

# 15. mítink Evropského dermatologického fóra (EDF) Interlaken 19.–21. 1. 2012

Čes-slov Derm, 87, 2012, No. 2, p. 67–68

## Úvod

Evropské dermatologické fórum (EDF) je organizace složená maximálně z 200 nejvýznamnějších evropských dermatologů, kteří určují další rozvoj oboru tvorbou doporučených postupů, vytvářejí jednotnou koncepci vzdělávání a také organizují tzv. evropskou atestaci. Jednou z podmínek členství je účast na každoročním mítinku ve Švýcarsku.

## Jednání EDF

Letošní mítink v hotelu Victoria-Junfrau v Interlakenu obsahoval mimo zprávu o práci nejvýznamnějších skupin EDF a spolupracujících organizací také nejnovější poznatky a trendy v rozvoji farmakogenomiky a personalizované léčby.

Na generálním shromáždění EDF bylo referováno o hlavních úkolech: harmonizaci kurikula dermatovenerologie pro studenty medicíny v rámci EU (napomůže Erasmus a získání EU grantu) i vytvoření „Academic Network“ (v letech 2013–2016). Dalším projektem je 4. vydání Bílé knihy (v r. 2013–2014), která nepřesáhne 200 stránek a bude shrnovat hlavní směry oboru. Zpráva pokladníka (*prof. French*) nebyla za r. 2011 příznivá – EDF prodělala téměř 10 000 € díky nečekaným nákladům (50 000 €) při tvorbě guidelines. Na r. 2012 je plánována pozitivní bilance 27 600 € (fy Janssen však dosud nepotvrdila slibné sponzorování). V tvorbě EDF guidelines se bude vytrvale pokračovat. *Dr. Bauer* informoval o webové stránce GENESKIN (která má část pro pacienty a část pro lékaře), kde jsou uvedeny údaje o geneticky podmíněných kožních chorobách, jsou zde uvedena i centra, která se jejich léčbou zabývají. Došlo i ke změně stanov EDF: prezident a viceprezident budou voleni na 2 roky, generální sekretář a pokladník také na 2 roky, přitom mohou své funkční období ještě jednou zopakovat, pokud budou zvoleni. Příští mítink EDF se bude konat 24.–26. 1. 2013 v Lucernu.

## Odborné poznatky

*Prof. Hoffmann (Basel)* jako medicínský biochemik se zaměřil na perspektivní molekuly a cíle v budoucí léčbě: na inzulin rezistentní beta-buňky, na regulaci SER/SAR, dále na ovlivnění nitrobuňčného transportu polárních molekul, ale také v regenerativní medicíně stimulovat multipotentní buňky malými molekulami; malé molekuly mohou také ovlivnit RNA, regulovat genovou expanzi, což pomůže např. v antibakteriální léčbě.

*Prof. Pezzotti (Verona)* představil některé rostlinné produkty (zejména získané z tabáku) v léčbě autoimunitních chorob (diabetes I. typu, celiakie apod.). Lze také využít monoklonálních protilátek z rostlin, rostlinné viry mohou pomoci při vytváření žádaných peptidů.

*Prof. Detmer (Curych)* načrtl nové směry farmakologického výzkumu, např. výběr léků podle požadovaného cíle. Přitom

pracuje s biochemickou knihovnou LOPAC, obsahující 1280 malých molekul (je jich zatím k dispozici asi 3000), které lze vybírat podle požadovaného účinku – např. inhibice embryonálních krevních a/nebo lymfatických cév, nebo zablokování nervového růstového faktoru produkovaného iniciálními buňkami melanomu (pomocí látek ML-7, ML-9) – daří se na transgenním myším modelu se spontánní tvorbou melanomu.

*Prof. Barker (Londýn)* informoval o evropském farmakogenomickém projektu psoriázy. Je potřeba provést další studie na velkém počtu nemocných, zajistit reprodukovatelnost a validaci. Genetické metody mají využít studium obecných variací, řídkých variací (z pohledu individuálního, ale časté v populaci), ale také epigenetických odchylek (nezpůsobených variacemi genů, ale např. deacetylací histonů a DNA metylací). Příkladem je ozřejmění významu deficiencie antagonistů receptoru pro IL-36.

*Prof. Taieb (Bordeax)* se zmínil o nejrozšířenějších zánětlivých nemocech. Prevalence atopického ekzému je ve Velké Británii a Skandinávii nyní 15–20%, ve Francii 10–15%, v jižní Evropě 5–10% (u dětí do 2 let věku v SRN však 21%). Vitiligo má prevalenci 0,5–1% v celosvětové populaci. Patří k tzv. CISD (Chronic Inflammatory Skin Diseases). Zabývá se myšlenkou použití v těchto případech některé léky z gastroenterologie nebo revmatologie, nebo staré osvědčené léky (metotrexát, antimalarika). U atopického akzému byla zkoušena četná biologika, s výjimkou rituximabu (proti B-lymfocytům) však nevykázala efekt.

*Prof. Griffith (Londýn)* doporučil stratifikovaný přístup k psoriáze – 90 % tvoří ložisková lupénka, rozhodující informace pro ni je rozmístěna na 19 lokusech. Měla by se rozdělit podle psoriatických fenotypů a podle toho přistupovat k léčbě. Například psoriáza vzniklá před 40. rokem věku (75 %) je HLA-Cw pozitivní, kdežto po 40. roce (25 %) negativní: podle jeho názoru se jedná o 2 různá onemocnění. PASI také již nevyhovuje k posouzení tíže onemocnění: neposuzuje kvalitu života a psychosociální stav. Lepší je SPI (Salford Psoriasis Index, hodnoty 1–10). Problémem je také posouzení selhání léčby: je tou hranicí např. PASI > 3? Při dlouhodobé léčbě se zpravidla začíná tradičními léky – je jejich selhávání prediktorem příštího selhání biologik? Více jak 80 % psoriatiků je léčeno u praktických lékařů – jsou tedy potřeba guidelines pro primární a sekundární péči. Asi 40 % psoriatiků s kapkovitým výsevem přejde v plakózní lupénku: je kůže destruovaná (a jaký by se pro to hodil marker?) chronickým průběhem lupénky podobně jako klouby a zasloužila by si časnou a silnou intervenci? Zvyšuje se riziko metabolického syndromu, ale bylo zjištěno, že není rozdíl mezi skupinou se systémovou léčbou a s fototerapií v riziku infarktu myokardu. Britský registr psoriatiků má v evidenci 125 center a 2458 pacientů léčených biologiky pro lupénku.

*Prof. Grob (Marseille)* řešil léčbu melanomu. DTIC vykázalo

efekt v 5,3–28 %, kombinace s jinými cytostatiky nebyly lepší. U melanomu jsou popsány mutace v signální cestě MAP-Kináza: c-Kit, N-RAS (15–20 %), B-RAF (50 %). První výsledky s užitím Sorafenibu (multikinázového inhibitoru) však vykazaly špatné výsledky. Dramatického zlepšení dosáhl až Vemurafenib (48,4 %). Problémem je však poměrně rychlý nástup rezistence a ztráta účinnosti – ta může být dočasně zlepšena následným podáním Ipilimumabu. Dalším problémem jsou nežádoucí účinky, které vznikají téměř u všech léčených: nejvíce artralgie, z kožních pak fotosenzitivita, hyperkeratózy, svědicí vyrážka, ale také spinaliom, keratoakantom apod. Kombinace B-RAF a MEK inhibitorů snižují vznik rezistence a nežádoucích účinků: zatím není určeno u koho a kdy kterou kombinaci zvolit.

*Prof. Dummer (Curych)* referoval o imunoterapii melanomu. Vakcinace není tak propracovaná jako biologická léčba, při použití dendritických buněk je to lepší. Cílem se také jeví blokáda některých imunologických vazeb mezi APC a T-lymfocyty. Navíc délka přežití není vždy spojena s regresí melanomu a časté jsou nežádoucí účinky. Novější koncepce počítají s blokády příslušného peptidu a DTIC nebo vakcína konstruovaná jako virus.

*Dr. Nooneová (Londýn)*, která pracuje jako „EU Medical Affairs Director“, nastínila problémy geopolitické farmakologie: zdravotní péče v EU není uspokojivá, regulatorní opatření narůstají, na úroveň působí řada vlivů, finanční krize stlačuje ceny atd. Farmaceutický trh ovládly firmy, mezi 3 největší patří Johnson&Johnson, Pfizer, Novartis. Projekt lidského genomu (2003) vedl k exponenciálnímu nárůstu nových cílů, přitom množství patentů stagnuje, přestože se zkoumá ohromné množství substancí. Objevil se proto návrh ustoupit od tzv. vertikálního modelu a spojit výzkumné úsilí několika firem dohromady. Model musí být otevřený, více spolupracovat, věnovat zdroje tam, kde přinesou největší zhodnocení: přitom vládní podpora je nutná.

*Dr. Nast (Berlín)* posoudil význam „evidence based medicine“, která také úzce souvisí s tvorbou guidelines. Zmíněno S3 guidelines pro psoriázu, které bylo citováno již 56krát, 50 % dermatologů ve většině zemí EU je zná, 76 % vyjádřilo jejich potřebnost, t. č. je k dispozici 24 EDF guidelines on-line. Jejich tvorba však není podporována vládními organizacemi, proto závisí na podpoře farmaceutických firem, což může být zdrojem konfliktu zájmů.

*Prof. Dingermann (Frankfurt)* zdůraznil, že heslem individualizovaného přístupu je léčba pacienta a nikoli nemoci. Ukázal zajímavý vývoj křivek morbidita a mortality za poslední století: v r. 1900 v 70 letech věku bylo 7 % zdravých z 9 % žijících, v r. 2000 bylo 32 % zdravých z 58 % žijících. Medicínský pokrok je velmi drahý (nazval jej dokonce tichým vrahem finančního systému), je potřeba stanovit nákladovou efektivitu. Na nemoci se podílejí faktory zevní – ty lze ovlivnit prevencí, ale také

vrozené. Ty lze diagnostikovat pomocí řady biochemických i molekulárních metod, což zvyšuje náklady. Dalším zádrhelem je účinnost léčby: na léky na astma neodpovídá zhruba 40 % nemocných, na Alzheimerovu chorobu 70 % a rakovinu dokonce 75 % nemocných! Vysoký výskyt non-responderů (20–25 %), např. na protilátky proti EGFR (Panitumumab, Cetuximab), s sebou přináší zbytečné náklady. Vedlejší nežádoucí účinky léků jsou pak další komplikací, kterou lze někdy předvídat detekcí, např. rizikové variace enzymu nebo některého genu.

*Prof. Pirmohamet (Liverpool)* pohlédl do budoucnosti personalizované medicíny. Současná medicína je založena na klasifikaci nemoci podle fenotypu a použitím stejného léku na stejnou nemoc, se stejným dávkováním. Navrhuje klasifikovat nemocné také podle odpovídatosti na léky – tím se zabývá farmakogenetika a farmakogenomika. Například přecitlivělost na Abacovir a Carbamazepin lze předpovídat podle některých lokusů HLA. Touto problematikou se zabývá a informace shromažďuje „International Consortium on Drug Hypersensitivity“ (ITCH). Snem by bylo vytvoření čipu nabitého genetickým profilem nemocného, který by pak sehrál klíčovou roli při volbě a nasazení potřebné léčby.

Závěrečným hostem byl *kapitán Müller (Bremen)* odpovědný za letovou bezpečnost Lufthansy. Důvodem pozvání byla snaha o vypracování strategie bezpečnosti jako poučení z hlášení nežádoucích selhání a chyb (více jak 2/3 chyb má v letectví na svědomí lidský faktor). V příznivý výsledek pak může vyústit dlouholetý usilovný výzkum spolu s dlouhodobým shromažďováním zkušeností.

#### Farmaceutické firmy

V sekci farmaceutických firem *dr. Zibert* představil LEO Pharma. V diagnostice vyhlásili projekt identifikace „microRNA signatures“ u psoriázy, ekzému a v normální kůži. Léčebně se chtějí prosadit u aktinických keratóz (a bazaliomu) pomocí 0,015 % ingenol mebutatu (extrakt z australské rostliny *Euphoria peplus*) v gelu.

*Dr. Goldblum* představil program Abbottu v léčbě hidradenitis suppurativa Adalimumabem. Většinu (70 %) pacientek tvoří ženy, léčebná odpověď je mnohem lepší po 40 mg s.c. 1krát týdně (tedy dvojnásobná než u lupénky). Probíhají již studie ve III. fázi.

#### Závěr

EDF je zárukou dalšího odborného vývoje našeho oboru – koncepce jednotného vzdělávání, tvorby guidelines, nové redakce seznamu diagnóz apod. Velmi důležitý je také vztah k dalšímu výzkumu nových léčiv i možnosti uvedení do praxe. Doufejme, že budoucí perspektivy budou příznivé.

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