

## Zpráva z výročního mítinku Americké akademie dermatologie (AAD) San Diego (Kalifornie, USA) 16.–20. 2. 2018

### ÚVOD

Kongres AAD je každoročně největší dermatologickou akcí na světě. Probíhá v některém z vybraných amerických měst vybavených velkým kongresovým centrem. Nejinak tomu bylo letos, kdy hostitelem byl Convention Center na nábřeží zálivu San Diego.

### DILEMATA PŘI LÉČBĚ KOŽNÍ RAKOVINY

*Prof. Rigel (USA)* uvedl statistické údaje. V USA je nyní 2,9 mil. případů kožní rakoviny, z toho 91 tisíc melanomů. Nárůst kožní rakoviny mezi roky 2006–2012 činil 14 %. Celoživotní riziko vzniku kožní rakoviny v USA nyní činí 1/47. Situace v melanomu se zlepšila poprvé od r. 2016 – mortalita poprvé klesla pod 10 tisíc úmrtí za rok, 5leté přežití se zvýšilo na 93 %.

*Dr. Grant-Kelsová (USA)* uvedla výskyt kožní rakoviny u dětí – v USA činí 5,4 melanomů na 1 milion dětí, přičemž 77 % jsou amelanotické. Narůstá také význam vlivu solárií! Diagnostika je někdy obtížná, protože léze Spitzoidního typu mají nejistý maligní potenciál. U dětí se stanovení prognózy na základě sentinelové uzliny nepoužívá. Stadia nad IIa bývají agresivnější, prognóza často nezávisí na tloušťce melanomu. Bazaliom je u dětí zřídka, většinou na podkladě genetické dispozice (névový syndrom, genodermatózy – albinismus), vitiliga, stavech po transplantaci či radioterapii. Nejčastěji se jedná o nodulární bazaliom. Spinaliomy tvoří méně než 1 % dětských tumorů. Vznikají při imunopresi, chronickém dráždění, UV ozáření (používání sunscreenů zde hraje roli).

*Prof. Lushniak (USA)* se zabýval úlohou solárií. Náklady na léčbu kožní rakoviny každoročně stoupají o 26 %: v USA se každý rok léčí nejméně 5 mil. osob s rakovinou kůže, přičemž 400 tisíc případů mají na svědomí zřejmě solária. Naštěstí mortalita poklesla v posledním roce o 1–2 %. Ve sdělovacích prostředcích probíhají osvětové akce, do kterých se zapojuje řada organizací; byl vyhlášen program „Healthy people 2020“, který má za úkol snížit riziko expozic v soláriích (v USA bylo od r. 2012 zrušeno 9 tisíc solárií).

*Dr. Bhatia (USA)* vyjmenoval nechirurgické přístupy k léčbě bazaliomu (BCC). Asi u 50 % bílých Australanů se do jejich 70 let vyvine BCC (incidence BCC za 10 let stoupla o 59 %). Při mnohočetných bazaliomech doporučuje Vismodegib, nověji také Sonidegib (200 mg/den, účinnost v 56 %). Také Itraconazol (200 mg 2x/den po 1 měsíc) inhibuje signální dráhu Hedgehog. Lze použít i biologikum Cemipitumab (blokuje PD). K lokální léčbě je možné použít 5-fluorouracil, imiquimod, ingenol mebutat, popř. PDT (s 73% účinností). Další místní léčba

zahrnuje dobesilát (2,5–5%), kyselinu betulinovou. Intralesionálně lze aplikovat 5-fluorouracil a metotrexát.

*Prof. Lim (USA)* charakterizoval vliv solárií na vznik kožních nádorů – přitom se ukazuje, že novější modely nejsou bezpečnější než staré. Solária způsobují zejména spinaliomy (SCC), také melanom (to potvrzuje 31 studií), u BCC snad mají vliv na velmi časný nástup. Používání sunscreenů však podle některých studií (australské) snižuje výskyt SCC o 38 % a BCC o 25 %, také invazivní melanom. Sunscreeny navíc o 24 % snižují fotoaging. Lipozomy s fotolýzou mají význam na snížení aktinických keratóz po fototerapii i poškození u xeroderma pigmentosum.

*Prof. Eilley (USA)* podal návod, jak postupovat při léčbě aktinických keratóz (AK). Důležitá je prevence (zhruba 2/3 SCC a 1/3 BCC začíná jako AK), čím větší je počet AK, tím více se může vyvinout SCC, k příznakům zvratu patří bolest a folikulární extenze. Pro izolované bolestivé léze je vhodná cílená léčba, pro mnohočetné léze naopak plošná, necílená. Kryoterapie má zvyšující se efektivitu s prodloužením doby mrazení: nad 20 sekund má 83% účinnost. Pětiprocentní 5-fluorouracil má řadu nežádoucích účinků, proto navrhuje používat 4% – při zachované účinnosti nižší výskyt nežádoucích účinků (aplikovat po 21 dní v obličeji, 30–45 dní na těle). Úspěšnost imiquimodu je v korelaci s intenzitou erytému (při silném zarudnutí až z 80 % úspěšná). Ingenol mebutát se v obličeji (a také ve výstřihu) používá 0,015%, na těle 0,05%. PDT s 10% nano-emulzí ALA a červeným světlem dosáhne až 86,3% účinnosti. Cestou k lepší účinnosti může být sekvenční i kombinovaná léčba.

*Prof. Lebowohl (USA)* vyhodnotil vliv léčby psoriázy na výskyt kožních nádorů. Prostá fototerapie ve sledovaných souborech nevedla k nárůstu SCC ani melanomu. Imunosupresiva (včetně cyklosporinu) však ano. Podávání biologik vedlo k vzestupu nádorů, ne však statisticky významnému.

*Prof. Rigel (USA)* uvedl, že primární prevence má rozhodující dopad na incidenci (která většinou není zjevná), kdežto sekundární prevence hlavně na mortalitu. Položil si otázku, zda sunscreen s vyšším SPF je užitečnější – většinou ano, protože při aplikaci menšího množství (jak je v praxi obvyklé) u silnějšího SPF zůstává vyšší ochrana. Dermatolog je ten, kdo stanoví diagnózu a také by měl optimalizovat prevenci. Důležitá je legislativa.

*Dr. Curiel-Lewandowski (USA)* se zamýšlel, zda sériové použití zobrazovacích metod má preventivní význam: včasná detekce usnadňuje léčbu a prodlužuje přežití. U melanomu používá CT a UZ, významné je i palpování (uzlin). Nemocní s melanomem by měli být dispenzarizo-

vání v intervalech podle stadia: IA-IIA po 6–12 měsících, IIB/C po 3–6 měsících, III. stadium po 3 měsících a IV. stadium individuálně. „Total body imaging“ je významná také při atypickém vývoji névů (např. po sorafenibu).

*Dr. Sweetterová (USA)* uvedla kožní nežádoucí reakce po biologikách používaných v léčbě melanomu. Je dobré kombinovat blokátory BRAF/MEK (např. Dobrafenib + Trametinib; Vemurafenib + Cobimetinib) – jednak se předchází rezistenci, také se snižuje výskyt nežádoucích účinků. Blokátory BRAF vyvolávají tvorbu hyperkeratotických lézí, AK a erupčních SCC. Zvyšují citlivost na UVA (vhodné širokospektré sunscreens) a vznik radiační dermatitidy. Blokátory MEK vyvolávají podobné reakce jako EGFR – akneiformní papulopustulózní erupce. Imunoterapie Ipilimumabem vyvolá ve 24 % morbiliformní exantém, ve 30 % pruritus, často také vitiligo podobné hypopigmentace. Inhibitory PD-1 (Pembrolizumab, Nivolumab) vyprovokují vitiligo, nespecifické vyrážky, ale občas i lichenoidní mukositu a dermatitidu (dobře odpovídající na lokální steroidy i v okluzi).

*Doc. Desai (USA)* probral kožní rakovinu na barevné kůži. U bělochů činí 20–35 % rakovin, u Asiatů 2–5 % (také poplatných UV záření), u černochů jen 1–2 % (přičemž pouze BCC jako druhý nejčastější typ rakoviny u černých je v korelaci s UV expozicí). SCC je druh nejčastější kožní rakoviny u Číňanů a Japonců. U bělochů je nejčastěji na slunci exponovaných místech, v 1–5 % metastazuje. CTCL (mycosis fungoides) je u bílých nejčastějším kožním lymfomem. Melanom tvoří u černochů 1–8 % kožních rakovin (převažuje akrálně lentiginózní a slizniční typ), zatímco u bílých SSM a nodulární melanom je na bílé kůži 16krát častější, u Asiatů 10–15 %.

*Doc. High (USA)* promluvil o genetických vyšetřovacích metodách, protože u melanomu je popsáno více než 6 000 mutací. Používají se 3 testy – CGH (comparative genomic hybridization), FISH (fluorescein in situ hybridization – ten je rychlejší a levnější, má jen 60% senzitivitu a specificitu) a GEP (23 gene expression profilig, který může mít až 90% senzitivitu a 91% specificitu). Modifikace GEPu, Derm Tech<sup>TM</sup>, využívá k odběru techniku „tape stripping“, a doporučuje se jím začínat: má také prognostickou hodnotu srovnatelnou s biopsií sentinelové uzliny.

## CO JE NOVÉHO

*Prof. Tomecki (USA)* zmínil některé virové choroby. Na AIDS zemřelo 35 mil. lidí, nakažených je asi 76 mil. (v USA 1,2 mil, zejména mladí). Každým rokem se asi 2 mil. nakazí a 2 mil. zemře (z nich 15 % na TBC). K příznakům HIV patří zejména virový enantém, atopická/seborrhoická dermatitida, eozinofilní folikulitida. Známé je 30 léků, doporučuje se kombinace 3 různých skupin (blokace reverzní transkriptázy, proteázy a fúze). K nejčastěji předepisovaným lékům patří Truvada, raltegravir, dokážou snížit riziko o 90 %. Smutné je také to, že 40 % nakažených jsou děti. Spalničky mají inkubační dobu 10 až 12 dní s průběhem 7–10 dní (horečka, průjem, anorexie, kašel, enantém), léčba je jen podpůrná. V USA incidence meziročně kolísá, celosvětově se 90 % onemocnění vysky-

tuje v Evropě (v 6 zemích). Cílem je dosáhnout 90% proočkovanosti. Do trojice podobných nemocí přenášených komáry patří horečka dengue způsobená 4 sérotypy RNA flaviviru. Lze se nakazit v tropických a subtropických oblastech, zejména v období dešťů. Inkubační doba 4–10 dní, většinou (60–80 %) proběhne asymptomaticky. Lze detekovat IgM protilátky. Další nemocí je chikungunya (3 sérotypy RNA a viru), inkubace 7 dní. Příznaky podobné jako dengue (horečka, hemoragie, vyrážka a zejména artritida). Primoinfekce působí protektivně (na rozdíl od dengue), bývá nízká mortalita, lze prokázat protilátky IgM a IgG. ZIKA (flavivirus) je znám již 70 let, proběhlo již několik epidemií (v Mikronézii 2007, v Americe 2015). Inkubační doba je 3–8 dní, pak nastupují bolesti kloubů, nevysoká horečka, morbiliformní exantém (v 90 %). Lze přenést i jako STI, hrozí poškození plodu (mikrocefalie). Prokazují se protilátky IgM, IgG, také PCR, úmrtí není popsáno. Filoviry způsobují horečku ebola a marburg, t. č. se úspěšně vyvíjí vakcína (v Číně).

*Doc. Desai (USA)* řešil problémy barevné kůže. Melazmata léčí kyselinou tranexamovou (fibrinolytická látka, která inhibuje aktivaci plasminogenu a snižuje prostaglandiny), kterou však nesmí těhotné/kojící, kuřáci a osoby s antikoagulační léčbou. Lokální aplikace snižuje pigmentace cestou snížení PGE<sub>2</sub>. Aktivní vitiligo je potřeba stabilizovat, systémově se podávají minipulzy steroidů p. o. (Dexamethason 4 mg/den vždy po 2 následující dny v týdnu). Antioxidační účinky má směs  $\alpha$ -lipoické kyseliny + vitamínu E + C i v kombinaci s UVB 311 nm. V kombinaci s UVB 311 nm se také podává extrakt z polypodium leucotomus (250 mg). JAK inhibitor tofacitinib může zlepšit vitiligo. Rozlišuje také nové subtypy vitiliga – hypochromní (v seborrhoické oblasti, pigmentace je vybledlá, ale ještě přítomná) a trichromní (kde je přechod od plné pigmentace do chybění pigmentu). Psoriáza může vytvářet pozánětlivé hyperpigmentace i leukodermata, drobná ložiska zůstávají po folikulární psoriáze. „Pouturi“ je pojmenování nešupících se pigmentací v podpažích, které může být způsobeno lichen planus, subakutním erytematodem, eventuálně jinými příčinami.

*Doc. Ratnerová (USA)* se věnovala kosmetickým přípravkům. Vždy se řídí podle toho, co si přeje zákazník. Hlavním trendem je rejuvenace, kterou začínají vyžadovat i muži a s procedurami se začíná ve stále nižším věku. Péče se nesoustředí pouze na obličej, kontroluje se laxicita i jinde po těle (na pažích, břiše, korigují se vrásky v dekoltu). Obrovským hitem je fotorejuvenace vaginální – prodej laserů s aplikátorem stoupá meziročně o 26 %! Botulotoxin se začal aplikovat na přední část krku ke korekci vrásek, objevily se nové přípravky (daxibotulinum toxin A, korejské botoxy). Výplně se nyní dávají nejen do rtů, ale také do brady, do spánků, do hlubokých vrásek i na hřbety rukou. K novinkám patří kožní boostery – mikrodroplety kyseliny hyaluronové s intradermální aplikací, Ellanese – mikrosféry s polykarbolaktonem. Je také spousta nových přístrojů: frakční lasery, 1064 nm diodové lasery, přístroje na kryolipolýzu, radiofrekvenci i laserovou epilaci. Nové jehly na „skin tightening“.

absorbovatelné stehy z „polylactic – co glycolic acid“, polydioxanu, podobně stehy pro lifting obohacující estetickou chirurgii. Na celulitidu jsou vyvinuty laserové i radiofrekvenční přístroje, ředěné fillery a minimálně invazivní needling. Trendem do budoucna jsou kombinace: fillery + toxiny + sutury.

*Prof. Eichenfield (San Diego)* představil novinky v atopickém ekzému (AD). V lokální aplikaci se začal používat inhibitor PDE4 – 2% crisaborol v masti (ve studii se aplikoval 2x/den po 28 dní s příznivou odpovědí u 50 % zkoušených). Účinkuje také na pruritus, délka léčby není omezená, pouze věkový limit nad 2 roky. Ve výzkumu jsou další inhibitory fosfodiesterázy. Z dalších novinek je to 2% tapinarof (blokátor receptoru pro arylhydrokarbonu), imoganin (syntetický analog indolicidinu), botanický extrakt HAT-1, v Japonsku probíhá slibný výzkum s lokálním multikinázovým (JAK 1, 2, 3) inhibitorem JTE-052 (pokles EASI o 57%), zkoumají se inhibitory prostaglandinů (ZPL-521). Studiemi prokázán je preventivní vliv na vznik AD emoliencí s aplikací již od narození kojenců v rizikových rodinách. Celkově podávaný Dupilumab (blokátor IL-4RA v dávce 300 mg za 2 týdny) prokázal příznivý efekt nejen na ekzém, ale také na rýmu a astma. Jsou v běhu dětské studie. Z dalších biologik a malých molekul se zkouší lebrizumab (anti IL-13), MOR-106 (anti IL-17C), baricitinib (inhib JAK), upadacitinib (inhib JAK1), ASN 002 (anti JAK/SUK). K ovlivnění kožního mikrobiomu se zkouší probiotika s obsahem *St. aureus* koaguláza negativním. Bylo také zjištěno, že dlouhodobé užívání antihistaminik ve vyšší dávce zvyšuje pravděpodobnost výskytu ADHD syndromu. Per os expozice arašídům v časném období (v 4.–6. měsíci) vede k toleranci, zatímco kožní kontakt vyvolá alergii. Na psoriázu u dětí je povolen Etanercept (od 4 let) a Ustekinumab (od 12 let). Ukazuje se, že riziko kardiovaskulárních komplikací stoupá o 1 % s každým rokem trvání psoriázy (bezpečnost se stále sleduje, doporučuje se zaznamenávat vývoj BMI, krevního tlaku, lipidogramu). Bezpečnost podávání metotrexátu lze zlepšit podáváním kyseliny listové 6–7 dní v týdnu. Při léčbě akné projevilo větší adherenci k léčbě 93 % léčených při preskripci než při zakoupení (36 %) OTC přípravků. Při zjištění mutace PIK3CA dochází k neproporčnímu růstu (mozaice), ale je také vysoké riziko rakoviny. Kožní defekty dystrofické epidermolysis bullosa lze léčit pomocí THUS (transgenic epidermal grafts) s použitím přenesených kmenových buněk.

*Dr. Elston (USA)* představil některé změny v histopatologii. I když u melanomu se ví, že počet mitóz má prognostický význam, zatím se v klasifikaci běžně neuvádí, pří-

tomnost metastáz se však zaznamenává. S rozvojem nové léčby melanomu se popisují také nové reakce – reaktivní panikulitida, která je signálem regrese nádoru. Používá se také BAP, což je silné barvení na p16 (jehož gen leží na 3p21) – má význam zejména pro diagnostiku uveálního melanomu a blue nevus like melanoma. Upřesnila se také cytologická kritéria pro melanomové buňky. Histologické změny chronické myeloidní leukémie mohou napodobovat indeterminovanou histiocytózu. Zaregistroval také určitý vzestup syfilis nálezů, hlavně u starých osob, které napodobují mykózu nebo psoriázu. V histologickém preparátu je často zamlžená epidermis a chybí plazmatické buňky. Je možná detekce spirochet stříbřením (33–70% záchyt) nebo PCR (70 % záchytu).

*Prof. Lebwohl (USA)* zmínil některé nové léčebné metody. U bradavic se může použít hypertermie, Zn sulfát nebo také vakcinace kandidovým antigenem [musí se aplikovat 3krát, účinnost 76,7%, avšak velmi drahé ve srovnání s kryoterapií (až 10krát), kde se dosahuje účinnosti 56%]. U kondylomat se pozitivně projeví efekt vakcíny Gardasil 9, riziko vzniku bradavic poklesne významně za 4 roky po vakcinaci. Studie z Rakouska dokládá, že mladí začínají s orálním sexem již v 16,4 letech a s vaginálním v průměru v 16,9 letech. Po orálním sexu narůstá riziko orofaryngeálního karcinomu, pití kávy snižuje riziko orofaryngeálních bradavic. Zostavax je živá vakcína proti zosteru – snižuje incidenci o 51,3 %, ale zejména o 66,5 % snižuje postherpetické neuralgie. Byla vyvinutá nová vakcína Shingrex. Blokátory JAK kináz mají nové použití v léčbě alopecia areata – tofacitinib (při zvýšení dávky z 5 na 10 mg), ruxolitinib, baricitinib. Tofacitinib byl úspěšně zkoušen i v léčbě psoriatické artritidy. V léčbě ložiskové psoriázy se uplatňuje řada nových biologik. Tildrakizumab (anti IL-23), Guselkumab (anti IL-23), Brodalumab (anti IL-17 receptor A; PASI 100 dosáhlo 44% léčených). Secukinumab (anti IL-17) dosáhl 5leté přetrvávání léčebného účinku, podobný je Ixekizumab (anti IL-17). U psoriatické artritidy prokázal účinnost Bimekizumab (anti IL-17A a F) a Risankizumab (anti IL-23A). U atopického ekzému na registraci dosáhl Dupilumab (anti IL-4Ra), lokálně se zkouší tofacitinib, baricitinib, adapacitinib.

## ZÁVĚR

Kongres AAD ani tentokrát nezklamal více než 18 000 účastníků z celého světa. Přehled aktuálních vědomostí prakticky ze všech zákoutí dermatologie doplnila možnost stažení některých prezentací do mobilu („handout“).

*Zpracoval doc. Ettlér.*