

**SPRÁVA Z 19. KONFERENCIE ESBRA
(31. 8. – 1. 9. 2023, Graz, Rakúsko)**

V dňoch 31. 8. až 1. 9. 2023 sme sa zúčastnili 19. odbornej konferencie Európskej spoločnosti pre biomedicínsky výskum alkoholizmu (European Society for Biomedical Research on Alcoholism, ESBRA). ESBRA je neziskovou organizáciou s vedeckým poslaním, založená na podnet vtedajšieho prezidenta Medzinárodnej spoločnosti pre výskum alkoholizmu (ISBRA) J. P. von Wartburga a registrovaná Ministerstvom spravodlivosti Belgicka v Bruseli v r. 1987. Jej aktuálnym prezidentom je prof. Mickaël Naassila z francúzskeho Amiens, kde aktuálne sídli aj kancelária spoločnosti. Spoločnosť vydáva časopis Alcohol and Alcoholism (impact factor 2,8). Poslaním tejto inštitúcie bolo hlavne posilniť vedeckú, resp. publikačnú aktivitu v Európe, keďže v tej dobe drvivá väčšina článkov bola z USA (osobný odkaz dr. B. Habrata).

Konferencia sa koná bienálne spravidla v lokalitách, odkiaľ pochádzajú členovia výboru. Prezidentkou konferencie bola univerzitná profesorka dr. Carolin Lacknerová z Medicínskej univerzity v Grazi (Medizinische Universität Graz). Podujatie bolo zrealizované v čerstvo postavenom novom kampuse univerzity, ktorá patrí celosvetovo medzi top 20 mladých a celkovo top 200 univerzít. Účasť bola medzinárodná, prevažne z Európy, ale aj USA a Austrálie. Veľmi silná bola frankofónna účasť. Počtom účastníkov okolo 160 registrovaných a súčasne prednášajúcich. Celkovo odznelo okolo 150 prednášok v 38 sympóziách, tri plenárne prednášky a tri „key note“ prednášky. Okrem toho boli po celú dobu prístupné postery (spolu asi päťdesiat posterov) v samostatnom priestore s občerstvením. Program bol veľmi hutný, s výnimkou obednej prestávky prebiehali sympóziá spravidla v troch paralelných priestoroch od rána do večerných hodín.

Nultý deň podujatia prebiehali histopatologické workshopy, zacielené hlavne na hepatológov.

Oficiálne zahájenie konferencie prebehlo ráno v piatok 1. septembra plenárnou prednáškou prof. Heleny Cortez-Pinto z Lisabonu, ktorá sa venovala najmä epidemiológii alkoholovej choroby pečene, a upozornila najmä na zá-

sadne vyššiu mortalitu v súvislosti s alkoholom vo východnej Európe. Spotreba sa najviac prejavuje u sociálne ekonomicky slabého obyvateľstva. Celosvetovo je podľa posledných zverejnených údajov alkohol v pozadí 12 % úmrtí mužov a 4 % úmrtí žien. Vzostup spotreby je najmä v juhovýchodnej Ázii a západnom Tichomorí. V závere zhrnula viaceré vhodné regulačné opatrenia.

Nás zaujala hlavne séria sympózií o manažmente poruchy užívania alkoholu (AUD).

V prvom z nich, ktorému predsedal Jonathan D. Chick z Veľkej Británie, vystúpil Hannu Alho z Fínska s prehľadom aktuálnej medicíny, prehľadom prebiehajúcich štúdií (väčšinou ide o známe lieky v posunutých indikáciách, tzv. „repurposed“ molekuly, ako sú ondansetron, n-acetylcysteín, topiramát, ketamín, vareniklín a ďalšie), a odcitoval závery sieťovej metaanalýzy Bahji et al. (2022), podľa ktorej aktuálne je najviac dôkazov o účinnosti akamprosánu vápenatého, skrátene akamprosátu (2-3 g/die), disulfiramu (250-500 mg/die), baklofenu (30 mg/die) a naltrexónu (50 mg/die) v zlepšovaní výsledkov týkajúcich sa abstinencie a ťažkého pitia u pacientov s AUD.

Prof. Otto Lesch z Viedne sa venoval typológii a faktorom relapsu. Craving patrí k faktorom, ktoré bezprostredne spúšťajú relaps, avšak odlišuje sa podľa subpopulácií pacientov. Postuloval odlišné patogentické faktory pri každom z typov pacientov a odlišnú odpoveď na lieky. Na základe ich staršej štúdie NALCAM pri type I (craving viazaný na odňatie alkoholu) odporúča akamprosát, pri type II (na úzkosť viazaný) bola najúčinnější kombinácia akamprosátu s naltrexónom, pri type III (depresia) a IV (organický model) bol najúčinnější samotný naltrexón, tak v prevencii relapsov, ako aj kumulatívnej abstinencie. Zhrnul základné informácie, ktoré by mal získať odborník pri prvom stretnutí s pacientom: 1. zistiť, či ide o včasný/neskorý typ, 2. určiť typ podľa Leschovej typológie, 3. v anamnéze hľadať prítomnosť epilepsie, závažných abstinčných prejavov, 4. komorbiditu úzkostných porúch, depresie, 5. anamnézu vývinových porúch (ADHD), a 6. suicidálne ideácie, a na záver určiť: 7. pacientovu túžbu zmeniť životný štýl (1-10) a 8. posúdiť schopnosť (kapacity) zmenu uskutočniť (1-10).

Prof. Giovanni Addolorato z Talianska sa venoval prežívaniu pacientov po transplantácii, skupina osôb s včasnou transplantáciou (kde sa nečaká na 6 mesačnú abstinenciu) síce mala vyššiu mieru ťažkého pitia a relapsov, ale z hľadiska prežívania oproti skupinám, kde transplantácia nebola vôbec, bolo prežívanie podstatne lepšie (išlo o multicentrickú štúdiu vedenú vo Francúzsku a Belgicku prof. Louvetovou z Lille). Upozornil aj na nevhodnosť užívania disulfiramu pri pokročilej alkoholovej chorobe pečene (ALD), tam prichádza do úvahy najskôr baklofén a akamprosát.

Ako štvrtý vystúpil v on-line prenose prof. Bankole Johnson z USA so štúdiou pod názvom AD 04-301 (prednáška je dostupná na stránke Adial Pharmaceuticals). Ide o 24-týždňovú, multicentrickú medzinárodnú, randomizovanú, placebom kontrolovanú štúdiu v III. fáze klinického skúšania s počtom účastníkov N=303, kde sa skúmala účinnosť ondansetrónu v dávke 2x0,33 mg denne v geneticky špecifikovanej subpopulácii pacientov (kombinácia piatich špecifik týkajúcich sa sérotonínového transportéra a 5-HT₃ receptora). Z hľadiska primárneho výsledku (podiel dní ťažkého pitia, PHDD) bol zaznamenaný efekt preparátu AD04 (nepromujú ho explicitne ako ondansetrón) iba v prvom a v šiestom mesiaci v porovnaní s placebom, a to len u pacientov s ťažkým pitím (ale do 10 nápojov na deň, DDD<10). Absolútna zmena činila 23 %. Z ich pohľadu ide o precíznu medicínu, z pohľadu praktika o zúfale hľadanie ihly v kope sena za nemálo peňazí (genotypizácia by v praxi určite stála nemálo peňazí). Táto tretia fáza vychádzala zo skorších zistení druhej fázy, kde sa viazanosť efektu na genotyp odhalila.

Poobedňajšie sympóziu venované manažmentu AUD (tretie v poradí) bolo venované použitiu oxybátu sodného v liečbe závislosti od alkoholu. Sympóziu predsedali spomínaný prof. Otto Lesch z Viedne a prof. Wim Van den Brink z Holandska. Tomuto sympóziu bola na AT konferencii venovaná bližšia pozornosť, časť prezentovaných výsledkov doplnenú o všeobecné informácie uvádzame aj tu.

Oxybát sodný (nátriumoxybát, skrátene SMO, ATC kód N07XX04) je sodná soľ kyseliny gamahydroxymaslovej (GHB). Je registrovaný v USA od r. 2002 a v Európe od r. 2005 pod firemným označením Xyrem na liečbu narkolepsie a od r. 1991 v Taliansku a od r. 1999 v Rakúsku pod označením Alcover na liečbu alkoholizmu (pôvodne na detoxifikáciu). Primárne je to tekutina, aj keď sa jedna z firiem pokúšala registrovať liek vo forme granúl vo vrecúškach práve na závislosť od alkoholu. Neúspešne. Európska medicínska agentúra v r. 2017 zamietla žiadosť. Hlavne pre nedostatočné alebo protichodné výsledky najdôležitejších štúdií. Tomuto podaniu predchádzalo analogické sympóziu na 14. kongrese ESBRA vo Varšave, kde boli prezentované výsledky použitia oxybátu sodného v odvykaní (štúdia GATE1), v prevencii relapsov alkoholovej závislosti (štúdia GATE2), interakcie pevnej formy lieku a retrospektívne dáta o použití v severnom Taliansku. Toto sympóziu dopĺňalo vtedy relatívne slabú, ale slubnú dôkazovú bázu, ktorú pre Cochrane Library spracovali Leone et al. v r. 2010.

Samotná kyselina gamahydroxymaslová (pod skratkou GHB) je známa a reportovaná v správach EMCDDA aj ako sedatívna droga (rape drug), hoci posledná tematická monografia je pomerne stará, z r. 2008, a chýbajú

v nej práve dáta k využitiu v prevencii relapsu závislosti. GHB je telu vlastná látka, ktorá je súčasťou degradácie kyseliny aminomaslovej (GABA) a spätne môže byť jej prekursorom (na rozdiel od nej je ale schopná preniknúť hematoencefalickou bariérou). GHB má vlastné receptory (pôvodne označené ako GPR172A alebo SLC52A2, klonované u človeka prvý krát v r. 2007, a slúžiace súčasne ako transportér pre riboflavín, odtiaľ označenie hRFT3), na ktoré sa viaže GHB v nanomolárnych koncentráciách. Ide o excitačný s G-proteínom spriahnutý receptor (GPCR). Súčasne je dlhšie známe, že pôsobí v milimolárnych množstvách ako agonista GABA-B receptorov, pôvodne predpokladaný účinok na extrasynaptické GABA-A receptory bol v jednej z prác vylúčený (Connelly et al., 2013).

Ako prvá v tomto sympóziu vystúpila dr. Henriette Walterová, spolupracovníčka prof. Lescha, ktorá liek považuje za mimoriadne bezpečný. V súhrne uviedla, že liekom bolo v rámci post-marketingového sledovania liečebných okolo 300 tisíc osôb, že jestvuje databáza údajov od vyše 3 tisíc pacientov zo 46 klinických skúšaní. Neboli zistené žiadne vedľajšie účinky pri kombinácii alkoholu a SMO, najčastejšie sa vyskytujú: závraty (10,6 %), vertigo (4,8 %), cefalea (4,2 %), nebolo evidované žiadne úmrtie. Navzdory očakávaniam, má liek nízky potenciál abúzu (dávka 1,2 g/70 kg Alcoveru približne zodpovedá 12 g etanolu, jednému nápoju). Závislosti od ilegálnej GHB boli reportované v rozmedzí 10 až 312 g. Abstinenčný stav sa rieši znížením dávky.

Nasledoval prof. Otto Lesch s prehľadom využitia SMO v detoxifikačnej liečbe. Sám osobne neodporúča tento liek pri ťažkých abstinenčných stavoch. Výhodný je skôr pri odvykacích prejavoch ľahkej až strednej intenzity, pretože podľa neho nemá taký sedatívny a ani nepriamo antidopamínergický účinok, čím neznižuje motiváciu pacienta a dá sa s ním teda od začiatku pracovať psychoterapeuticky. Typologicky ho teda neodporúča v detoxifikácii pacientov typu Lesch I, ale skôr typu Lesch II-IV, a v prevencii relapsov pri typoch III a hlavne IV.

Tabuľka 1. Prehľad štúdií oxybátu sodného v indikácii odvykania od alkoholu

Štúdia	Publikácia	Fáza	Dizajn	Kontrola	N	Dĺžka liečby
	Gallimberti et al. (1989)		DB	placebo	23	
	Addolorato et al. (1999)		SB	diazepam	60	10 dní
	Ceccanti et al. (1996)					
	Elsing et al. (1996)			klometiazol		
GP 29-96	Nimmerrichter et al. (2002)		DB	klometiazol	98	6+2 dni
	Nava et al. (2007)		OL	diazepam	42	3 týž.
GATE 1	Lesch et al. (2013) Caputo et al. (2014)	III-IV	DB	oxazepam	126	10 dní

Vysvetlivky: DB – dvojito zaslepená štúdia, SB – jednoducho zaslepená štúdia, OL – open label

Tretí v poradí vystúpil prof. Wim Van den Brink s prehľadom využitia SMO v udržaní abstinencie aktualizovaným o čerstvo publikované výsledky štúdie GATE 2 (Giraud et al., 2022). Prehľad doplnený o údaje z literatúry uvádzame v tab. 2. Išlo o dvojramennú štúdiu, v aktívnom ramene pacienti dostávali oxybát sodný vo forme sirupu v dávke 50mg/kg/deň, v kontrolnej placebo. Aktívna liečba trvala 6 mesiacov, ďalších 6 mesiacov boli obe skupiny sledované. Pred randomizáciou pacienti abstinovali najmenej 20 dní. Primárne sa sledovala kumulatívna dĺžka abstinencie (CAD, zrátané všetky dni abstinencie v priebehu 6 mesiacov), ako vedľajší sledovaný parameter slúžila prierezová abstinencia, čas do prvého relapsu a craving. Pacienti v aktívnom ramene abstinovali o 43 dní dlhšie (medián v prvom polroku), v priebehu celého sledovaného roka to bolo takmer 83 dní, zistená bola ale výrazná heterogenita medzi centrami. Signifikantne dlhšie abstinovali oxybátom liečení pacienti s typom Lesch II, III a IV, efekt pretrvával aj po ukončení liečby.

Tabuľka 2. Prehľad štúdií oxybátu sodného v indikácii prevencie relapsu/udržania abstinencie

Štúdia / sponzor	Publikácia	Fáza	Dizajn	Kontrola	N	Dĺžka liečby
	Gallimberti (1992)		DB	PLB	82	3 mes.
	Di Bello et al. (1995)		DB	PLB	17	6 mes.
SMO032/10/03 D&A Pharma	Guiraud et al. (2021)	Iib	DB	PLB	509	12 týž.
GATE 2 Laboratorio Framaceutico Ct S.r.l.	Guiraud et al. (2022)	III-IV	DB	PLB	314	6 mes.
Oxylife Study (2020-) Laboratorio Framaceutico Ct S.r.l.	(beží)				240?	12 týž.
	Caputo et al. (2003)		OL	naltrexón	35	3 mes.
	Nava et al. (2006)		OL	Naltrexón, disulfiram	55	10 dní
	Caputo et al. (2007)		OL	naltrexón	55	3 mes.

Sympóziu ukončil svojou dizertačnou prácou Julien Giraud, ktorý predstavil výsledky sieťovej metaanalýzy 1082 pacientov zo siedmich randomizovaných kontrolovaných štúdií využitia SMO v liečbe závislosti od alkoholu. Podiel dní s abstinenciou (PDA) je vyšší pri liečbe pacientov so závažným stupňom závislosti (to sú tí, ktorí majú vysokú spotrebu a súčasne nie sú schopní v začiatku abstinovať / redukovať pitie) a efekt rastie s dĺžkou liečby (+11,3 % mesačne). Vo vysoko rizikovej skupine bol ešte vyšší efekt SMO v kombinácii s naltrexónom, než pri samostatnom použití (relatívne riziko RR=5,94 vs. 2,91).

Z hľadiska liečby závislostí sa viacero príspevkov venovalo v čase konferencie aj baklofenu a ovplyvneniu GABA-B receptorov. Prof. Roberta Agabiová z Talianska predstavila výsledky svojej metaanalýzy, publikovanej

v Cochraneovej knižnici v tomto roku, podľa nej máme evidenciu vysokej istoty (spolu 16 štúdií, 1273 účastníkov), že baklofén, v porovnaní s placebom, zvyšuje podiel (percento) dní abstinencie (mean difference 9,07). V ostatných výsledkoch rozdiel nebol, ale výsledky sú potvrdené vo všetkých skupinách pacientov, s výnimkou nedetoxikovaných a tých, čo dostávali len stredné dávky.

Jérôme Jeanblanc z Amiens predstavil výsledky predklinickej štúdie lavo- a pravotočivých enantiomérov baklofenu s odlišným účinkom na pitie potkanov v závislosti od pohlavia. Zatiaľ čo racemická zmes, resp. R(+)-baklofén znižovali spotrebu, viac u samcov, ľavotočivý enantiómér na spotrebu vo všeobecnosti nemal efekt a dokonca u niektorých jedincov, hlavne samíc, ju zvyšoval.

Alosterická modulácia GABA-B receptorov je v súčasnosti vďaka baklofenu jedným zo študovaných mechanizmov, Giancarlo Colombo z Talianska predstavil sľubné výsledky novo syntetizovaného pozitívneho alosterického modulátora GABA-B receptorov KK-92A v predklinickom modeli u potkanov.

Z novších nádejných mechanizmov bol ešte v plenárnej prednáške predstavil Roberto Ciccocioppo z Talianska možnosti inhibície fosfodiesterázy 7 (PDE7) v ovplyvnení AUD (ovplyvnenie PDE4 a 10 je známe už dlhšie).

Pomerne silno boli zastúpené gastroenterologické sympóziá, kde dominovali témy „osy črevo-pečeň“ (prípadne črevo-pečeň-mozog) a „priepustného čreva“ (angl. „leaky gut“). Autor posledne zmieneného termín prof. Ali Keshavarzian z amerického Chicaga mal v jednom zo sympózií prednášku, v ktorej upozornil, že táto hypotéza dlho nebola publikovateľná a trvalo roky, kým niektorý z časopisov akceptoval jeho článok. Išlo v podstate o zistenie, že u alkoholikov s cirhózou je prítomná črevná permeabilita, čo bolo zisťované pôvodne meraním vstrebávania laktulózy. Dnes je fenomén črevnej permeability akceptovaný, ale stále sa vedú polemiky, akú úlohu hrá v tzv. multi-hit hypotéze pokročilej ALD. Je totiž jasné, že pitie alkoholu u časti osôb vedie k cirhóze, ale potrebné sú aj ďalšie faktory, ako sú bakteriálny endotoxín či fungálny beta-glukán. Dnes vieme, že alkohol dokáže priamo narúšať funkciu enterocytov, pohárikovitých buniek v črevnom epiteli, aj črevný mikrobióm, o čom prednášala prof. Chokshi z Londýna. Upozornila tiež, že dysmikrobiózu predchádza translokácia baktérií, čiže porucha črevnej bariéry je prvotným mechanizmom. Podstatou permeability je najmä narušenie tesných spojení (tight junctions) enterocytov. Prof. Khara-banda z Omahy predstavila, ako možno liečbou betaínom predísť narušeniu metabolizmu metionínu (typicky je znížená koncentrácia S-adenozylmetionínu a naopak zvýšená koncentrácia S-adenozylhomocysteínu) a v dôsledku

udržiavania normálnej úrovne metylačných reakcií zabrániť permeabilite. Ďalší konkrétny mechanizmus, ako etanol spôsobuje narušenie tesných spojení, je priamy vplyv na kalciové kanály (TRPV6 a CaV1.3). Prof. Rao z Memphisu ukázal, kde konkrétne pôsobí v molekule TRPV6 etanol, a ako stimuluje činnosť týchto kanálov, negatívny vplyv influxu vápínka potvrdzuje zistenie, že knock-outované myši pre tento typ kanála majú nižšiu endotoxémiu a systémový zápal navodené užívaním etanolu (podrobnejšie Meena et al., 2023). Zabrániť narušeniu intestinálnej bariéry je podľa prof. Keshavarziana možné aj napr. baktériami kmeňa GG druhu *Lactobacillus*.

Vela tém bolo venovaných metabolomike, genetike, množstvo aj inej patológii ako je kardiomyopatia, Wernickeho-Korsakowov syndróm, no za všetky na záver ešte aspoň niečo z výsledkov z prevažne amerického sympózia venovaného karcinogenéze asociovej s alkoholom, keďže tam boli publikované výsledky aj s určitým praktickým výstupom. Tak sa zdá, že pri niektorých druhoch karcinómov expozícia alkoholu funguje nielen v tumorigenéze (t. j. v incidencii nádorových ochorení) ale aj v ich agresivite (t. j. metastázovaní). Konkrétne v modeli myšacieho karcinómu prsníka na alkohol boli citlivejší mladí jedinci a to tak na vznik nádoru, alkohol ale zvyšoval aj jeho agresívnosť, v dospelosti alkohol hlavne zvyšoval agresivitu nádoru, predpokladajú sa odlišné mechanizmy v tumorigenéze (PAK1/PAK4) a metastázovaní (p38gamma MAPK). Podobne alkohol zvyšuje riziko high-grade karcinómu prostaty, a tiež riziko metastázovania, kľúčovým sa javí fragmentácia Golgiho aparátu. Dokonca pri hepatocelulárnom karcinóme majú pacienti, ktorí následne abstinujú, lepšie prežívanie. Alkohol teda zvyšuje agresivitu nádoru (osobitne zistená pozitivita CD133, ktorá svedčí o horšej prognóze, je dôsledkom chronickej expozície alkoholu).

Podakovanie: Ďakujeme sekcii medicíny závislostí za prislúbenú refundáciu registrácie na podujatí.

MUDr. Miroslav Grohol
MUDr. Boris Bodnár, MBA