

Report on the 9th ECNP School of Neuropsychopharmacology, 25–30 June 2017, Oxford

Sprawozdanie z IX Szkoły Neuropsychofarmakologii ECNP, 25–30 czerwca 2017, Oxford

Paweł Gosek¹, Michał Jarkiewicz²



Received 22.12.2017
Accepted 23.01.2018

AFFILIATIONS / AFILIACJE

- 1 Klinika Psychiatrii Sądowej, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie
- 2 III Klinika Psychiatryczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Paweł Gosek
Klinika Psychiatrii Sądowej, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie
ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa, Poland
email: pgosek@ipin.edu.pl

ABSTRACT

The article presents the report of the 9th ECNP School of Neuropsychopharmacology held on 25–30 June, Oxford. The authors discuss the structure and content of the course and also summarize a number of topics discussed during the course, concerning the various aspects of etiopathogenesis, clinical imaging and pharmacotherapy of mental disorders.

STRESZCZENIE

Artykuł stanowi sprawozdanie z IX Szkoły Neuropsychofarmakologii ECNP, która odbyła się w dniach od 25 do 30 czerwca 2017 roku w Oxfordzie. Przybliżono strukturę kursu oraz zakres merytoryczny. Autorzy starali się streścić poruszane w czasie zajęć zagadnienia dotyczące różnych aspektów etiopatogenezy, obrazu klinicznego oraz farmakoterapii chorób i zaburzeń psychicznych.

On 25–30 June 2017 we had the pleasure to participate in the 9th edition of the training course devoted to psychopharmacology, organized by the European College of Neuropsychopharmacology, ECNP, www.ecnp.eu. The College itself, founded in 1987, comprises approximately 5000 members who represent various disciplines of knowledge, from basic research through research and development to the clinical application of the achievements of neuropsychopharmacology.

The college organises scientific congresses which are held annually. This year's event will take place in

Barcelona on 6–9 October. It is also a publisher of the *European Neuropsychopharmacology* journal. Over 500 young researchers and clinicians have already taken advantage of the training programmes organized by the college. It is important to emphasize that it is not necessary to be a member of ECNP to be able to participate in the courses on psychopharmacology, the next one of which takes place in Oxford on 24–29 June or pediatric and adolescent psychopharmacology organized on 8–13 April in Venice. The college is also the organizer of annually held workshops, during which young scientists

have an opportunity to exchange their knowledge and experiences. Workshops on the methodology of scientific research are also available.

Based on a qualifying procedure, 54 psychiatrists and scientists working in the area of psychopharmacology have been invited to participate in this year's training. Professor Guy Goodwin, the Chairman of ECNP in 2013–2016 was in charge of the course programme, organization and of ensuring that its overall atmosphere was pleasant and cordial. Similarly to the previous year, the participants were asked to present the results of their research in a poster session format, organized during one of the initial course days. Each poster was then discussed by prof. Goodwin and other course participants.

The course structure has remained the same as in the previous years. Although different from one year to another, the programme always consists of lectures and seminars, which means that any doubts about the presented topics can be clarified directly with the authors of the presentations who are top specialists in their areas of knowledge. The latest course was organized in St. Catherine's College. ECNP provides the accommodation.

This paper presents the summary of the course content, but it cannot be stressed enough that this was a unique opportunity to share knowledge and experiences with other participants. To us it was an opportunity to get to know other mental care systems which often differ from the treatment procedures practiced in Poland as well as clinical customs and practice applied elsewhere. The less formal evening talks on the topics presented during the course and also various social occasions were an opportunity to establish new contacts.

Sunday, 25 June 2017

The first meeting took place on Sunday afternoon. After a few words of introduction, the participants talked of their scientific and professional interests. Only one lecture was held afterwards, during which prof. Goodwin introduced the audience to the neurobiological foundations of mental illness, surveying the history of the achievements of modern psychiatry and the classification systems of mental diseases. Prof. Goodwin discussed the history of psychopharmacotherapy and the significance of genetic aspects in the understanding of mental illness and disorders. He also presented some examples to illustrate the relevance of environmental and biological factors in the etiopathogenesis of mental illness. The day ended with the welcoming dinner in the monumental interiors of St. Catherine College.

Monday, 26 June 2017

The day began with the lecture by Prof. Joseph Zohar of the Israeli Sheba Medical Center promoting the concept of changing the names of medication used in psychiatry.

The concept of Neuroscience based Nomenclature (<http://nbnomenclature.org>) which has been promoted by ECNP for some time, assumes the use of drug names based on their biological activity, including, among others, grip points, type of neurotransmitter (dopamine, serotonin, noradrenaline, etc.), the nature of receptor activity (agonist, antagonist, partial agonist, modulator, etc.). Prof Zohar voiced the questions that many patients ask every day, such as “why do you treat my depression with an antipsychotic?” or “why do you want to prescribe an antidepressant if I suffer from anxiety disorder?” In our opinion a gradual change in the naming, and perhaps even more importantly, a change in our way of thinking, would allow for treating our patients in a more understandable way, but perhaps also in a way which is better adapted to the contemporary understanding of etiopathogenesis of psychiatric diseases, and also more effective. Professor Zohar gave examples of the naming based on the mechanism of action of the drugs used to treat hypertension. He pointed out that the current nomenclature does not fully reflect our state of knowledge, nor does it facilitate therapeutic decisions for practicing clinicians. It is worth emphasizing that the updated versions of NbN proposals are available both on the college website and in the form of mobile applications. Another lecture by Prof. Borwina Bandelowa of the University of Göttingen concerned the treatment of anxiety disorders, more specifically some aspects of their epidemiology. Prof. Bandelowa focused on the effectiveness of anti-anxiety drugs and the mechanism of their action. The lecture was followed by a workshop that gave us an opportunity to discuss with the lecturers the case studies of patients suffering from severe obsessive-compulsive disorder and generalized anxiety disorder, and also the treatment of anxiety disorders during pregnancy.

The next lecture, also by prof. Zohar, was devoted to the aspects of anxiety in the DSM 5 classification with emphasis on the etiopathogenesis of OCD disorders different from other anxiety disorders, with its further implications for patients' therapy and pharmacological treatment. While being sceptical about augmentation with antipsychotics, Professor Zohar said that he thought that high dosage of SSRI-type drugs should be recommended. The last presentation of the day by prof. Goodwin was about the organization of training and educational sessions, with a focus on the logistics of such meetings, about which prof. Goodwin was particularly knowledgeable. He also discussed the impact of pharmaceutical industry and companies on the development of neuropsychopharmacological research. He talked of the costs of the development and marketing of new drugs, which is currently estimated at approximately USD 900mln for each innovative particle introduced to treatment. In response to our questions prof. Goodwin said he was not too optimistic about the chances of introducing new innovative drugs to psychiatry in the coming years.

Tuesday, 27 June 2017

The day began with a lecture by prof. Celso Arango of the University Hospital in Madrid on the clinical pharmacology of antipsychotic drugs. Prof. Arango presented the state of knowledge on the dopaminergic and glutamatergic pathways in the CNS, the classification of receptors and the algorithms for the selection of antipsychotic drugs. He paid particular attention to the differences in the liver enzyme variants, particularly in cytototoxic 2D6, which may cause significant differences in drug levels in the blood. He also emphasized the importance of differentiating between primary and secondary negative symptoms observed in patients diagnosed with schizophrenia, and the impact of drugs on the patients' cognitive functioning. When discussing the most commonly used preparations, based on data from literature available and his own experience, prof. Arango focused on the most common adverse reactions to drugs. He also devoted a few minutes to the issue of long-acting drugs and discussed data from literature on the use of depot medication in preventing relapse in schizophrenia. The results of comparative studies of antipsychotics often yield inconsistent results. Prof. Arango quoted the results of head to head comparisons of 33 atypical antipsychotic drugs, with a conclusion that in about 90% of all cases the results were positive for the drug if its producer was the sponsor of the study (Heres *et al.* 2006). The last part of this lecture was devoted to the discussion of adverse effects of drugs. The next lecture of the day was held by prof. Wiepke Cahn of the Utrecht University Hospital and it was devoted to the etiology, comorbidity and the concept of *staging* (as previously discussed in *Psychiatria Polska*, Wójciak *et al.* 2016) – the stages of disorders of the spectrum of schizophrenia. Prof. Cahn discussed the relationship between genetic and environmental factors and endophenotypes of schizophrenia. He gave particular attention to the risk of schizophrenia spectrum disorders increasing by over 2% in people who used cannabinoids, the significance of genetic factors, environmental factors such as past infectious diseases, prenatal complications and obstetric complications. The lecture also included the presentation of the main assumptions of the ENIGMA project (Thompson *et al.* 2014), co-created by the consortium of over 70 academic centres whose goal is to understand how mental diseases affect the structure of the central nervous system. The project uses the genetic data correlated with the results of neuroimaging collected from over 25,000 patients. Next, Prof. Cahn talked about the criteria for a very high risk of schizophrenia and about the studies on the percentage of patients who developed psychosis from the prodromal state and about the identified risk factors. Based on the research available he also pointed out at the risk of unfavourable course of schizophrenia related to the late start of the treatment of psychosis (Marshall *et al.* 2005). The next part of the

lecture was devoted to the distant complications of schizophrenia, also in the context of the patients' quality of life and the procedure aimed at minimizing the long-term effects of the illness. The third lecture of the day, held by prof. Paola Dazzan of the Institute of Psychiatry, Kings College, London focused on the state of knowledge on the application of neuroimaging examination, such as magnetic resonance imaging (Dazzan 2014), biochemical studies and the influence of inflammatory factors including IL-6 and interferon (among others, Mondelli *et al.* 2005) in predicting remission in schizophrenia. The workshop part was devoted to the practical applications of the topics covered during the lectures with the participants analysing the clinical cases prepared by the moderators. At the end of the third day, we attended a meeting with prof. Gerard Dawson, a practitioner in the field of research and marketing of new neuropsychopharmacological drugs. In the first part, the meeting was dedicated to a lecture on the regulations and limitations of the research process as well as the registration and marketing of new molecules. Apart from the presentation of theoretical knowledge, prof. Dawson shared his own experiences. He concluded that a small number of new molecules introduced in the recent years is related to the costs of R&D process as well as the low added value of potentially new molecules over the effectiveness of the currently used preparations. The second part of the meeting focused on a game which allowed the participants to find out, to a better or worse effect, what it is like to work as a researcher or manager of the pharmaceutical concern. The game, moderated by prof. Dawson, included dividing the participants into groups, each having a specific budget for the introduction of a new drug onto the market. Unfortunately, both teams that we were part of finally went bankrupt. Our conclusion was that treating patients is preferable to this kind of work.

Wednesday, 28 June 2017

Wednesday was the day of a break from typically clinical issues. The first presentation, offered by a mathematician, dr Adriani Nikolakopoulou of the Institute of Social and Preventive Medicine in Brno was the guide through the process of creating metaanalysis. To begin with, dr Nikolakopoulou explained some basic statistical terms and then followed to explain the problem clearly, matching the level of her lecture to the knowledge of statistics among the psychiatrists present at her lecture. Supported by prof. Andrea Cipriani, dr Nikolakopoulou considered the advantages of conducting metaanalysis, its limitations and situations in which it is not worth trying, i.e. when the research published in a given area is insufficient. The next speaker was prof. Andrea Cipriani, who has worked for Oxford University for the past 4 years, combining the duties of a clinician and clinical researcher. Prior to this position, prof. Cipriani worked

at the University of Verona. His presentation began with sharing his motivation for starting the work on metaanalysis. He mentioned the times when he was working on his specialist exams in psychiatry when he lacked clear information on the antidepressants that were most effective and best tolerated by patients. Unfortunately, even randomized double blind clinical studies with a placebo gave no answer to this question, which was why prof. Cipriani decided to use network metaanalysis to assess the antidepressants available on the market. Network analyses allow for carrying out indirect comparisons between drugs. For example, even if there is no clinical trial that directly compares sertraline and fluvoxamine, the indirect comparison of the efficacy of the two drugs is possible. It can be said that in this case the mediator is fluoxetine, which has been tested with both sertraline and fluvoxamine.

In the last lecture of the day, based on three meta-analyses of antidepressants (Cipriani *et al.* 2009), antimanic drugs (Cipriani *et al.* 2011) and antipsychotics (Leucht *et al.* 2013), prof. Cipriani, showed how the information contained in them can be used in everyday clinical practice. He also revealed that he is currently working on a new version of the meta-analysis of antidepressants to be published in the Lancet journal.

Both prof. Andrea Cipriani and dr Adriani Nikolakopoulou presented statistical issues in an interactive way. We were very impressed by the questions prof. Cipriani asked, which despite their simplicity showed the gaps in the participants' understanding of meta-analyses. Whenever a speaker noticed a difficulty in assimilating a new term, they immediately explained it in a more accessible way.

This was one of the shorter teaching days, giving the participants time in the afternoon and in the evening to visit the city and continue their discussions of metaanalysis and other issues.

Thursday, 29 June 2017

Thursday was the day dedicated to discussing the pharmacotherapy of depressive disorders. In the first lecture prof. Henricus Ruhe of the University of Oxford presented the contemporary concepts of etiopathogenesis of depressive disorders and the related therapeutic alternatives. Among other issues, prof. Ruhe presented the results of research on the use of Oxford Emotional Test Battery (eH-ETB) and the role of examination with the functional Magnetic Resonance (fMRI) in predicting the response to antidepressant treatment. The next lecture by prof. Hamish McAllister of the University of Newcastle concerned the standards of treatment for drug-resistant depression. Based on many years of practice, prof. McAllister drew our attention to the holistic approach to the problem of drug-resistant depression, presenting a six-stage inclusive therapeutic model. Prof. McAllister

said that the strategy of treatment optimization should be based on avoiding unnecessary delay in initiating treatment, clear pharmacological strategy using adequate drug doses, non-pharmacological methods (CBT, ECT, rTMS), monitoring therapeutic response and, which is often forgotten, keeping up the patient's hope. Then prof. McAllister briefly discussed the data available on the use of modafinil (Goss *et al.* 2013), methylphenidate (Lavretsky *et al.* 2015), pramipexole (Cusin *et al.* 2013), ketamine (Murrrough *et al.* 2013), celecoxib (Faridhosseini *et al.* 2014) and kappa agonists (Fava *et al.* 2016) in the augmentation of antidepressant therapy. The next lecture on mood disorders was given by prof. Filip Nuss from the Pierre and Marie Curie University in Paris. In a very interesting and humorous way prof. Nuss presented the latest data on the prevalence of mood disorders, in particular of bipolar disorder, among people representing various professions, along with the population data (Kyaga *et al.* 2013). Prof. Nuss used examples from literature and art and at the end of the lecture he presented the results of imaging examinations involving creativity (Wu *et al.* 2015, Tu *et al.* 2017). The workshop that followed was devoted to the discussion on the case studies of patients treated for depressive disorders. The day ended with the workshop chaired by prof. Goodwin devoted to the understanding of the results of clinical studies. Prof. Goodwin assisted the participants in interpreting the results of a few studies while discussing the manipulations used by some authors which might lead to obscuring the real conclusions of research results. Prof. Goodwin invited the course participants to join the annually held ECNP workshops on the methodology of clinical studies.

Friday, 30 June 2017

The last day was dominated by issues relating to bipolar disorder as presented by prof. Guy Goodwin. The first two presentations were very intensive, with prof. Goodwin compressing the state of current knowledge on the bipolar affective disorder into two hours. One of the recurring threads in the lecture was the comparison of the treatment guidelines of the British Pharmacological Society, prof. Goodwin being their first author, and the guidelines offered by the National Institute for Health and Care Excellence (NICE). In most clinical situations these two guidelines are quite similar whereas they differ significantly when it comes to the pharmacotherapy of depressive episode in the course of bipolar disorder. The NICE guidelines recommend the use of olanzapine combined with fluoxetine and the British Pharmacological society quetiapine or lamotrigine. The difference is surprising in that the guidelines were produced in a similar timeframe based on the same research, yet the conclusions vary. This information spurred a heated discussion on the cause of such differences and the background for producing the guidelines. We were surprised by the new information

offered by prof. Goodwin who suggested the existence of correlation between the effectiveness of lamotrigine and the folic acid levels, i.e. higher folic acid levels are supposed to produce worse therapeutic effect of lamotrigine.

After the last coffee break there was time for reflections and conclusions. This was also an opportunity to suggest which topics could be included in the future programmes developed by the college and to create a closed group on Facebook to maintain contacts established during the course.

Conclusions

There is no doubt that the participation in the 9th ECNP School of Neuropsychopharmacology was a very

rewarding experience. This was a one and only opportunity of to meet scientists and clinicians who were well distinguished in their areas of specialisms, and exchange knowledge and experience. The School of Neuropsychopharmacology is a comprehensive course of study conducted in a very cordial atmosphere. It is also one of the very few courses in psychiatry devoted to the latest research and its practical implications. The participation in a ECNP Congress on Neuropsychopharmacology, held this year in October 2018 was recommended to all those interested in the growth and development of this area of knowledge. The Barcelona congress will focus on the latest research as well as the current research procedures.

The authors wish to take this opportunity to thank all those who made their participation in the 9th School of Neuropsychopharmacology possible. ■

W dniach 25 do 30 czerwca 2017 roku mieliśmy niewątpliwą przyjemność uczestniczyć w dziewiątej edycji kursu szkoleniowego poświęconego psychofarmakologii, organizowanego przez Europejskie Towarzystwo Neuropsychofarmakologii (*European College of Neuropsychopharmacology*, ECNP, www.ecnp.eu). Założone w 1987 roku Europejskie Towarzystwo Neuropsychofarmakologii skupia obecnie ponad 5000 członków, reprezentujących różne dziedziny wiedzy, począwszy od nauk podstawowych, przez prace badawczo-rozwojowe, aż po zastosowania kliniczne osiągnięć neuropsychofarmakologii. Towarzystwo organizuje coroczne kongresy naukowe, tegoroczny kongres odbędzie się w dniach 6–9 października w Barcelonie, wydaje czasopismo *European Neuropsychopharmacology*, jak dotychczas, z programów szkoleniowych skorzystało ponad 500 młodych badaczy i klinicystów. Co warto zaznaczyć, aby ubiegać się o uczestniczenie w kursach poświęconych psychofarmakologii (najbliższy w dniach 24–29 czerwca organizowany jest w Oxfordzie) oraz psychofarmakologii u dzieci i młodzieży (najbliższy w dniach 8–13 kwietnia w Wenecji) można ubiegać się, nie będąc formalnym członkiem ECNP. Dodatkowo Towarzystwo organizuje między innymi coroczne warsztaty mające na celu wymianę doświadczeń młodych naukowców oraz warsztaty poświęcone metodologii prowadzenia badań naukowych.

Do uczestnictwa w tegorocznym szkoleniu zostało, na podstawie wcześniejszej kwalifikacji, zaproszonych 54 psychiatrów i naukowców, zajmujących się problematyką psychofarmakologii. Nad organizacją, merytoryczną stroną oraz przyjazną atmosferą kursu czuwa Profesor Guy Goodwin, prezydent ECNP w latach 2013–2016. Podobnie jak w zeszłym roku, uczestników poproszono o zaprezentowanie wyników badań własnych, w formie sesji plakatowej, organizowanej w trakcie jednego z dni

kursu. Każdy plakat był omawiany przez Profesora Goodwina oraz przez uczestników kursu.

Struktura kursu pozostaje niezmienna od kilku lat. Program składa się z wykładów i seminariów, co sprawia, że ewentualne wątpliwości dotyczące poszczególnych tematów można bezpośrednio wyjaśnić u autorów prezentacji, niekwestionowanych autorytetów w swoich dziedzinach. Tegoroczny kurs organizowany był w St. Catherine's College. W tym samym miejscu ECNP zapewnia zakwaterowanie uczestników na czas kursu. Corocznie zmieniany jest natomiast program merytoryczny kursu.

Choć poniżej przedstawiono sprawozdanie jedynie z części merytorycznej szkolenia, to nie sposób nie wspomnieć o jedynej w swoim rodzaju okazji do wymiany doświadczeń z pozostałymi uczestnikami kursu. Dla nas była to okazja do poznania innych systemów sprawowania opieki nad chorymi psychicznie, często odbiegających od znanych nam sposobów postępowania leczniczego, innych zwyczajów i praktyk klinicznych kolegów pochodzących z różnych krajów. W pamięci pozostaną nam także wieczorne wspólne rozmowy, w mniej formalnej atmosferze, zarówno merytoryczne, jak i mniej zawodowe oraz nawiązane znajomości.

Niedziela, 25.06.2017

Zajęcia rozpoczęły się w godzinach popołudniowych. Po kilku zdaniach wstępu uczestnicy przedstawili się i przybliżyli swoje zainteresowania naukowe. Na ten dzień przewidziano tylko jeden wykład – Profesor Guy Goodwin, w sposób niezwykle przyjazny i dowcipny, przybliżył słuchaczom neurobiologiczne podstawy chorób psychicznych, historię najważniejszych osiągnięć współczesnej psychiatrii oraz systemu klasyfikacji chorób psychicznych. Omówiono między innymi historię

psychofarmakoterapii, znaczenie aspektów genetycznych w rozumieniu chorób i zaburzeń psychicznych, na przykładach omówiono znaczenie czynników środowiskowych i biologicznych w etiopatogenezie zaburzeń psychicznych. Dzień zakończyła powitalna kolacja w monumentalnych wnętrzach w St. Catherine's College.

Poniedziałek, 26.06.2017

Dzień rozpoczął Profesor Joseph Zohar, pracujący na co dzień w The Sheba Medical Center w Izraelu, wykładem promującym koncepcję zmiany nazewnictwa leków stosowanych w psychiatrii. Promowana przez ECNP od pewnego czasu koncepcja nomenklatury opartej na neuronauce (*Neuroscience based Nomenclature*, <http://nbnomenclature.org>) zakłada stosowanie nazewnictwa leków na podstawie ich biologicznego działania, w tym między innymi punktów uchwytu, rodzaju neurotransmitera (dopamina, serotonina, noradrenalina itd.), charakteru działania receptorowego (agonista, antagonist, częściowy agonista, modulator itd.). Z pytaniami, które zadaje wielu pacjentów, a które powtórzył Profesor Zohar, trudno się nie zgodzić: „Dlaczego Pani mnie leczy na depresję lekiem przeciwpsychotycznym?” lub „Dlaczego chce mi Pan przepisać lek przeciwdepresyjny, przecież choruję na zaburzenia lękowe?”. W naszej ocenie stopniowa zmiana nazewnictwa, a co może nawet ważniejsze, zmiana w naszej mentalności, pozwoliłaby prowadzić leczenie w sposób bardziej zrozumiały dla pacjentów, ale także w sposób lepiej dostosowany do współczesnego rozumienia etiopatogenezy chorób psychicznych i bardziej efektywny. Profesor Zohar podał przykłady nazewnictwa opartego na mechanizmie działania leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Zwrócono uwagę, że obecna nomenklatura zarówno nie odzwierciedla w pełni stanu obecnej wiedzy, jak i nie ułatwia podejmowania decyzji terapeutycznych praktykującym klinicytom. Co warto podkreślić, aktualne wersje propozycji NbN dostępne są zarówno na stronie internetowej Towarzystwa, jak i w formie aplikacji na urządzenia mobilne. Kolejny wykład Profesora Borwina Bandelowa z Uniwersytetu w Getyndze dotyczył leczenia zaburzeń lekowych. Przedstawiono niektóre aspekty epidemiologii zaburzeń lękowych. Profesor koncentrował się na efektywności poszczególnych leków o działaniu przeciwłękowym oraz mechanizmach ich działania. Po przerwie zaplanowano warsztaty dotyczące zaburzeń lękowych. Uczestnicy mieli okazję omówić wraz z prelegentami opisy przypadków pacjentów cierpiących na ciężką postać zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych i zaburzenie lękowe uogólnione oraz omówić leczenie zaburzeń lekowych w ciąży. Kolejny wykład Profesora Zohara poświęcony był aspektom lęku w klasyfikacji DSM 5. Profesor podkreślał odrębność etiopatogenezy zaburzeń z grupy OCD od innych zaburzeń lękowych, co implikuje dalsze postępowanie terapeutyczne, w tym

leczenie farmakologiczne. Zdaniem Profesora rekomendowane powinno być leczenie z zastosowaniem wysokich dawek leków z grupy SSRI, sceptycznie podchodził zaś do stosowania augmentacji lekami przeciwpsychotycznymi. Ostatnia prezentacja Profesora Goodwina poświęcona była organizacji spotkań szkoleniowych i edukacyjnych. Na podstawie własnych doświadczeń Profesor udzielał cennych wskazówek logistycznych. Omówił także wpływ przemysłu i firm farmaceutycznych na rozwój badań w zakresie neuropsychofarmakologii. Przytaczał dane dotyczące kosztów opracowania i wprowadzania na rynek nowych leków, szacowanych obecnie na około 900 milionów dolarów za każdą innowacyjną cząsteczkę wprowadzoną do lecznictwa. Odpowiadając na pytania z sali dotyczące perspektywy wprowadzenia nowych leków innowacyjnych w psychiatrii w najbliższych latach Profesor Goodwin nie był zbyt optymistyczny.

Wtorek, 27.07.2017

Dzień rozpoczął profesor Celso Arango ze Szpitala Uniwersyteckiego w Madrycie wykładem poświęconym farmakologii klinicznej leków przeciwpsychotycznych. Profesor omówił stan wiedzy dotyczący szlaków dopaminergicznych i glutaminergicznych w ośrodkowym układzie nerwowym, klasyfikację receptorów oraz algorytmy wyboru leków o działaniu przeciwpsychotycznym. Zwrócono uwagę na różnice osobnicze wariantów enzymów wątrobowych, a zwłaszcza cyt. 2D6, mogący powodować istotne różnice poziomu stosowanych leków we krwi. Podkreślano znaczenie różnicowania pierwotnych i wtórnych objawów negatywnych obserwowanych u pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii oraz wpływ leków na funkcjonowanie poznawcze. Omawiając poszczególne, najpowszechniej stosowane preparaty, na podstawie danych z literatury i własnych doświadczeń, Profesor zwracał uwagę na najczęściej występujące działania niepożądane leków. Kilka minut poświęcono zagadnieniu leków o przedłużonym działaniu oraz omówieniu danych z literatury w aspekcie zastosowania leków w formie *depot* w zapobieganiu nawrotom w schizofrenii. Analizowane wyniki badań porównawczych leków przeciwpsychotycznych przynosiły często niespójne wyniki. Profesor Arango przytaczał wyniki analiz 33 badań porównawczych atypowych leków przeciwpsychotycznych (*head to head comparisons*), z których wynika między innymi, że w około 90% przypadków analizowanych badań, wyniki były korzystne dla leku, którego producent był sponsorem badania (Heres i wsp. 2006). Ostatnia część wykładu była poświęcona omówieniu działań niepożądanych leków. Kolejny wykład Profesor Wiepke Cahn ze Szpitala Uniwersyteckiego w Utrechcie, poświęcony był etiologii, współchorobowości oraz koncepcji *stagingu* (założenia koncepcji przybliżono w *Psychiatrii Polskiej* [Wójciak i wsp. 2016]) – etapów przebiegu zaburzeń ze spektrum schizofrenii. Profesor omówiła zależności pomiędzy czynnikami genetycznymi

i środowiskowymi oraz endofenotypy schizofrenii. Zwracano uwagę między innymi na zwiększenie ryzyka wystąpienia zaburzeń ze spektrum schizofrenii u osób używających kanabinoli o ponad 2%, omówiono znaczenie czynników genetycznych, środowiskowych, takich jak przebyte choroby zakaźne, czynniki powikłania prenatalne, powikłania położnicze. Ciekawie zaprezentowano założenia projektu ENIGMA (Thompson i wsp. 2014), stworzonego przez konsorcjum ponad 70 ośrodków akademickich, stawiające sobie za jeden z celów zrozumienie, w jaki sposób choroby psychiczne wpływają na strukturę OUN. W projekcie wykorzystywane są dane genetyczne skorelowane z wynikami neuroobrazowania zebrane od ponad 25 tysięcy pacjentów. Następnie Profesor Cahn opowiadała o kryteriach bardzo wysokiego ryzyka wystąpienia schizofrenii i badaniach dotyczących odsetków pacjentów, u których ze stanu prodromalnego rozwinęła się psychoza oraz o stwierdzonych czynnikach ryzyka. Omówiono także ryzyko niekorzystnego przebiegu choroby związane z późniejszym rozpoczęciem leczenia psychozy na podstawie dostępnych badań (m.in. Marshall i wsp. 2005). Kolejną część wykładu poświęcona była odległym powikłaniom schizofrenii, także w kontekście jakości życia pacjentów oraz postępowaniu nakierowanemu na minimalizowanie odległych skutków choroby. Trzeci wykład, prowadzony był przez Profesor Paolę Dazzan z Instytutu Psychiatrii Kings College w Londynie. Mówczynie przybliżyła uczestnikom obecny stan wiedzy dotyczącej zastosowania badań neuroobrazowych (m.in. badań rezonansu magnetycznego [Dazzan 2014], badań biochemicznych i wpływu czynników zapalnych, w tym IL-6 i interferonu (m.in. Mondelli i wsp. 2005) w przewidywaniu uzyskania remisji w schizofrenii. Część warsztatowa poświęcona była praktycznemu zastosowaniu zdobytej wiedzy. Uczestnicy analizowali wspólnie przygotowane przez moderatorów przypadki kliniczne. Na koniec dnia zaplanowano spotkanie z Profesorem Gerardem Dawsonem, praktykiem w zakresie prac badawczych i wprowadzania na rynek nowych leków z obszaru neuropsychofarmakologii. Pierwsza część spotkania miała charakter wykładu poświęconego regulacjom i ograniczeniom procesu badawczego, rejestracji i wprowadzania na rynek nowych cząsteczek. Profesor uzupełnił wiedzę teoretyczną o własne doświadczenia. Podkreślano, że niewielka liczba nowo wprowadzanych w ostatnich latach cząsteczek związana jest zarówno z kosztami procesu R&D, jak i z niewielką wartością dodaną (ponad skuteczność obecnych preparatów) potencjalnych cząsteczek. Druga część spotkania pozwoliła uczestnikom odnaleźć się (z lepszym lub gorszym efektem) w roli badaczy i kadry zarządzającej koncernem farmaceutycznym. W moderowanej przez Profesora Dawsona grze, podzieleni na grupy uczestnicy mieli, dysponując określonym budżetem, doprowadzić do wprowadzenia na rynek nowego leku. O tym, że nie jest to zadanie łatwe, przekonaliśmy się dość szybko i boleśnie. Obie drużyny,

w których byliśmy, finalnie zbankrutowały. Wolimy jednak leczyć.

Środa, 28.07.2017

Środa była dniem przerwy od zagadnień typowo klinicznych. Pierwsza prezentacja przedstawiana przez matematyka Doktor Adriani Nikolakopoulou z Institute of Social and Preventive Medicine w Bernie, była przewodnikiem po poszczególnych etapach tworzenia metaanalizy. We wstępie wyjaśnione zostały bardzo podstawowe pojęcia statystyczne. Doktor Nikolakopoulou mówiła w sposób bardzo jasny, dostosowując poziom wypowiedzi do poziomu wiedzy o statystyce psychiatrów obecnych na sali. Po zdefiniowaniu podstawowych terminów koniecznych do rozumienia statystyki badań klinicznych wspólnie z kursantami prowadząca wspierana przez Profesora Andrea Ciprianiego zastanawiała się nad korzyściami z przeprowadzania metaanaliz. Nakreślone zostały także ograniczenia metaanaliz i sytuacje, kiedy na przykład z powodu niedostatecznej liczby opublikowanych badań na dany temat nie warto takiej pracy podejmować. Drugim mówcą był Profesor Andrea Cipriani, od około 4 lat pracujący na Uniwersytecie w Oksfordzie na stanowisku łączącym obowiązki klinicysty i naukowca (*clinical researcher*), wcześniej Profesor pracował na Uniwersytecie w Weronie. Profesor Cipriani zaczął swoją prezentację od podzielenia się ze słuchaczami motywacją, która była motorem napędowym jego pracy nad metaanalizami. Wspomniał czasy, kiedy w czasie szkolenia specjalizacyjnego z psychiatrii brakowało mu jasnych informacji, który z leków przeciwdepresyjnych jest najskuteczniejszy, który najlepiej tolerowany. Niestety, nawet randomizowane, podwójnie zaślepienie badania kliniczne z placebo nie dają odpowiedzi na to pytanie, dlatego Profesor Cipriani zdecydował się na zastosowanie tak zwanej metaanalizy sieciowej do oceny leków przeciwdepresyjnych. Metaanalizy sieciowe pozwalają na przeprowadzenie pośrednich porównań pomiędzy lekami. Przykładowo, jeśli nawet nie przeprowadzono badania klinicznego bezpośrednio porównującego sertralinę i fluwoksaminę, to porównanie skuteczności tych dwóch leków jest pośrednio możliwe. Można powiedzieć, że tym pośrednikiem w tym przypadku jest fluoksetyna, która była badana zarówno z sertralina, jak i fluwoksamina.

W ostatnim wykładzie tego dnia Profesor Cipriani, opierając się na trzech metaanalizach leków przeciwdepresyjnych (Cipriani i wsp. 2009), przeciwmaniakalnych (Cipriani i wsp. 2011) i przeciwpsychotycznych (Leucht i wsp. 2013) pokazywał, w jaki sposób można wykorzystywać do codziennej praktyki klinicznej zawarte w nich informacje. Wyjaśnił także, że obecnie pracuje nad nową wersją metaanalizy leków przeciwdepresyjnych, która zostanie opublikowana w czasopiśmie *Lancet*.

Zarówno Profesor Andrea Cipriani, jak i Doktor Adriani Nikolakopoulou prezentowali zagadnienia

statystyczne w sposób bardzo interaktywny. Byliśmy pod dużym wrażeniem pytań zadawanych uczestnikom przez Profesora Ciprianiego, które mimo swojej prostoty pokazywały luki w rozumieniu metaanaliz. Jednak mówcy, jak tylko zauważali jakieś trudności w przyswajaniu nowego terminu, zaraz wyjaśniali problem w jeszcze bardziej przystępny sposób.

Był to jeden z krótszych dni wykładowych kursu. Po południu i wieczorem tego dnia był czas i siły, żeby zwiedzać miasto i kontynuować dyskusje o metaanalizach i nie tylko.

Czwartek, 29.07.2017

Czwartek był dniem poświęconym omówieniu farmakoterapii zaburzeń depresyjnych. W pierwszym wykładzie Professor Henricus Ruhe z Uniwersytetu w Oxfordzie przybliżył słuchaczom współczesne koncepcje etiopatogenezy zaburzeń depresyjnych i związane z nimi możliwości terapeutyczne. Prezentowano między innymi wyniki badań dotyczących zastosowania Oxfordzkiej Baterii Testów Rozpoznawania Emocji (*Oxford Emotional Test Battery*, eH-ETB) oraz wyników badań funkcjonalnym rezonansem magnetycznym (fMRI), w przewidywaniu uzyskania reakcji na leczenie przeciwdepresyjne. Kolejny wykład, Profesora Hamisha McAllistera z Uniwersytetu w Newcastle, dotyczył standardów leczenia depresji lekoopornej. Profesor, opierając się na własnej wieloletniej praktyce, zwracał uwagę na podejście holistyczne do problemu depresji lekoopornej, prezentując sześciostopniowy model terapeutyczny. Według Profesora, strategia optymalizacji leczenia powinna opierać się na unikaniu niepotrzebnej zwłoki w rozpoczęciu leczenia, jasnej strategii farmakologicznej, stosowaniu adekwatnych dawek leków, włączaniu metod nefarmakologicznych (CBT, ECT, rTMS), monitorowaniu odpowiedzi terapeutycznej i podtrzymywaniu nadziei – o czym często zapominamy. Omówiono skrótkowo dane dotyczące stosowania między innymi modafinilu (Goss i wsp. 2013), metylfenidatu (Lavretsky i wsp. 2015), pramipexolu (Cusin i wsp. 2013), ketaminy (Murrough i wsp. 2013), celecoxibu (Faridhosseini i wsp. 2014) i kapa agonistów (Fava i wsp. 2016) w augmentacji leczenia przeciwdepresyjnego. Kolejny wykład wygłosił Profesor Filip Nuss z Uniwersytetu Pierra i Marii Curie w Paryżu. Tematem była kreatywność w zaburzeniach nastroju. Profesor w sposób niezwykle ciekawy i dowcipny przedstawiał dane dotyczące rozpowszechnienia zaburzeń nastroju, w tym w szczególności choroby afektywnej dwubiegunowej, wśród osób reprezentujących poszczególne zawody. Przedstawiał także dane populacyjne (Kyaga i wsp. 2013). Profesor odnosił się do przykładów z literatury i sztuki. Na koniec wykładu prezentowano wyniki badań obrazowych poświęconych kreatywności (Wu i wsp. 2015, Tu i wsp. 2017). Część warsztatowa była poświęcona omówieniu przypadków pacjentów

leczonych z powodu zaburzeń depresyjnych. Dzień kończył warsztat Profesora Goodwina poświęcony rozumieniu wyników badań klinicznych. Uczestnicy, wraz z Profesorem, mieli okazję zinterpretować wyniki kilku prac. Omówiono stosowane przez autorów niektórych prac manipulacje, mogące wypaczyć prawdziwe wnioski wynikające z uzyskanych rezultatów badań. Profesor zapraszał także do uczestniczenia w warsztatach ECNP poświęconych metodologii badań klinicznych, organizowanych corocznie przez Towarzystwo.

Piątek, 30.07.2017

Ostatni dzień szkolenia był zdominowany przez Profesora Guya Goodwina i tematy związane z chorobą afektywną dwubiegunową. Pierwsze dwie prezentacje były bardzo intensywne. Profesor podołał trudnemu zadaniu przedstawienia aktualnej wiedzy na temat choroby afektywnej dwubiegunowej w czasie dwóch godzin zegarowych. Jednym z nawracających wątków w wykładzie było porównanie wytycznych leczenia choroby afektywnej dwubiegunowej – wytycznych Brytyjskiego Towarzystwa Farmakologicznego (pierwszym autorem jest Prof. Guy Goodwin) i wytycznych NICE (*The National Institute for Health and Care Excellence*). W większości sytuacji klinicznych wytyczne te są zbliżone, znacznie różnią się natomiast w zaleceniach farmakoterapii epizodu depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. Wytyczne NICE wskazują na olanzapinę w połączeniu z fluoksetyną, a Brytyjskiego Towarzystwa Psychofarmakologicznego – na kwetiapinę lub lamotryginę. Ta różnica jest zaskakująca, ponieważ wytyczne opracowano w podobnym czasie i opierają się na tych samych badaniach, jednak wnioski dla praktyki klinicznej są różne. Przy tej okazji rozgorzała na sali dyskusja na temat przyczyny tych różnic i kulis powstawania wytycznych. Z informacji zupełnie dla nas nowych Profesor Goodwin pokazał dane sugerujące zależność skuteczności lamotryginy od poziomu kwasu foliowego – w uproszczeniu wysoki poziom kwasu foliowego miałby się wiązać z gorszym efektem terapeutycznym lamotryginy.

Po ostatniej przerwie kawowej przyszedł czas na podsumowanie i refleksje uczestników dotyczące kursu. W czasie tej sesji mieliśmy okazję zasugerować, jakie jeszcze tematy warto byłoby włączyć do programu przyszłych szkoleń. Poza tym postanowiliśmy o założeniu wspólnej zamkniętej grupy na Facebooku dla uczestników szkolenia, co do tej pory umożliwia podtrzymywanie między nami kontaktu.

Podsumowanie

Niewątpliwie udział w IX edycji Szkoły Neuropsychofarmakologii Europejskiego Towarzystwa Neuropsychofarmakologii był dla nas niezwykle owocny.

Pod względem merytorycznym była to jedyna w swoim rodzaju okazja bezpośredniego spotkania i wymiany doświadczeń z wybitnymi, w swoich dziedzinach, naukowcami i klinicystami. Jest to na pewno jeden z niewielu kursów z zakresu psychiatrii, poświęconych najnowszym osiągnięciom badawczym, ale także ich zastosowaniu praktycznemu. Szkoła Neuropsychofarmakologii prowadzona jest w sposób kompleksowy, ale zarazem w niezwykle życzliwej atmosferze. Warto jeszcze nadmienić,

że dla osób zainteresowanych neuropsychofarmakologią również ciekawym doświadczeniem może być uczestniczenie w corocznych kongresach ECNP – w tym roku organizowanym w październiku w Barcelonie, gdzie prezentowane są zarówno najnowsze osiągnięcia badawcze, jak i aktualne standardy postępowania.

Autorzy dziękują wszystkim osobom, które umożliwiły nam uczestniczenie w IX edycji Szkoły Neuropsychofarmakologii. ■

Conflict of interest and financial support was not declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Authors' contributions / Wkład autorów: PG, MJ – shared contribution / wspólnie opracowali tekst sprawozdania.

References / Piśmiennictwo

- Cipriani A, Barbui C, Salanti G, Rendell J, Brown R, Stockton S *et al.* Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2011; 378(9799): 1306–1315. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60873-8.
- Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R *et al.* Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 746–758.
- Cusin C, Iovieno N, Iosifescu DV, Nierenberg AA, Fava M, Rush AJ *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole augmentation in treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2013;74(7): e636–41. doi: 10.4088/JCP.12m08093.
- Dazzan P. Neuroimaging biomarkers to predict treatment response in schizophrenia: the end of 30 years of solitude? *Dialogues Clin Neurosci* 2014; 16(4): 491–503.
- Faridhosseini F, Sadeghi R, Farid L, Pourgholami M. Celecoxib: a new augmentation strategy for depressive mood episodes. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Hum Psychopharmacol* 2014 May; 29(3): 216–223. doi: 10.1002/hup.2401. Epub 2014 Mar 16
- Fava M, Memisoglu A, Thase ME, Bodkin JA, Trivedi MH, de Somer M *et al.* Opioid Modulation With Buprenorphine/Samidorphan as Adjunctive Treatment for Inadequate Response to Antidepressants: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Am J Psychiatry*. 2016 May 1;173(5):499–508. doi: 10.1176/appi.ajp.2015.15070921. Epub 2016 Feb 12.
- Goss AJ, Kaser M, Costafreda SG, Sahakian BJ, Fu CH. Modafinil augmentation therapy in unipolar and bipolar depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2013; 74(11): 1101–1107. doi: 10.4088/JCP.13r08560.
- Heres S, Davis J, Maino K, Jetzinger E, Kissling W, Leucht S. Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, and quetiapine beats olanzapine: an exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2006; 163(2): 185–194.
- Kyaga S *et al.* Mental illness, suicide and creativity: 40-year prospective total population study. *J Psychiatr Res* 2013; 47(1): 83–90.
- Lavretsky H, Reinlieb M, St Cyr N, Siddarth P, Ercoli LM, Senturk D. Citalopram, methylphenidate, or their combination in geriatric depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2015 Jun; 172(6): 561–569. doi: 10.1176/appi.ajp.2014.14070889. Epub 2015 Feb 13.
- Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F *et al.* Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013; 382: 951–962.
- Marshall M, Lewis S, Lockwood A, Drake R, Jones P, Croudace T. Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62(9): 975–983.
- Mondelli V, Ciufolini S, Belvederi Murri M, Bonaccorso S, Di Forti M, Giordano A *et al.* Cortisol and Inflammatory Biomarkers Predict Poor Treatment Response in First Episode Psychosis. *Schizophr Bull* 2015; 41(5): 1162–1170. doi: 10.1093/schbul/sbv028. Epub 2015 Mar 31.
- Murrough JW, Wan LB, Iacoviello B, Collins KA, Solon C, Glicksberg B *et al.* Neurocognitive effects of ketamine in treatment-resistant major depression: association with antidepressant response. *Psychopharmacology (Berl)* 2013; Sep 11.
- Thompson PM *et al.* The ENIGMA Consortium: large-scale collaborative analyses of neuroimaging and genetic data. *Brain Imaging Behav* 2014 Jun; 8(2): 153–182. doi: 10.1007/s11682-013-9269-5.
- Tu PC *et al.* Structural correlates of creative thinking in patients with bipolar disorder and healthy controls—a voxel-based morphometry study. *J Affect Disord* 2017; 215: 218–224.
- Wójciak P, Remlinger-Molenda A, Rybakowski J. Etyapy przebiegu schizofrenii – koncepcja stagingu. *Psychiatria Polska* 2016; 50(4): 717–730. doi: 10.12740/PP/58723.
- Wu X *et al.* A meta-analysis of neuroimaging studies on divergent thinking using activation likelihood estimation. *Hum. Brain Mapp* 2015; 36: 2703–2718.