru, v krvi (cDNA), také ve stolici (změny v mikrobiomu, který tvoří 3 % hmotnosti těla) mají důležitý význam pro vývoj nádoru). Úloha chirurgie je velmi důležitá při odstranění primárního nádoru, koncepce odstraňování metastáz (u oligometastatických forem) se zřejmě přežívá a musí se spojit (popř. nahradit) s novými přístupy k léčbě.

*Dr. Nijsten (Nizozemí)* se zamýšlel nad tím, zda péče o nádory je optimální. Má několik kroků: prevence-léčba-sledování. Prevence je velmi důležitá, ale nevyplatí se plošné sledování (jak ukázala německá studie ze Šlesvicka-Holštýnska), ale cílené sledování vybraných rizikových jedinců. K tomu lze použít neinvazivní optické metody (např. dermatoskopii, konfokální mikroskopii, Ramanovu spektroskopii atd.) až k použití umělé inteligence (neuronové sítě apod.). Klíčovým rozhodnutím je, zda léčit či neléčit. Například jen málo aktinických keratóz přejde ve spinaliom. Pacienti s adenomem prostaty, kteří prodělali prostatektomii, mají téměř stejné přežití jako ti, co tento výkon nepodstoupili. Proto se jeví jako důvodná strategie neléčit pomalu progredující rakovinu a provádět jen aktivní sledování. Mimo jiné k tomu vede prudce narůstající cena léků (k tomu přispívá i tzv. patentové „pirátství“, kdy dávno známou látku farmaceutická firma patentuje v určité koncentraci na určitou diagnózu), ale také efektivitě stejné léčby prováděné jinými subjekty (např. chirurgické vytětí prováděné plastickým chirurgem nebo praktickým lékařem).

#### Genetické testy

*Prof. Soufir (Francie)* zhodnotil genetické testování u melanomu a jiných kožních nádorů (NMSC). Asi u 5–10 % pacientů s MM je možné mluvit o familiárním MM. Mezi hlavní geny s rizikem MM patří CDKN2A,

CDK4, TERT, POT1, BAD1. V ostatních případech (> 90 %) se jedná o sporadický MM, u kterých se uplatňuje významně fenotyp a UV expozice. Některé alely jsou spojené s rizikem i jiných malignit: např. karcinom pankreatu (CDKN2A), očního melanomu (BAP1), karcinomu ledvin (BAP1, MITF), mezoteliomu (BAP1) nebo tumorů CNS (CDKN2A). Byla vytvořena koncepce MELAPRED (multifactorial predicting score) pro melanom, která vyžaduje zmapování přítomnosti 3 rizikových genů a 2 klinických známek (barva očí, počet névů). U jedinců s vysokým skórem pak umožní personalizovanou prevenci. V případě mnohočetných bazaliomů (Gorlinův syndrom) se hledají tzv. velká a malá kritéria (1 velké + 2 malá) a při jejich nálezů pak další vyšetření a indikace k léčbě vismodegibem. Xeroderma pigmentosum (XP) představuje velmi vzácné onemocnění (incidence 1 : 300 000) s výrazně vysokým rizikem kožní rakoviny, až 4 000krát vyšší (pro melanom 1 000krát vyšší) než v běžné populaci. Zde se doporučuje molekulární diagnostika (next generation sequencing) na jednoduchou XPC mutaci, kterou lze najít u 70% nemocných.

*Prof. Nassar (Libanon)* se zaměřil hlavně na NMSC. Nejčastějším zdrojem bazaliomu jsou epidermální kmenové buňky vlasového foliklu z oblasti isthmus. Asi 34 % bazaliomů odpovídá na léčbu vismodegibem. Rezistence se vysvětluje zejména existencí dalších (celkem 3) možností aktivace signální cesty sonic Hedgehog. Spinaliom je součástí řady syndromů, je heterogenní a k mutacím dochází nejčastěji v genu p53 (geneticky podmíněném nebo expozicí chemickým látkám).

### Plenární přednášky

*Dr. Penninger (Kanada)* se zabýval výzkumem proteomiky. Denosumab, který blokuje RANK/RANK, může regulovat aktivitu osteoblastů, a tak léčit osteoporózu, kostní metastázy a osteosarkom. ACE2 (angiotensin konvertující enzym 2 je klíčovou látkou při ARDS (acute respiratory distress syndrome), reguluje také přesun aminokyselin (tryptofan) přes střevní stěnu a při jeho nedostatku dochází k těžké kolitidě. Pro genomické výzkumy bylo velmi důležitým úkolem vytvořit haploidní savčí kmenové buňky (pouze s jednou sadou chromozomů). Dlouhé úseky genetického materiálu jsou kryty cukry a po glykosylaci lze pak lépe detekovat.

*Prof. Paus (SRN)* vysvětlil patogenezi alopecie areata a lichen planopilaris a nové možnosti jejich léčby. Při zánětu dojde k poškození a ztrátě kmenových buněk v oblasti isthmus (bulgee) vlasového foliklu a nastává definitivní alopecie. Kmenové epiteliální buňky nemají MHC I, začnou podléhat mezenchymální přeměně, což lze zablokovat proglitazonem. Jde o zabránění poškození v anagenní fázi a zastavit katagenní fázi, kde klíčovou roli má IFN $\gamma$  – to lze docílit JAK 1/2 inhibitory (ruxolitinib, tofacitinib).

### Polékové reakce

*Prof. Sanmartín (Španělsko)* podal přehled kožních nežádoucích účinků biologické léčby a malých molekul.

Nejvýrazněji se projevují blokátory EGF (epidermálního růstového faktoru) – papulo-pustulózní projevy nemají distribuci jako akné, i když převažují v obličejí nad postižením trupu. Bývají monofonní a odpovídají na celkovou antibiotickou léčbu. Akneiformní enantémy mohou být vyvolány také blokátory VEGF (vaskulární endoteliální faktor) a multikinázami. Toxický erytém může být vyprovokován také běžnou chemoterapií. Multikinázové inhibitory způsobují také těžký enantém, který je potřeba odlišit od SJS/TEN, s projevy zejména na šourku. Mohou také vyvolat syndrom ruka-noha, podobně jako doxyrubicin a doxytaxel.

*Prof. Lie (Singapore)* se zabýval SJS/TEN, který se dříve řadil k erythema exsudativum multiforme Hebrae. V 70 až 80 % vzniká po léčích, někdy mívá chronický průběh, v 80 až 100 % bývají poruchy pigmentace, dále poškození nehtů. Při přežití bývají v 30-80 % poškozené oči, ale také vnitřní orgány (GIT, játra, ledviny). U 30 % přeživších se rozvine psychiatrická symptomatologie posttraumatického syndromu, 50-75 % se již nevrátí do pracovního procesu. K léčbě se ve více jak 80 % případů doporučuje IVIG (i. v. imunoglobuliny), ve 20 % se uplatní kortikoidy, symptomatická lokální léčba je nezbytná. Prognostický význam má klasifikace SCORTEN. TEN má přirozenou tendenci k ústupu, vytrvalá podpůrná péče je klíčová. Byla vybudována v některých zemích centra pro léčbu TEN.

*Prof. Naldi (Itálie)* diskutoval pravděpodobnost, zda se skutečně jedná o polékovou reakci (Naranjo adverse drug reaction probability scale) – pokud je  $\geq 9$ , tak je jistá. V řadě zemí se polékové reakce bedlivě sledují, vyskytují se nejméně u 2-3% všech hospitalizovaných pacientů. Někdy k tomu přispívá dispozice v HLA systému, např. při intoleranci Abacaviru, Carbamazepinu (čínská populace).

### Kožní lymfomy

*Prof. Bagotová (Francie)* podala přehled léčby T-buněčných kožních lymfomů (CTCL). Pro stadium IIB v 1. linii doporučuje IFN $\alpha$ , TSEB (rychlé elektrony), monochemoterapii (gemcitabine, pegylovaný lipozomální doxorubicin, apod.), metotrexát (MTX), lokalizovanou radioterapii, v 2. linii pak polychemoterapii a transplantaci alogenních kmenových buněk. Pro stadium IIIA, B v 1. linii retinoidy, IFN $\alpha$ , fotoferézu (ECP) a MTX, ve 2. linii transplantaci kostní dřeně. Ve IV. stadiu chemoterapii, radioterapii, alemtuzumab i transplantaci kostní dřeně. První linie léčby Sézaryho syndromu zahrnuje ECP, chlorambucil + prednison, i další kombinace, 2. linie chemoterapii, alemtuzumab, transplantaci kostní dřeně, ev. alogenních kmenových buněk, k udržovací léčbě doporučuje ECP. V biologické léčbě se dá využít blokace CD30 (Brentuximab), CCR4 (Moganolizumab), CD158 k (při postupném zvyšování dávky), PD1 (Pembrolizumab prokázal přetrvávající efekt i po 63 týdnech).

### Kontaktní ekzém

*Dr. Gaide (Švýcarsko)* se zmínil o nejčastějších kontaktních alergenech: nikl, parabeny – metylthiazoliny,

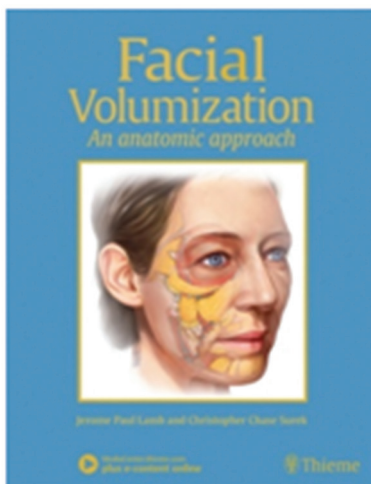
PPD (parafenyldiamin) ve vlasových barvách, akryláty (pokud jsou polymerizovány, tak nepenetrují), DNFB (dinitrofluorbenzen), DNTB. Evropská sada epi-testů se meziročně obnovuje a aktualizuje, t. č. obsahuje 30 alergenů. V EU je registrovaných a povolených 28 357 substancí, ne všechny však mají senzibilizační potenciál. Antigen zpravidla potřebuje kofaktor, aby se stal alergenem. V lymfatických uzlinách se vyskytují  $T_{cm}$  buňky, které jsou paměťové a zároveň výkonné. Proto je desenzibilizace tohoto typu alergie obtížná. Nový koncept pozdní kožní alergické reakce počítá s tzv. „tissue resident memory T-cells“, tzn. paměťových  $T_{cm}$  buněk, které perzistují v místě, kde dochází ke kontaktu, a tam by se také měly provádět epi-testy.

## ZÁVĚR

S novým prezidentem (*prof. Boradori, CH*) se EADV chystá ubírat novým směrem – mnohem flexibilnějším, efektivnějším, vstřícnějším ke členům. Dotazníková šetření mezi členy, zpětná vazba s vyvozením závěrů, opatření k racionalizaci a úsporám, nový přístup ke členům (vytvoření nových členských kategorií, urychlení a určitá benevolence při přijímání nových členů) má z EADV učinit skutečně masovou nejen evropskou, ale i celosvětovou organizaci dermatologů (letos přesáhla 6 000 aktivních členů). V každém případě se však nemění cíle organizace – zajistit kvalitní vzdělání a doškolování v oboru a obhájit i zlepšit jeho postavení v rámci medicíny nejen v Evropě.

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

## nové knihy



*J. Lamb, Ch. Surek*

## FACIAL VOLUMIZATION: AN ANATOMIC APPROACH

*Thieme Publishers New York/Stuttgart, 1. anglické vydání, váz., 2017, s. 96, 58 barevných obrázků, ISBN: 9781626236943*

*eBook – ebookstore.thieme.com, Amazon, Barnes & Noble, and iTunes*

*eISBN: 9781626238640, cena 139.99 €/149.99 \$*

Aplikace výplně kůže obličeje je výkonem, který dermatologové provádějí poměrně často. Přesná znalost anatomie různých úrovní této oblasti je předpokladem správné aplikace výplně a dobrého kosmetického výsledku. Předložená publikace zpracovává velké množství publikací týkajících se anatomie obličeje a poskytuje ucelený pohled na množství výkonů v obličeji od brady, přes oblast úst, středu obličeje po spánkové krajiny. Jsou pojednány neuspokojivé kosmetické výsledky v důsledku poškození nejen krevních, ale i lymfatických cév. V druhé kapitole knihy jsou obšírně předloženy současné poznatky anatomie lymfatického zásobení oblasti dolního víčka a lící krajiny.

Publikace obsahuje četné, výstižné, barevné obrázky, které systematicky ozřejmují jednotlivé vrstvy kůže obličeje, od hlubokých vrstev po svrchní, a poskytují tak trojrozměrný pohled na velmi složitou anatomii kůže obličeje. Levé strany stránek, obsahující písemný souhrn všech složek kůže (zahrnujících cévy, svaly, vazy, tukovou tkáň), jsou na protějších stránkách porovnávány s fotografiemi kadaverózních pitevnických nálezů. Více než 20 instruktážních videí injekčních aplikací na živých nemocných s podrobným komentářem je současně dostupných elektronicky ("Thieme online Media Center"). V přehledu jsou uvedeny augmentační a zkrášlující techniky, současné obličejové výplně, retní injekční postupy a obrazový průvodce upřednostňovanými výplňovými přístupy. Velice užitečné je pojednání o rizikových okresech s ukázkami technických dovedností zaručujících bezpečnou injekční aplikaci, které umožňují vyhnout se komplikacím a dosažení nejlepších výsledků.

Knihy je velmi přehledná a poskytuje praktický názorný návod těchto přístupů pro všechny lékaře zabývající se korektivní dermatologií.

*Jiří Štork*