

kongresy, konference, kurzy

ZPRÁVA O WORKSHOPU ECNP (EUROPEAN COLLEGE OF NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY): OD BIOMARKERŮ KE KLINICKÝM TESTŮM V PSYCHIATRII (NICE, 15.–16. 3. 2015)

Celý workshop byl v komorním provedení, byl iniciován S. Kapurem, který je předsedou komise pro biomarkery ECNP.

Úvodní přednáška T. Insela (USA) měla provokativní název „Biomarkery v psychiatrii – jsme o krok blíže ke svatému grálu?“

Biomarker je charakteristika, která je objektivně měřitelná a stanovuje jak normální, tak patologické procesy nebo reaktivitu na léčbu. K hlavním důvodům, proč máme tak málo biomarkerů (pokud vůbec) v psychiatrii, řadí současnou klasifikaci psychických poruch a metodologické problémy. Biomarkerů lze využít v různých fázích nemoci, tj. od časně detekce až po monitorování výsledků (prognózy) nemocni. Uvádí příklad různých markerů. Prediktivní – predikují riziko rozvoje onemocnění (např. výsledky magnetické rezonance, MRI u rizikových dětí vzhledem k rozvoji psychózy), diagnostické – identifikace skupin psychických poruch (bipolární porucha vs. schizofrenie), zástupné („surrogate“), (dle rozpoznávání emočních výrazů obličejů lze predikovat klinickou odpověď na antidepressiva), biomarkery predikující terapeutickou odpověď (aplikace zobrazovacích metod pomůže ve výběru nejlepší léčebné strategie – kognitivně-behaviorální terapie vs. escitalopram). Svatý grál („the holly grail“) prezentuje přechod od biomarkerů k biologickému podpisu („biosignature“).

V diskusi padla řada otázek, které je nutno zodpovědět: Jak odpoutat biomarkery od klasifikátorů onemocnění? Jaké jsou kritické body pro dostačující specifitu a senzitivitu? Co financování biomarkerů?

Panel Výzvy a potenciál markerů v psychiatrii, předseda C. Arango (Španělsko)

R. Perlis (USA) se zaměřil na vědecké výzvy, zdůraznil, že jsme dostali do rukou nové nástroje (možnost genotypizace), které se učíme využívat. Rozdíly v reakci na léčbu jsou spojeny s genetickou variabilitou. U 140 léků, z toho více než 10 psychofarmak, hlavně antidepressiv, jsou v příbalovém letáčku uvedeny informace z provedených genetických testů. Většina se vztahuje k funkční variabilitě genů enzymového systému cytochromů P 450, které jsou relevantní v metabolismu řady antidepressiv. Údaje se týkají bezpečnosti nebo dávkování. Všechny jsou odvozeny z post-hoc analýz a malých studií.

P. Wicks, neuropsycholog z Anglie, se soustředil na patientské perspektivy. Propagoval využití nových technologií – např. chytrých telefonů („smartphones“) pro zlepšení péče o psychické zdraví. Jejich pomocí lze sbírat data a informace od pacientů. Poskytovatelé mohou použít tato data a poskytnout pomoc správným lidem ve správný čas, což může vést k dobře načasované, efektivní a atraktivní léčbě. Dále propagoval společnost „PatientsLikeMe“. Snahou je angažovat pacienty do medicínského pokroku. Jde o vývoj vhodných senzorů, elektronických chorobopisů, aplikací zobrazovacích metod, CAD 3 D („computer-assisted design“ 3D). Zdůrazňoval, že monitorování psychického zdraví je proveditelné přes telefon. Angažuje se ve společnost nazvané ginger.io, tj. společnosti na využití chytrých telefonů v této oblasti. V centru pozornosti je jedinec s chronickým problémem, který hledá účinnější spojení s poskytovatelem a lepší péči. Analýza ukázala, že data poskytovaná pomocí uvedených technologií mohou predikovat zhoršení příznaků.

Přes veškerá pozitiva obecně tyto trendy vedou k možnosti zneužití osobních dat a ztrátě autonomie. V ČR v oblasti psychiatrie se těmto trendům asi nejvíce blíží ITARE-PS (Information Technology Aided Relapse Prevention). Názory na využití uvedené použití pokročilých technolo-

gií se různí, pro řadu psychiatrů i psychicky nemocných je problematické (pozn. autorky).

K. Broich (Německo) hovořil o regulačním rámci. Zaměřil se na nutné kroky, které je nutné udělat od identifikace biomarkerů k diagnostickému a prognostickému nástroji. Je tendence, aby kvalifikační procedury probíhaly paralelně jak u FDA (Food and Drug Administration), tak u EMA (European Medicines Agency). Jako příklad uvedl Alzheimerovu chorobu. Zdůraznil, že s regulačními aktivitami by se mělo začít v časných stádiích.

Panel: V čem jsme uspěli a jak dále, předsedající P. Svenningsson a G. Knudsen

První přednáška se zabývala MRI u SM („sclerosis multiplex“, roztroušená skleróza; M. Filippi, Itálie). Kortikální léze u SM jsou identifikovatelné před klinickou manifestací. Dále se nabízí otázka, zda je jejich výskyt vhodné použít v klinických studiích pro validizaci diagnózy. Je známo, že úspěšné léky pro SM ovlivňují léze bílé hmoty – představuje tedy MRI ideální marker? Jsou citlivé na dynamiku onemocnění (signif. korelace) a relevantní pro predikci. Pomocí MRI lze měřit kromě lézí bílé hmoty mozkové postižení šedé hmoty mozkové v určitých oblastech CNS.

Pro psychiatrii byla velmi zajímavá přednáška H. Zetterberga o biomarkerech u Alzheimerovy choroby. Biomarkery jsou optimálně zjišťované v likvoru (je na polovině cesty mezi mozkem a krví, blízkost k místu koncentrace amyloidu a stupeň proteolytické degradace). Jedná se o amyloid beta 42, T-tau a P-tau. Senzitivita dosahuje 85–90%. Jsou známy kritické hodnoty pro přechod mírné kognitivní poruchy do Alzheimerovy choroby. V sou-

časnosti je stanovení biomarkerů v likvoru dostupné jako plně automatizovaná klinická analýza. Vyrábějí ji dvě společnosti. K novým biomarkerům patří neurogranin (malý rozpustný protein, který hraje roli v degeneraci synapsí), koreluje se snížením kognitivních funkcí.

P. Poli hovořil o predikci konverze do psychózy. Spojení zobrazovacích metod s hodnocením kognice může zvýšit prediktivní hodnotu až na 30% (ve srovnání s 10–15% konverze z prediabetu na diabetes v průběhu 1 roku). Dále zdůraznil, že přechod do psychózy, pokud nastane, je rychlý (na základě metaanalýz) a přechod je převážně do schizofrenie. Nezbytná je mezinárodní spolupráce a replikace výsledků. Zmínil se také o CAARMS („Comprehensive Assessment of At Risk Mental State“, comprehensivní stanovení rizikových psychických stavů, Yung AR et al., 2005). Umožňuje monitorování podprahových psychotických příznaků, které se mohou rozvinout do psychotického stavu. Byla prokázána jeho diskriminační a prediktivní validita. Slibné biomarkery pro blízkou budoucnost představuje PET (pozitronová emisní tomografie), EEG (elektroencefalografické vyšetření), genetika, zvládnání stresu, reaktivita, strojové učení („machine learning“), MRI. Individuální predikce je kontroverzní, senzitivita se pohybuje kolem 75% a specifita kolem 85% dle nejnovějších údajů. Jedná se o kombinaci premorbidního fungování a alterace evokovaných potenciálů, konkrétně vlny P 300 po zvukovém stimulu (Turetsky BI et al., 2015). Pravděpodobnost úspěchu se zvyšuje s počtem použitých markerů.

Panel: Biologické markery/testy na cestě k validizaci a implementaci, předseda E. Vieta (Španělsko)

A. Altar informoval o společnosti AssureRx, zaměřené na personalizovanou medicínu, a představil její produkt GeneSightPsychotropic. Více než v polovině provedených studií (29/54) bylo zjištěno spojení reakce na antidepressiva typu SSRI (specifické inhibitory zpětného vychytávání serotoninu) s genetickým polymorfismem serotoninového transportéru a spojení s polymorfismem genů metabolizujících enzymů, hlavně CYP 2D6, méně s CYP 3A4,5. Přímé využití těchto znalostí je zatím v počátcích. V léčbě deprese hrají roli farmakogenetické a farmakokinetické geny. Uvedený produkt kombinuje 2 farmakodynamické geny a 6 farmakokinetických genů. Z aplikace vyplývají doporučení. Byly již provedeny 3 prospektivní studie u farmakorezistentních depresí. Výsledky ukázaly, že aplikace testu predikovala prognózu, zvyšovala reakci na léčbu a vedla k ekonomickému profitu. Při aplikaci testu na velkém souboru nemocných (2 200 pacientů a 10 100 kontrol) vyčíslili autoři úsporu na jednoho léčeného na 1000 US dolarů měsíčně. Tyto pozitivní výsledky jsou reálné pouze za předpokladu compliance lékařů.

J. Espadaler (Španělsko) představil AB-Biotics, biotechnologickou společnost, která se soustředí na vývoj farmakogenetických testů, a její analytický test Neuropharmagen. Tento identifikuje nejbezpečnější a nejvhodnější léčbu na základě analýzy DNA pro jednotlivé skupiny onemocnění (schizofrenie, deprese). Není to test pro průměrného pacienta – u těchto se jedná o klinickou

inzerce



**Nemocnice Pardubického kraje, a.s.,
se sídlem Kyjevská 44, 532 03 Pardubice
pracoviště Svítavská nemocnice**

přijme

lékaře/lékařku na Psychiatrické oddělení

Požadavky na uchazeče:

- specializovaná způsobilost v psychiatrii vítána
- vhodné i pro absolventy

Nabízíme:

- **nadstandardní mzdové podmínky**
- práci v moderním prostředí **akreditovaného** zařízení
- podporu dalšího vzdělávání v oboru
- **podporu mobility** (i možnost získání služebního bytu)
- nástup dle dohody
- místo výkonu práce: Svítavy

Bližší informace:

primářka Psychiatrického oddělení MUDr. Zdeňka Kovářová
tel.: 461 569 341, e-mail: kovarova@nemsy.cz

rutinu, ale pro pacienty, u kterých byla léčba neúspěšná nebo u pacientů s polyterapií, na kterou nereagují. Autoři se zaměřili na praktické lékaře. Test může indikovat pouze lékař, který také jako jediný může změnit medikaci. Na základě provedené studie bylo zjištěno, že u pacientů, u kterých byla akceptována doporučení, 3krát méně nemocných nereagovalo na léčbu. Validizace testu byla provedena v rámci průřezové naturalistické retrospektivní studie u genotypizovaných pacientů nereagujících na léčbu. V současné době probíhá prospektivní studie u genotypizovaných pacientů s velkou depresí. K bariérám poskytování výše uvedených služeb patří cena, nutnost facilitátorů (financování státem, možnost redukce daní, placení pacientem, snadnější regulační proces, komplexní logistika). Perspektivní je multigenový přístup.

C. Reuterskiöld (Švédsko) představil projekt zabývající se behaviorální kvantifikovanou technologií („Quantified behavioral technology“, Obtech). Cílem je, aby se pacienti podíleli na tvorbě velkých databází, umožňujících srovnání s normou. Jedná se o aplikace technologie pro získání dat o jedinci včetně biometrických dat a údajů hodnotících tělesný a psychický stav pomocí vhodných senzorů, které má jedinec na sobě, a počítačové techniky. Záznamy je např. možné provádět před aplikací medikace a po ní. Za profit považují menší konzumaci zdravotnických služeb, možnost lepšího rozhodování o léčbě a také zlepšení dialogu lékař– pacient (pokud pak spolu vůbec promluví – pozn. autorky).

A. Reches (Izrael) hovořil o BNA („Brain Network Activity Mapping“), které využívá EEG. Zamýšlí se nad tím, proč má doposud EEG tak malý vliv v klinice. EEG považuje za technologickou výzvu, uvádí řadu aplikačních možností: ADHD („attention deficit and hyperactivity disorder“), kvantifikace pracovní paměti, predikce léko-

vé odpovědi. Jako dobrou volbu pro aplikaci uvedl mTBI („mild traumatic brain injury“, mírné traumatické poškození mozku). Doposud spoléháme na klinické hodnocení a hodnocení neurokognitivních testů. Dostupnost objektivnější metody je nezbytná již vzhledem k tomu, že přibývá např. sportovních úrazů dopravních nehod. Je vyžadována odpověď, kdy se může sportovec vrátit do plného tréninku nebo nemocný po životě do náročného pracovního procesu. Dnešní praktiky jsou nedostačující, aplikace EEG by mohla v tomto pomoci v klinickém rozhodování.

Panel: Biomarkery ve vývoji léků

H. Kolb (USA) považuje za slibné biomarkery v oblasti afektivních poruch, hlavně biomarkery suicidality. Roli hraje interakce genů a zevních faktorů. Analýza tří nezávislých souborů dat získaných ze studia mozku post mortem objevila zvýšenou metylaci genu SKA2 s možností identifikaci u pacientů na periférii (Quintivano J, 2014).

B. Sogaardová (Dánsko, Lundbeck – založen 1015, letos tedy 100 let trvání) označila biomarkery za dosažitelné ovoce. Musíme mít odvahu začít a pohlížet na biomarker jako na přídatnou hodnotu ke klinickému vyšetření, dát je do učebnic. Biomarkery nás naučí vědět více o pacientech a jejich chorobě. Jako příklad uvedla HbA1C (glykovaný hemoglobin, poskytuje nepřímou informaci o průměrné hladině cukru v krvi v období 4–6 týdnů) pro posouzení dlouhodobé kompenzace cukrovky. Trvalo to více než 60 let, než začal být uznáván jako biomarker diabetu. Je nutné identifikovat biomarkery, které nás zajímají ve specifické indikaci, a vybrat z nich ty, které jsou dostupné.

Z ČR se také zúčastnila prof. Šulcová (CEITEC).

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.

dopisy čtenářů

ŠIKANÁ (A PROČ NE ŠIKANOVÁNÍ)?

Jsem čechoamerický psychiatr a autor této, jak se brzy ukáže, dosti neukázněné čtenářské připomínky. Již asi půl století se zabývám lingvistickou stránkou českého psychiatrického vyjadřování (viz seznam citací na konci tohoto sdělení). Chtěl bych sobě, ale i čtenářské obci dokázat, že není pravda, o čemž sám pochybuji, že nelze adekvátně přeložit, či alespoň připodobnit některé v angloamerické psychiatrické terminologii užívané výrazy do češtiny.

Hned zde podotýkám, že se mi tuto otázku vyřešit zřejmě nepodařilo, ač bych tak rád učinil, a vím, že před ní stojí i profesori, psychiatři, ovládající češtinu, které nebudu jmenovat. V čísle 6/2014 časopisu Česká a slovenská psychiatrie se objevil obsahově velmi přínosný souborný článek z pera autorů Anety Sandoval a spolupracovníků z Olomoucké psychiatrické kliniky, jehož dlouhý název začíná „Šikana v dětství ...“. Na důkaz významnosti, pravdivosti a oprávněnosti