

25. kongres Evropské akademie dermatovenerologie (EADV) ve Vídni (29. 9.–2. 10. 2016) – některé poznatky

ÚVOD

EADV je největší organizace dermatovenerologů v Evropě a také kongresy, které pořádá, patří k nejvíce navštěvovaným. Kongres se konal v Austria Center ve tvaru pětiúhelníku na Dunajském ostrově ve Vídni. Zúčastnilo se jej 10 600 účastníků, prakticky ze všech světadílů světa. Jednání probíhalo paralelně v 15 sekcích, během poledne plenární přednášky v jediné sekci a od 17 hodin sympozia farmaceutických firem.

ODBORNÉ POZNATKY

Atopický ekzém

Prof. Biedermann (SRN) zhodnotil význam kožního mikrobiomu. Analýza metagenomu (spektrum všech organismů) na kůži vykázala 2 342 druhů bakterií, 389 hub a 1 383 virů. Osídlení se liší podle místa, převažuje většinou *Propionibacterium*. Popisují se změny krátkodobé, dlouhodobé a interindividuální. Pro osídlení se rozlišují typy a lokality kůže: suchý, vlhký, mastný typ a nehet palce nohy. Významná je pak tolerance imunitního systému. Zajímavé bylo sledování bakteriální flóry na atopické kůži, která má narušenou bariéru (defektní filaggrin), snížení antimikrobiálních peptidů. V imunitním systému je pak relativní převaha Th₂ profilu se sekrecí IL-4. V době vzplanutí ekzému se pomnožil *Staphylococcus aureus* a další patogeny, po zklidnění se vracel k původnímu stavu. Ztráta diverzity mikrobiální flóry působí jako spouštěč atopické dermatitidy. Osídlení komenzálními, nepatogenními bakteriemi vytlačuje patogeny (*St. aureus*), vede také k regulaci imunitního systému (zvyšuje produkci IL-10). „Transplantace“ probiotické flóry se pak jeví spíše jako jednorázová akce: známé jsou studie s 5% lyzátem nepatogenních bakterií z teplých pramenů (*Vitreoscilla filiformis*) v krému. Velmi důležitá je zejména první kolonizace novorozenecké kůže v závislosti na porodní cestě (přirozená vaginální nebo císařský řez).

Dr. Brownová (Skotsko) se zabývala kožní bariérou. Genetická informace je dotvářena vlivy imunitního systému a zevního prostředí. Mutace filaggrinu se klinicky projeví suchou kůží a zvýší riziko pro vznik atopické dermatitidy (AD) více jak 3x. Filaggrin působí jako hydratační faktor v kůži, zlepšuje interakce rohové vrstvy s přirozenou imunitou, umožňuje agregaci filament a snižuje fragilitu korneocytů. I jiné mutace způsobí (např. SPINK5) defekty kožní bariéry, které mohou vést k atopickému zánětu, ale ovlivní i protivirovou obranu, nádorové mechanismy, epidermální diferenciaci a rovnováhu mezi přirozenou a získanou imu-

nitou. Experimentálně lze prověřovat průnikem různých barviv pokožkou, známé jsou studie s aplikací emoliencií na kůži novorozenců a kojenců, které vedly až k 50% snížení rizika vzniku atopického ekzému (ve věku 6 měsíců).

Dr. Eyrich (SRN) podal přehled dosavadní biologické léčby atopického ekzému. Mepolizumab v r. 2005 neprokázal účinnost, omalizumab (anti IgE) se přes úspěch u alergického astmatu u ekzému neosvědčil, rituximab (anti CD20) dostávalo málo pacientů, anti TNF α nezapakovaly pozitivní zkušenosti s léčbou psoriázy. Na tocilizumab (anti IL-6) odpověděli dobře 3 pacienti, ustekinumab (anti IL-12/23) neprokázal rozdíl proti placebo. Až první velký léčebný úspěch zaznamenal dupilumab (anti IL-4R), který je před schválením FDA, slibný se zdá i ZPL-389 (blokuje histamin 4 receptor).

Dr. de Bruin-Wellerová (Nizozemí) se zmínila o léčbě AD systémovými imunosupresivy: cyklosporin A, azathioprim (AZA), methotrexat (MTX), mykofenolát mofetil (MPM). Klinické studie se většinou značně liší od léčby běžných pacientů – ti mívají atypickou hmotnost, komorbiditu, špatná adherence k léčbě, nízká účinnost a vysoký výskyt nežádoucích účinků. Je proto potřeba optimalizovat léčbu cíleně na pacienta. MPM nastupuje v účinku velmi pomalu, nedá se předpovědět, vhodné je předem vyšetřit enzym UGT1A9, který je klíčovým. Pro AZA je důležitý enzym 6MMP v játrech (při defektu enzymu se rozvíjí toxicita – hepatotoxicita, myelotoxicita). Do budoucna se zdá slibným, mimo již zmíněný dupilumab, také JAK inhibitory (apremilast), zvažuje se kombinace biologikum + p. o. imunosupresiva (to je nákladné a musí se zajistit registrace).

Fotodermatologie

Dr. Passeron (Francie) popsal mechanismy působení světelného záření na kůži. Jako poměrně novou věc uvedl negativní působení viditelného záření na kůži. Jedná se o indukci pigmentace účinkem modrého světla (červené to nedělá) – stimuluje melanocyty a u fototypu III a vyššího může vyvolávat melazmata. Zvyšuje také vaskularizaci ozářené kůže: endoteliální buňky zvyšují endotelin 1, který působí i na fibroblasty, a podílí se tak na aktinickém stárnutí kůže.

Dr. Hofbauer (Švýcarsko) podal přehled fotoprotekce podle typů kůže (suchá, mastná – seborrhoická) a podle kožních chorob (atopický ekzém, akné, PLE apod.).

Dr. Jensen (Dánsko) se zabýval rizikem NMSC u rybářů – např. riziko spinaliomu rtů je 4,4krát vyšší než u běžné populace.

Prof. Schwarz (SRN) vysvětlil některé mechanismy účinku různých druhů fototerapie. Antiproliferativně působí UVB 311 nm na keratinocyty, na lymfocyty také apopticky. UVA₁ působí podobně, zvyšuje zejména reaktivní kyslík. Imunosupresivní efekt je podporován uvolněním cytokinů, dysbalancí rovnováhy Th₁/Th₂ profilu, UVB suprimuje profil Th₁₇ (IL-17). PUVA má složitější mechanismy – zasahuje do DNA vznikem cross-links, poškozuje antigen prezentující buňky, zvyšuje subpopulaci regulačních T-lymfocytů (supresivních) a vede k poklesu IL-23/IL-17.

Dr. Tanew (Rakousko) zhodnotil praktické použití UVB. Širokospektré UVB má nevýhodu v obsahu téměř 22 % vlnových délek pod 290 nm, je tedy více erytemogenní než UVB 311 nm. Účinnost 311 nm může být srovnatelná s PUVA, ale navozuje kratší remisi než PUVA. Když selhává, doporučuje se překontrolovat indikace a dávkování, k dispozici jsou i kombinace s jinou léčbou. Dnes se používají i přístroje pro cílenou (na malý okrsek) fototerapii.

Prof. Lim (USA) se zabýval PUVA léčbou. Indikace rozdělil na běžné a vzácné. Při lokální aplikaci fotosenzibilizátoru doporučil počkat 20–30 minut před UVA expozicí. PUVA vyžaduje opatrnost, ochranu očí (a oční vyšetření před léčbou), kontrolu jaterních testů, ANA, vyloučit další fototoxické látky. V dávkování se řídí fototypem, k podstatnému vylepšení zpravidla postačí 20–30 sezení. Nepříjemná může být nausea a přetrvávající fototoxicita (48–72 hod.).

Dr. Ibbotsonová (Skotsko) zhodnotila UVA₁. Začíná 50% MED, 3–6krát týdně. Tímto druhem záření léčí akutní atopický ekzém, jinak je v této indikaci až ve 4. linii (většinou doporučuje UVB 311 nm). K dalším indikacím patří sklerotizující choroby (systémová sklerodermie, GvHD), SLE, CTCL (v počátku onemocnění). Léčba UVA₁ je většinou dobře tolerována, chronické nežádoucí účinky (kancerogenita) nejsou zatím rozsáhle vyhodnoceny. V Dundee mají zkušenost s léčbou 269 pacientů.

Rychlý přehled fotodermatóz podal *prof. Calzavara-Pinton (Itálie)*. Solární kopřivku rozdělil na typ I a II. Pseudoporfyrie jsou často polékovou reakcí. K důležitým vyšetřovacím metodám u fotodermatóz patří fototesty (u erytematodu se může odpověď objevit až za 2 měsíce po provedení).

Prof. Ortel (USA) popsal prevalenci polymorfní světlé erupce (PLE) jako velmi vysokou – trpí jí až 10 % populace (ve Švédsku 22 %), většinou s nižším fototypem (ale narůstá u Afroameričanů), převažují ženy, může se manifestovat již ve věku 25 let. Akční spektrum je v UVB, UVA (60–80 %), popř. UVA + B. Provokační fototest se provádí na exponovaných místech na okénku 5 x 10 cm, 5 expozicí po dnech za sebou s 20% nárůstem dávky. PLE se často projeví u atopiků (3 %), může být v pozadí fotosenzitivní psoriázy.

Prof. Murphyová (Irsko) se tradičně ujala fotoprotekce. Stín zpravidla snižuje záření o 50 %, ochrana slunečníkem není vyšší než SPF 30, zatímco oděv poskytne ochranu vyšší. Obyčejné sklo propustí 0,9 % UVB a 62 % UVA. Běžní uživatelé aplikují sunscreens nepravidelně, nerovnoměrně a často v tenké vrstvě – doporučuje se soustavná aplikace bez ohledu na počasí.

Prof. Wulf (Dánsko) uvedl, že dostatečné fotosyntézy vitamínu D lze dosáhnout UVB ozařováním i bez erytému, což snižuje celoživotní kumulativní dávku UV záření. Přitom syntéza vitamínu D při malých dávkách UVB stoupá mnohem rychleji než při vyšších dávkách.

Kožní polékové nežádoucí účinky

Prof. Homey (SRN) popsal nežádoucí účinky EGFR (blokátorů epidermálních růstových faktorů). Vedou k suchosti a atrofii kůže, na kůži probíhá zánět a často infekce. Papulopustulózní výsevy nemusí být pouze rosaceiformní či akneiformní, s výskytem Demodexa, ale i jinde po těle, většinou asymetricky. Například Erlotinib vede k poklesu LL37 a jiných antimikrobiálních peptidů. V protizánětlivé léčbě těchto nežádoucích účinků se používá isotretinoin p. o., steroidy, Doxycyclin 2 x 100 mg (nebo také jen 40 mg/den), proti infekci další antibiotika. Pruritus spojený s xerózou koriguje aprepitantem. Na nehtech vznikají paronychia (protizánětlivá + antiseptická léčba), ragády na prstech (aplikace cyanakrylátové modře okamžitě sniží bolest), poškození vlasů (trichorhexe, ztluštění) a stárnutí kůže (na předloktích atrofické změny, dermatoskleróza).

Prof. Lebwohl (SRN) upozornil na nežádoucí účinky biologické léčby. K lokálním reakcím v místě vpichu patří zarudnutí, otok – lze léčit ledováním a lokálními kortikoidy. Po infuzi Infliximumabu či s. c. inj. Adalimumabu může vzniknout kopřivka. Lupus-like syndrom často souvisí se vznikem autoprotilátek a liší se od klasického lupus erythematosus. Paradoxní vznik psoriázy (hlavně na rukou a nohou) je často pustulózní a ve 43 % případů vede k přerušení léčby. Herpes zoster se vyskytuje až 2krát častěji u léčených biologiky. Hidrosadenitida může být také vyvolána adalimumabem, i když se používá k její léčbě. K dalším nežádoucím kožním reakcím se řadí lichen planus, sarkoidóza (kožní i plicní), generalizované granuloma anulare, alopecia areata a také ekzémové reakce.

Prof. Mangaroniová (Itálie) představila nežádoucí účinky cílené léčby melanomu, zejména papulopustulózní exantémy, paronychia, abnormality vlasů, svědění a suchost kůže, hyperkeratózy a fotosenzitivitu s možností vzniku spinaliomu.

Prof. Nagore (Španělsko) shrnul nežádoucí účinky imunoterapie melanomu (nivolumab, ipilimumab, pembrolizumab). Kožní nežádoucí účinky se manifestují jako první: v 50 % kožní „rash“, v méně jak 1 % Stevens-John-

sonův syndrom. K dalším reakcím patří vitiligo (15 %), lichenoidní reakce (17 %), ekzém (17 %), bulózní pemfigoid. Sliznice bývají postiženy spíše zřídka.

Těhotenské dermatózy

Prof. Mülliger (Rakousko) popsal virové choroby v těhotenství. HPV způsobují laryngeální papulózu, bradavice. Destrukce fyzikálními postupy možná, imiquimod je kontraindikován relativně, 5-fluorouracil absolutně. Herpetická infekce v akutní prenatalní podobě (v 33 % je séropozitivní partner) může být následována recidivami. Pro plod znamená nebezpečí neonatálního lupusu (transplacentární přenos, v 3–5 % před 20. týdnem gestace) s vysokým rizikem kardiologických malformací, encefalitidy a disseminované infekce (až v 90 % mortalita). Každá primární infekce musí být léčena Acyclovirem 3krát 5–10 mg/kg i. v., recidivace závisí na tíži. Porod se pak vede císařským řezem – cílem je zabránit přestupu infekce z kůže do CNS. Infekce varicela zoster virem je závislá na imunitě matky a času infekce, je riziko předčasného porodu a (10 %) pneumonie. Léčba Acyclovir 3krát 10–20 mg/kg i. v. Kongenitální varicela-syndrom se projeví kožními ulceracemi, jizvením, kontrakturami s mortalitou 20–30%. Nutná je profylaxe VZIG.

Prof. Ambros-Rudolphová (Rakousko) řešila příčiny a léčbu svědění v těhotenství. Ve 20 % jsou příčinou jiná kožní onemocnění, v 80 % specifické kožní dermatózy. Zřejmě nejintenzivnější svědění působí intrahepatická cholestáza v těhotenství. Ve 3. trimestru špatná exkrece žlučových kyselin matky ohrožuje plod. Jsou vysoké jaterní testy (normální bilirubin), vysoké žlučové kyseliny (nad 40 $\mu\text{mol/l}$ velmi nebezpečné). Léčí se isodesoxycholovou kyselinou (15 mg/kg/den). Atopické erupce v těhotenství (dříve prurigo těhotných) představuje až 50 % ze specifických těhotenských dermatóz. Spouštěčem je zřejmě posun Th_1 na Th_2 . Postihuje atopické predilekce, je zvýšené IgE. V léčbě pomohou emolienca, UVB, steroidy lokálně, Loratadine celkově.

Prof. Marinovičová (Chorvatsko) popsala další těhotenské dermatózy. Polymorfni erupce v těhotenství (PEP, dříve PUPPP) se manifestují při nárůstu hmotnosti, kdy se objevuje erytém, svědění a urtiky. Nepřináší zvýšené riziko pro plod, při těžkém průběhu se podávají p. o. kortikoidy. Pemphigoid gestationis (dříve herpes gestationis) znamená autoimunitní puchýřnaté onemocnění po transplacentárním přenosu protilátek. Léčí se silnými kortikoidy (0,25–0,5 mg/kg prednisonu), eventuálně IVIG či rituximabem.

Doc. Vaughan-Jonsová (Velká Británie) měla aktuální přehled léků kontraindikovaných v těhotenství. Thalidomid, diethylstilbesterol vyžadují 17–60 dní, MTX až 6 měsíců, acitretin po 2 roky bezpečnostní periodu. Z protipsoriatických léků se nedoporučuje dehet ani tacrolimus, cyklosporin A je možný. Biologika jsou kontraindikována relativně (největší zkušenosti jsou v registrech revmatologů). Z antiaknózních léků nejsou vhodné retinoidy a benzoylperoxid, z antibiotik tetracykliny; erytromycin je hepatotoxický. Antihistaminika (s výjimkou hydroxyzinu) jsou relativně bezpečná. Hydroxychlorochin v 1. trimestru nevhodný, stejně i kortikoidy. Kožní bakteriální infekce lze léčit penicilinem, amoxicilinem a cefalosporinem, svrab sírou a 5% permetrinem. Fototerapii lze použít, PUVA metodu ne.

ZÁVĚR

Význam EADV v organizaci (nejen) evropských dermatovenerologů neustále narůstá. Již v 1. polovině r. 2016 počet jejích členů přesáhl hranici 5000. Během kongresu ve Vídni se přihlásilo dalších více než 150 nových členů, z toho většina mladých pod 35 let. Budoucnost EADV se tedy jeví jako velmi perspektivní.

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