

## Zpráva z 21. mítinku Evropského dermatologického fóra (EDF) St. Gallen 23.–25. 1. 2018

### ÚVOD

EDF je celoevropské sdružení akademických dermatologů, které se zabývá koncepčními problémy dermatologie (letos vychází již 5. edice „Bílé knihy dermatologie“), tvorbou guidelines, obsahem pre- i postgraduální výuky oboru, léčebnými i výzkumnými projekty a snaží se být pojítkem i mezi ostatními dermatologickými organizacemi. Má limitní počet členů a na získání členství v této prestižní skupině se třeba několik let čeká. Jako jeden z tří českých zástupců jsem se musel mítinku zúčastnit.

### Odborné poznatky

Jednání se konalo v Kongresovém centru Hotelu Einstein v historické části St. Gallenu, který proslul zejména starobytlou klášterní knihovnou se 30 000 svazky, dokonce z předminulého tisíciletí.

První dvě vědecké přednášky byly věnovány buněčnému a imunologickému výzkumu.

Prof. Jakub Tolar (původně Pražák, t. č. pracuje v Minnesotě) se zabývá výzkumem kostní dřeni a transplantologií. Jeho hlavním cílem je optimalizovat proces regenerace poškozených tkání a orgánů. V regeneraci buněk hrají nejdůležitější úlohu specifické nukleázy – enzymy, kterými lze provést precizní opravu vadných genů, např. u epidermolysis bullosa (EB). Na to navazuje regenerace tkání – u EB je potřeba např. uvolnit syndaktylie. Celkově snad bude jednou možností regenerace celého individua, i když nyní se zatím daří jen u buněk kostní dřeni.

Prof. Kabashima (Kyoto) prověřoval pomocí zobrazovacích technik za živa reakce imunokompetentních buněk na různou zevní stimulaci. Periferní tkáně (v tomto případě kůže) fungují jako sekundární/terciární imunitní orgán. V kůži jsou 3 hlavní lokality imunologických dějů – epidermis jako místo styku se zevní infekcí, oblast papil a zejména postkapilárních venul, které se rozdělují na porózní a muskulární (s pevnou stěnou). Důležité jsou dendritické buňky. Místem komunikace mezi DC a T-lymfocyty jsou lymfoidní folikly v uzlinách. Cévní bariéra má také důležitou funkci – zatímco malé cytokiny pronikají stěnou cév, větší molekuly imunoglobulinů neproniknou. I adipocyty hrají svou úlohu. Při dietě bohaté na tuky se objevují makrofágy perivaskulárně. Také tělesná námaha ovlivní reaktivitu imunitních funkcí – může se zvýšit výskyt virových (herpetických) infekcí.

Celý blok přednášek byl věnován atopickému ekzému.

Prof. Stingl (Viedeň) zahájil přehledem nových poznatků o atopickém ekzému (AD) v různých oblastech výzkumu. Byly identifikovány nové rizikové geny pro AD, v imu-

nologii byla věnována pozornost posunu k odpovědi Th3/Th22 a nediferencovaným lymfoidním buňkám. Nesprávné složení mikrobiomu (dysbióza s osídlením *Staphylococcus aureus*) může být upraveno činností koagulanegativního *Staphylococcus aureus* a *Staphylococcus epidermidis*, které produkují antimikrobiální látky potlačující patogenní *St. aureus*. Kolonizace *St. aureus* zvyšuje aktivitu serinových proteáz. AD bývá spojen s některými komorbiditami, jako jsou infekce, kardiovaskulární onemocnění a metabolický syndrom. Příčinou časně alergizace bývá defekt kožní bariéry. Mediátor svědění IL-31 lze blokovat Nemolizumabem. Xenobiotika (polutanty) ze zevního prostředí mohou ovlivňovat transkripční faktory (např. aryl-uhlovodíkový receptor, jehož aktivace vyvolává AD podobný fenotyp).

Prof. Weidinger (SRN) seznámil s novým směrem výzkumu AD-molekulárním profilíngem. Začalo se s touto metodou v 90. letech minulého století při výzkumu rakoviny. Různé „-omics“ technologie umožňují sekvencování DNA i počítačové zpracování obrovských náložů dat. U AD zatím veden tento výzkum na účinky defektního filaggrinu, který snižuje některé strukturální proteiny a různé kompozice lipidů epidermis, a tak zvyšuje epidermální permeabilitu pro některé nízkomolekulární látky, např. alergeny. Další oblastí je IL-4/IL-13/RAD50, který je zvyšován epigenetickou regulací (metylací) a vede k Th2 cytokinové expresi. Další genetické faktory vedou k překryvům s jinými chorobami, řídké mutace jsou zodpovědné za vzácné podtypy AD. Studie se zaměřují i na transkripční profilíng, kterým mohou určit i odpověď na léčbu (pimecrolimem, kortikoidy). Zatím se však jedná o malé, jednoduché soubory, chybí spojující koncepce.

Prof. Bieber (SRN) se velmi podrobně zabýval mikrobiomem kůže u AD. Současná koncepce tvrdí, že antimikrobiální látky produkované komenzály chrání proti *St. aureus* (u AD jsou přítomni deficientní). Zlepší tedy kolonizace kůže komenzálními stafylokoky AD? Záležitost však není jednoduchá – kompozice mikrobiomu se liší u dětí od dospělých, závisí také na přítomné mutaci filaggrinu. Do hry vstupují i neurogenní vlivy – nakolik zánět v kůži se svými působky působí na CNS a CNS naopak vyvolá či podporuje „neurodermatitidu“. Podle diverzity a heterogenicity onemocnění se AD doporučuje rozdělit na 4 fenotypy – časný dětský typ (s poruchou filaggrinu), pozdní dětský typ (s hyper IgE), dospělý typ (s Th<sub>2</sub> odpovědí) a velmi pozdní typ (nad 60 let), pro které se hledají i další biomarkery. Liší se i terapeutická odpověď – např. děti odpovídají na léčbu dupilumabem mnohem lépe než dospělí, etnický rozdíl je také patrný v imu-

nitní odpovědi (u Asiátů větší význam  $Th_{17}$  odpověď). Je proto vhodné vytvoření registru AD a sběr biomarkerů do biobanky, aby bylo možné vytvořit záchytný systém pro AD, diagnostiku a hodnocení léčby.

*Prof. Reynolds (UK)* prosazuje rozdělení AD na ekotypy, které informují o časném nástupu AD, těžším průběhu i tendenci ke sdružení s komorbiditami. Za léčebné cíle označil filaggrin, IL-31 (nemolizumab = anti IL-31RA), TSLP, IL-4/13 (dupilumab). Pacienty pak rozděluje do 3 skupin na respondéry, non-respondéry a skupinu s nežádoucími účinky. Během léčby je vhodné určit parametry monitorovat – při podání lebokizumabu periostin, při azathioprinu thiopurinmetyl-transferázu. UK TREND je registr AD v Británii, ze kterého bude možné čerpat údaje.

V další sekci farmaceutické promluvil *prof. Pogge (UK)* o financování patentování nových léků, na ně se vydá 6 bilionů \$/rok, přičemž výzkum nové molekuly trvá minimálně 20 let. Jako zdroje mohou sloužit granty a nadace, vládní instituce, filantropové, doporučuje i zřízení světové banky pro tento účel.

*Dr. Rubantová (Abbvie)* informovala o výsledcích 3 fází klinické studie s risankizumabem (anti IL-23) v léčbě psoriázy.

*Dr. Maierová (Pierre-Fabre)* představila lék na BRAF mutaci u melanomu (binimfetinib, encorafenib), ale také lokální externa – Tolak<sup>®</sup> creme (4% 5-fluorouracil), Dexteryl<sup>®</sup> creme (v onkologii na xerózu).

*Dr. Diazová (Almirall)* informovala o převzetí licence na Tildrakizumab a použití Turbanibulinu na aktinické keratózy, Skilarence<sup>®</sup> tbl. (dimethyl fumarat) je indikován na lupénku.

*Doc. Kachalia (USA)* řešil omyly a nepříjemnosti v medicíně. Dermatologie je považována za nízkorizikový obor, jen 2–3 % stížností jsou provázeny skutečným poškozením pacienta. K nejčastějším chybám v dermatologii patří záměna strany (19 %), chybná diagnóza (14 %), chyba při fototerapii (10 %). Velký důraz kladl na komunikaci s pacientem. Za chybu musí platit nemocnice a nikoli lékař (lze řešit pojištěním).

*Dr. Fischer (Hamburk)* se účastnil jako dermatolog vojenských misí. V SRN jsou 4 vojenské nemocnice (Ulm, Bochum, Hamburk, Berlín), ve kterých probíhá akademická výuka vojenských lékařů. Při vojenských misích v různých zemích však dominují ekzém, tineas, impetigo, scabies. V subtropických a tropických oblastech horko až 45 °C vede k zapárci, při nedostatku hygieny k pomnožení G- bakterií. Možnost kousnutí hadem, psem (vzteklina) a zejména komáry (doporučuje se spát pod moskytiérou). Reálná je pohlavní nákaza od přívětivých domorodkyň – v centrální Africe je nakaženo HIV 15 % žen do 30 let věku, kondom často nestačí, doporučuje se postkoitální profylaxe. V Afganistánu až 25 % onemocní kožní leishmaniózou („Aleppo Sore“). Jako preventivní opatření se vyplatilo buldozerem zplanýrovat bezprostřední okolí vojenských táborů (zničí nory drobných hlodavců, kteří slouží jako rezervoár) a obehnutí 2,5 m vysokou kompaktní zdí. Vojáci podstupují zdravotní kurzy, jak se v různých situacích zachovat. K léčbě do vojenských nemocnic přichází i místní obyvatelstvo s řadou exotických chorob – NOMA, Kwashiorkor, filariózy, Mb. ulcerans, v Afganistánu díky příbuzenským sňatkům se vyskytuje hojněji xeroderma pigmentosum. Obrovským problémem je svrab, zejména u uprchlíků, který se nedaří vymýt, přestože se používá Ivermectin (Scabioral<sup>®</sup>) 4 tbl. po 3 dny. Asi 40 % tropických chorob má manifestaci na kůži.

#### Závěr

EDF se i nadále profiluje jako nezávislé fórum dermatologů. Byly vytvořeny mobilní aplikace pro guidelines psoriázy a akné. Pro mladé dermatology i nadále bude pořádat vzdělávací kurz Euroderm Excellence (s podporou Eli Lilly), pro pregraduální vzdělávání byl vytvořen interaktivní Webbook.

Zpracoval: doc. Ettlér

## EDIČNÍ PLÁN

Česko-slovenská dermatologie, 93. ročník, rok 2018

- Číslo 2: Mykologie
- Číslo 3: Erysipel
- Číslo 4: Mastocytózy
- Číslo 5: Biopsie
- Číslo 6: Psoriáza