

12. SVĚTOVÝ KONGRES BIOLOGICKÉ PSYCHIATRIE

14.–18. 6. 2015, ATÉNY, ŘECKO

V době od 14. do 18. 6. 2015 probíhal v Aténách 12. světový kongres biologické psychiatrie.

Na kongresu byla řada českých psychiatrů, relativně málo však s aktivní účastí. Odborný program zahrnoval několik plenárních přednášek, řadu symposií, volných sdělení a posterovou sekci. V této zprávě jsem se soustředila na sdělení, která i pro klinicky orientovaného psychiatra byla nepochybným přínosem a námětem k zamýšlení. Mnoho prostoru bylo věnováno biomarkerům, což dokumentuje jejich aktuálnost, a představení velkých mezinárodních projektů zaměřených hlavně na genetiku a zobrazování mozku.

Jednu z prvních plenárních přednášek pronesl Mario Maj (DSM, ICD, RDC a budoucnost psychiatrické diagnostiky). Tato přednáška spočívala hlavně v kritice DSM 5 a upozornění na výhody ICD 10. Výhodu vidí např. v tom, že nepoužívá prahové hodnoty nebo čísla.

Symposium Identifikace prognostických biomarkerů u deprese: Kanadská síť pro integraci biomarkerů u deprese, předsedající Kennedy S, Hasler G.

1. Přednáška Trivedi M. Biomarkery a budoucí léčba deprese

Velká deprese je z hlediska klinického, a tedy i patofyziologického velmi heterogenní. Potenciálně užitečný přístup je soustředit se na slibné endofenotypy. Při snaze o personalizovanou medicínu využíváme genomiku, transkriptomiku, metabolomiku, rep. další „omiky“. Specifický vliv genů může být modifikován životními zkušenostmi nebo jinými epigenetickými faktory, proto je důležitý transkriptomický přístup. Metabolomika je komplexní analýza aktuálního stavu metabolismu. Reprezentuje soubor všech metabolitů, které jsou konečnými produkty procesů v buňkách, tkáních, orgánech nebo organismech. Metabolické biomarkery mohou být indikátory různých chorob či odpovědi na léčbu. Nejvíce ambiciózní snahou o identifikaci biomarkerů, které by řídily volbu léčby u velké deprese, je projekt EMBARC (Establishing Moderators and Biosignatures of Antidepressant Response for Clinical Care for Depression). Autorský tým vedený Trivedim realizoval 8týdenní placebem kontrolovanou randomizovanou studii u nemocných s časným a pozdním začátkem velké deprese. Pacienti, kteří nereagovali na první léčbu sertralinem, byli převedeni na bupropion a pacienti nereagující na placebo byli převedeni na sertralin. Potenciální sledované klinické moderátory léčby (v poslední době je snaha rozlišovat moderátory léčby, které korelují s výsledkem bez ohledu na typ léčby a prediktory léčby) zahrnovaly závažnost symptomatiky, anxi-

etu, anamnézu časného traumatu, chronicitu, osobnostní psychopatologii a depresivní podtypy (atypická deprese, melancholie). Potenciální biomarkery lékové odpovědi zahrnovaly strukturální a funkční MRI (magnetickou rezonanci), klidový stav konektivity a kortikální evokované potenciály. Nebyly zjištěny žádné biomarkery lékové odpovědi. Nicméně údaje zobrazovacích metod by mohly predikovat rozdílnou reakci na psychoterapii, farmakoterapii, resp. jejich kombinaci. Další možností je využití sofistikovaného kvantifikovaného EEG (Low-Resolution Brain Electromagnetic Tomography, LORETA). Tato metoda byla aplikována na 3 možné endofenotypy deprese – neuroticismus, snížení reakce na odměnu („blunted reward learning“) a kognitivní deficit. Neuroticismus byl spojen se zvýšenou klidovou gama aktivitou (36,5–44 Hz) v oblasti kortexu předního cingula a orbitofrontálního kortexu, další dva typy měly rozdílné aktivity v jednotlivých pásmech v rozdílných oblastech; největší rozdíly byly pozorovány v aktivitě gama. Nálezy ukazují na rozdílné dysfunkční neurální okruhy u uvedených fenotypů. Nepochybně by nadále měly být studovány klinické proměnné, data získaná zobrazováním mozku, fyziologické proměnné, behaviorální fenotypy a krevní markery. Cílem je identifikace individuální lékové odpovědi. Budoucnost v léčbě antidepressivy bude založena na biomarkerech a genotypizaci. Dle zjednodušené představy první krok bude stanovení genotypu, dále stanovení biomarkeru a posléze volba léčby.

2. Přednáška Hasler G. Endofenotypy u velké deprese

Velká deprese je běžná, rekurentní psychická porucha, která postihuje miliony lidí na celém světě. Dědičnost u deprese je v průměru 37 %, avšak nebyl identifikován žádný zodpovědný gen. Problémy představuje heterogenita fenotypů, nutno vzít v úvahu, že heritabilita může být dána negenetickými faktory. Serotoninová a katecholaminová dysfunkce jsou stále v popředí zájmu. Neurotransmitterové depleční studie potvrdily u depresivních pacientů léčených SSRI (specifickými inhibitory zpětného vychytávání serotoninu) nebo NDRI (inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu) více či méně existenci responderů na serotoninergní nebo noadrenergní antidepressiva. Více to platí pro serotoninovou depleci. Dle PET (pozitronová emisní tomografie) deplece obou neurotransmiterů zvyšovala aktivitu v talamu; serotoninová deplece dále zvyšovala celkovou aktivitu, zatímco katecholaminová deplece vedla ke specifitějším změnám aktivity. V poslední době se zájem přesunul na GABA (kyselina gaba amino máselná) a glutamát. Prefrontální GABA je při stresu snížena a antidepressiva ji zvyšují. Dále bylo zjištěno snížení exprese GAD 67 (glutamate decarbo-

xylase, enzym zodpovědný za degradaci glutamátu) u deprese v neuronálních okruzích souvisejících se stresem. Byl pozorován velmi rychlý neuroprotektivní a antidepressivní efekt ketaminu, který účinkuje přes glutamatergní systém. Kumulují se důkazy podporující úlohu tohoto excitačního neurotransmitteru u deprese. Antagonisté NMDA (N-methyl-aspartate) metabotropního podtypu glutamátových receptorů a agonisté AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) podtypu glutamátových receptorů mají antidepressivní vlastnosti. Antagonisté NMDA receptorů mohou vést ke vzniku nových synapsí a zvrátit stresem navozené neuronální změny. V tomto kontextu již byla zkoušena řada látek s více či méně konzistentními výsledky (ketamin, memantin, amantadin, tianeptin, pioglitazon, riluzol, lamotrigin a řada další známých jenom pod zkratkami). Léky cílené na glutamatergní systém představují slibnou léčebnou strategii u deprese. Na významnou interakci genů a prostředí u psychických poruch ukazuje relativně pozdní propnutí choroby a fluktuace symptomů.

3. Přednáška Ramoz N. Farmakogenetika u léčených anti-depresivů

Je vyvíjena velká snaha o identifikaci genetických prediktorů lékové odpovědi na antidepressiva. Do studie zaměřené na genetické polymorfismy vybraných kandidátních genů a reakci na antidepressiva bylo zahrnuto 3 700 ambulantních pacientů léčených tianeptinem (moduluje glutamát). Z léčených bylo 38 % responderů, u 60 % se jednalo o první epizody, bylo zaznamenáno 14 % suicidálních pokusů. Bylo sledováno 9 glutamatergních kandidátních genů a 3 serotonergní geny. Bylo nalezeno signifikantní spojení se SNP (single nucleotide polymorphism) serotoninových receptorů typu 2A a transporteru serotoninu, ne s glutamatergními geny. Otázkou zůstává spojení účinku tianeptinu s HPA (hypotalamus – hypofýza – nadledviny) osou. Bylo např. zjištěno spojení mezi FKBP5 (gen kódující protein, který hraje roli v imunoregulaci) a velkou depresí, dále spojení odpovědi na tianeptin s genetickým polymorfismem receptorů typu 1 a 2 pro CRH (corticotrophin releasing hormon). Nadějný se zdá screening genů spojený s CRH/HPA osou.

4. Přednáška Kennedy S. CANBIND (Canadian Biomarker Integrated Network for Depression)

Některé studie poukazují na anhedonii jako kandidátní marker pro depresi. Anhedonie predikovala léčebný efekt ve studii STAR-D a GENDEP. Anhedonie a neuronální okruhy spojené s odměnou definují nemocné reagující na rTMS. Přednášející upozornil na možnost měření anhedonie pomocí Dimensional Anhedonia Rating Scale (DARS).

Symposium Biomarkery u psychických poruch, předsedající Riedere P, Thibault F.

1. Sdělení Falkai P. Biomarkery u schizofrenie

Molekulární a buněčná neurobiologie schizofrenie ukazuje, že schizofrenie je neurovývojová porucha. Potřebujeme biomarkery časně diagnostiky a predikce dalšího (středně dlouhodobého) průběhu. Předmětem zájmu

jsou neurofyziologické markery, kognitivní, mozek zobrazující a genetické ukazatele, epigenetické, molekulární markery a markery zánětu a metabolismu. Markery vulnerability zahrnují geny spojené s kognicí. Geny související s prognózou zahrnují je možné identifikovat pomocí zobrazovacích metod včetně těch nejvíce sofistikovaných („MRI-based machine learning“ – strojové učení, oblast umělé inteligence zabývající se technikami, které umožňují počítačovému systému učit se). Byl zahájen projekt PRONIA (Evropou iniciovaný projekt Anglie, Německa, Itálie, Švýcarska, Finska a Austrálie) zaměřený na biomarkery predikce rozvoje psychózy. Zahrnuje dvě perspektivní oblasti, tj. genetiku a strukturální zobrazování mozku. Cílem je vyvinout komputerský nástroj predikující individuální riziko.

2. Sdělení Grunblatt E. Biomarkery u ADHD (attention deficit and hyperactivity disorder)

Predikce rozvoje ADHD pomocí MRI a fMRI je možná u 60–80 %; pokud zahrneme do strukturálního zobrazování i bílou hmotu mozkovou, mohou být výsledky lepší. Projekt ENIGMA (Enhancing Neuro Imaging Genetics through Meta-Analysis) spočívá v vytvoření konsorcia pro analýzu získaných dat týkajících se zobrazování mozku a genotypů z řady center z celého světa. DTI (diffusion tensor imaging) může souviset s genetickým polymorfismem genů kódujících integritu bílé hmoty mozkové a konektivitu. Celogenomové asociační studie (GWAS) vyžadují velké soubory, aby byla možná detekce a replikace signifikantních výsledků, což motivuje k mezinárodní spolupráci. Projekt zahrnuje také dvojčata a příbuzné (<http://enigma.loni.ucla.edu/ongoing/dti-working-group>).

3. Přednáška Saito T. Biomarkery u alkoholismu

Autor nejprve zmínil dělení na „state“ markery, které se týkají diagnózy, prognózy, dynamiky a lékové odpovědi, a „trait“ markery (tj. markery vulnerability), které musejí být validovány na rizikové populaci. State markery mohou objektivizovat mírný abúzus alkoholu. Jedná se např. o EtS (ethyl sulfát, přímý metabolit etanolu), jehož přítomnost poukazuje na nedávnou konzumaci alkoholu, podobně je tomu s EtG (ethyl glukuronid, přímý metabolit alkoholu). Jejich současné stanovení zvyšuje senzitivitu stanovení. Pro závažný abúzus svědčí hodnoty CDT (carbohydrate-deficient transferrin), MCV (objem červených krvinek), FAEEs (fatty acids ethyl esters), beta-HEX (β -hexosaminidase), vysoký FG (free glycerol). Pro chronický abúzus svědčí kombinace alterace jaterních enzymů a FAEEs. Dále lze dělit biomarkery alkoholu na nepřímé, kdy při těžkém abúzu alkoholu jsou k dispozici markery ukazující na toxický efekt alkoholu na orgánové systémy a jejich biochemismus. Tyto zahrnují patologické hodnoty AST (aspartát aminotransferáza), ALT (alanin-amino transferáza), GGT (gamma-glutamyl transpeptidáza), MCV, CDT. GGT, AST a MCV jsou nejčastěji užívanými nepřímými biomarkery. Jako screening závislosti na alkohol je užíván CDT, vyšší hodnoty jaterních enzymů a MCV. Konzumace alkoholu nad hranici 50–80 g/d v průběhu 2 až 3 týdnů zvyšuje sérovou koncentraci CDT. CDT rozlišuje těžké chronické alkoholiky od mírných sociálních pijáků. Kombinace GGT a CDT ve srovnání

s jejich samostatnými hodnotami má vyšší diagnostickou senzitivitu a specificitu a výrazněji koreluje s množstvím konzumovaného alkoholu. Tento přístup je ekonomický výhodný a snadno dostupný pro běžnou klinickou praxi. Přímé biomarkery zahrnují samotný alkohol a EtG, který se objevuje krátce po požití alkoholu a může být přítomen v moči až 5 dní po těžkém abúzu alkoholu. Stanovení alkoholu v krvi je užitečné, pokud se pacient jeví intoxikovaný, ale požití alkoholu popírá. Krátký vylučovací poločas alkoholu limituje jeho užití jako biomarkeru. Další přímé biomarkery zahrnují acetaldehyd, FAEE, EtS a PEth (fosfatidylethanol). FAEEs je možné identifikovat v plodové tekutině a také ve vlasech matky. Ethyl linoleát v mekoniu je užitečným biologickým markerem pro identifikaci dětí vystavených v děloze vysokým hladinám alkoholu.

4. Přednáška Schwartz M. Biomarkery u Alzheimerovy choroby

Ideální biomarker by měl být spojen se základní neuropatologií. Kombinace likvorologických údajů a mozek zobrazujících dat vykazuje 90% senzitivitu a specificitu. Za akceptovatelnou je považována hranice nad 85%. Hodnoty β -amyloidu (1–42), celkového tau a fosfo-tau v likvoru jsou akceptovanou metodou pro diagnostiku Alzheimerovy choroby s vysokou specificitou a senzitivitou. S Alzheimerovou chorobou související změny mozku se mohou vyskytovat dlouho před rozvojem kognitivního deficitu u jedinců s mírnou kognitivní poruchou. Současný model předpokládá, že u typické Alzheimerovy choroby s pozdním začátkem změny tau předchází změnám amyloidu, ale změny amyloidu nastávají rychle a jsou jako první detekovatelné. Byly sledovány čtyři biomarkery: depozita beta-amyloidu v mozku pomocí PET, hladiny beta-amyloidu, tau a fosforylovaného tau (tj. jeho toxičtější forma). U 14% dobrovolníků se rozvinula porucha paměti a ostatních kognitivních parametrů. Všechny 4 uvedené biomarkery signifikantně a stejně dobře predikovaly rozvoj choroby a jejich prediktivní hodnota se zvýšila přidatnými demografickými údaji (starší věk, mužské pohlaví, etnicita). Tyto nálezy potvrzují, že biomarkery mohou predikovat rozvoj onemocnění v časně, asymptomatické fázi Alzheimerovy choroby.

Symposium Terapeutické monitorování léku (TDM), farmakogenetické zobrazovací metody jako nástroj pro zlepšení farmakoterapie, předseda Hiemke C, Eap B.

1. Sdělení Eap B. Úloha farmakogenetiky pro zlepšení farmakoterapie

Psychofarmaka, používána u řady psychických a neurologických onemocnění, jsou spojena s možností vzniku závažných nežádoucích účinků, nutností monitorování a potenciálními interakcemi s ostatní medikací. Vzhledem k riziku nežádoucích účinků a nutnosti adherence byly již impementovány strategie chránící uživatele psychofarmak.

Bipolární porucha (BP) je častou závažnou poruchou s vysokou rekurencí. Lithium představuje základní léčbu, která snižuje riziko rekurence, suicidalitu a mortalitu. Avšak pouze 30% pacientů léčených lithiem dosáhne

kompletní remise. Zatím bylo identifikováno minimum markerů lékové odpovědi na lithium, které by byly rutinně použitelné. S reakcí na lithium je např. spojován genetický polymorfismus *GADLI* (glutamate decarboxylase-like protein1). Dále je známo, že fyziologické procesy všech organismů podléhají rytmickým oscilacím, včetně systémů, které hrají roli u BP. Jejich porucha může hrát zásadní roli. Lithium prodlužuje v animálním modelu cirkadiální periody a genetický polymorfismus genů souvisejících s cirkadiálními rytmy by mohl ovlivňovat lékovou odpověď na lithium u pacientů s BP. Porucha cirkadiálních rytmů je spojena s rizikem rozvoje BP.

Klozapin je velmi účinné antipsychotikum, ale jeho užití je spojeno s rizikem agranulocytózy/granulocytopenie. Tento závažný nežádoucí účinek se vyskytuje až u 1% léčených. Identifikace genetického rizika by mohla vést k bezpečnější a častější aplikaci klozapinu. V největší genetické studii zaměřené na tuto problematiku, zahrnující 163 případů, byla použita celogenomová genotypizace a sekvenování celého exomu. Dvě místa hlavního histokompatibilního komplexu byla nazávisle spojena s rozvojem agranulocytózy, z těchto HLA-DQH1 vykazoval 98% specificitu, ale nízkou senzitivitu. NNG (number needed to genotype) pro klozapinem indukovanou agranulocytózu je 358.

Karbamazepin může navodit Stevensův-Johnesův syndrom a některé další závažné kožní komplikace. Výskyt je spojen s lidským leukocytárním antigenem (HLAB 502). Podobný je výskyt závažných kožních komplikací při aplikaci lamotriginu. NNG je pro karbamazepin 407, cena je 100–200 eur. Pacient, který má příslušnou alelu HLA-B 1502, má 88% pravděpodobnost rozvoje Stevensova-Johnsonova syndromu. Stanovení je ekonomicky výhodné zvláště u populací, u kterých je výskyt HLA-B 1502 častý.

Prevalence obezity u psychiatrických pacientů je vysoká a pravděpodobně vede k metabolickým komplikacím a snižuje očekávanou délku života. Gen pro CREB (cAMP-responsive element binding protein) – regulovaný transkripční koaktivátor 1 (CRTC1) hraje roli v energetické rovnováze a obezitě v animálních modelech, úloha u lidské obezity zatím není známa. V současné době probíhá studie zaměřená na možnost predikce metabolického syndromu pomocí CRTC1 polymorfismu.

GWA analýza dnes stojí 100–200 USD a genotypizace se provádí jedenkrát za život, proto se tato metoda jeví vysoce atraktivní hlavně pro volbu léčby. Genotypizace cytochromu P450 má nízkou senzitivitu, lepší je zřejmě fenotypizace. Uvedené příklady a některé další perspektivní biomarkery zahrnující polymorfismy některých typů dopaminových a serotoninových receptorů a varianty lidského leukocytárního antigenu HLA, ukazují na možnost personalizovaného přístupu v psychiatrii.

2. Sdělení Hiemke C. Terapeutické monitorování léku (TDM) pro zlepšení farmakoterapie

TDM není zatím akceptováno farmaceutickým průmyslem. V tomto kontextu bych chtěla velmi ocenit aktivitu českého zastoupení firmy i Janssen Cillag, která v rámci interního grantu financuje zhodnocení významu TDM pro stanovení adherence s dalšími důsledky pro jednání s pojišťovnami ohledně uvolnění preskripce dlouhodobě účinkujících injekčních antipsychotik (poznámka autorky

zprávy). TDM je relativně nová metoda, která může u vybraných pacientů velmi pomoci v rozhodování o dalším léčebném postupu. Je jedním z nástrojů individualizované léčby. Největším přínosem je potvrzení/vyloučení farmakorezistence a nonadherence. TDM bylo definováno (již v r. 1997) jako kvantifikace plazmatické koncentrace léku za účelem optimalizace dávky léku. Indikace TDM zahrnují dnes hlavně standardní stanovení hladin lithia, karbamazepinu a valproátu, eventuálně tricyklických antidepresiv. TDM nepochybně urychluje optimalizaci dávky, jak ukazují např. studie s citalopramem (Sharms et al., 2005, Haji OE et al., 2013). Hladiny výborně korespondují s PET studiemi, zaměřenými na stanovení receptorové okupance. Přednášející poukázal také na možnost určit, zda koncentrace odpovídá očekávané koncentraci dle aplikované dávky (www.AGNP.de). Dnes je TDM považováno za praktickou aplikaci farmakokinetických a farmakodynamických principů, jež slouží k optimalizaci farmakoterapie u individuálního pacienta. Kromě jiného TDM výrazně snižuje nebezpečí předávkování i poddávkování, a tím může ve svém důsledku snižovat náklady na léčbu.

3. Sdělení Grunder G. Zobrazovací metody mozku v psychiatrii

Stanovení okupance (obsazenosti) dopaminových receptorů typu 2 (D₂) pomocí PET není běžně dostupné.

Avšak nedávná analýza zabývající se přesností predikce okupance D₂ pomocí plazmatických hladin antipsychotik u pacientů se schizofrenií (23 studií, 281 subjektů) ukázala, že D₂ okupance antipsychotiky může být hodnocena s vysokou přesností pomocí jejich plazmatických hladin. Zatím není konsensus ohledně této problematiky mezi evropskými a americkými neurovědci. Přednášející uvedl nová data s plazmatickými hladinami aripiprazolu, která lépe predikovala adekvátní dávku než PET (Uchida H. et al., 2011). Predikce okupance dopaminových receptorů typu D₂ na základě plazmatických hladin antipsychotik je velmi dobrá u haloperidolu, olanzapinu, risperidonu a ziprasidonu (ne však klozapinu). Optimální okupance koresponduje s rozmezím optimálních terapeutických hladin udávaných inovovanými guideliny TDM (2011). EMA (European Medicine Agency) guideliny pro vývoj nových antipsychotik již TDM zahrnují. Také okupance serotoninového transportéru paroxetinem korespondovala se plazmatickými hladinami paroxetinu, máme k dispozici i údaje s novými léky, např. s lurasidonem, a vertioxetinem

V sekci volných sdělení na téma Farmakogenetika, předsedající Serretti A., bylo předneseno sdělení Ceskova E a Mayerova M na téma Nutnost zlepšit současnou farmakoterapii před vývojem nových psychofarmak.

Zpracovala prof. MUDr. Eva Češková, CSc.

referáty z literatury

Hillman AD, Witentko CJ, Sultan SM et al. Serotonin syndrome caused by fentanyl and methadone in a burn injury

(Serotoninový syndrom způsobený fentanylem a methadonem u popáleniny)
Pharmacotherapy 2015; 35 (1): 112–117

Serotoninový syndrom lze rozpoznat podle změněného duševního stavu, nervově-svalové hyperaktivity a vegetativní lability. Je způsobený nadměrnou stimulací serotoninu v centrálním nervovém systému a na periférii. Serotoninový syndrom může být vyvolán přidáním nebo zvýšením počtu serotonergních látek, jako jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu, tricyklická antidepresiva a inhibitory monoaminoxidázy, i jiné látky se serotonergními vlastnostmi. Některá narkotika, včetně fentanylu a methadonu, tyto vlastnosti mají a mohou být spojena s vývojem serotoninového syndromu, když jsou použita společně s jinými látkami. Nyní nejsou k dispozici kazuistiky narkotik jako jediné látky vyvolávající serotoninový syndrom. Tato kazuistika amerických autorů z University of North Carolina Hospitals

and Clinics v Chapel Hill poskytuje stručný přehled o serotoninovém syndromu, zvláště s ohledem na případy zahrnující podání narkotik, jako jsou fentanyl a methadon. Popsaná kazuistika je první kazuistikou spojenou s fentanylem a methadonem bez společného podání s jinými serotonergními látkami. Je prodiskutována možná léková interakce s vorikonazolem. Toto vše zvyšuje povědomí o užívání více serotonergních narkotik a o možné precipitaci serotoninového syndromu.

Mohapatra S, Sahoo MR, Rath N Disulfiram-induced neuropathy: a case report

(Neuropatie způsobená disulfiramem – kazuistika)
Gen Hosp Psychiatri 2015; 37 (1): 97e5–e6

Disulfiram je velmi používán pro averzivní léčbu alkoholismu. Neuropatie je jedním z nejzávažnějších vedlejších účinků léčby disulfiramem. Indičtí autoři referují o případu mladého muže, u kterého se vyvinula neuropatie následně po podávání disulfiramu, se skutečně úplným uzdravením během 2 měsíců.

MUDr. Jaroslav Veselý