

Vážená paní doktorko, vážený pane doktore,

dovolte nám nabídnout Vaším pacientům možnost účasti v klinickém hodnocení **PSIKET_002CZE** (Psilocybin – **strategie rychlé antidepressivní odpovědi u deprese komorbidní s onkologickým onemocněním**), která v současnosti probíhá v Národním ústavu duševního zdraví v Klecanech.

Budeme velice rádi, pokud nám budete referovat pacienty, kteří splňují vstupní kritéria (viz dále) a zároveň projeví o účast ve studii zájem.

Jestliže bude Vámi referovaný pacient úspěšně zařazen do studie (viz dále), náleží Vám finanční odměna ve výši 1000 Kč.

ZDŮVODNĚNÍ KLINICKÉHO HODNOCENÍ

Depresivní symptomatologie je u pacientů s onkologickým onemocněním velmi častou komorbiditou [1] a má zásadní negativní dopad na kvalitu života onkologicky nemocných, může se podílet na nepříznivém průběhu vlastního onkologického onemocnění, zvýšené mortalitě [2] i nižší adherence s protinádorovou léčbou [souhrnně 3,8]. Současné možnosti farmakologické i nefarmakologické léčby jsou pak limitované [4,8].

V nedávné době byl ve třech nezávislých studiích prokázán efekt psilocybinu, resp. psilocybinem asistované psychoterapie na zmírnění afektivní symptomatologie u populace pacientů s onkologickým onemocněním [5,6,7]. Poslední dvě studie popsaly rychlý, podstatný a dlouhotrvající efekt doprovázený zlepšením kvality života u 60-80% těchto pacientů.

ÚČEL A PRŮBĚH KLINICKÉHO HODNOCENÍ

Jedná se o klinické hodnocení fáze II, zaměřené na posouzení antidepressivního účinku 20 mg **psilocybinu** u pacientů s depresí komorbidní k onkologickému onemocnění. Účinek psilocybinu bude srovnáván s **ketaminem** (prokázáný rychlý antidepressivní efekt) a *aktivním placebem* midazolamem (bez antidepressivního účinku) ve dvojitě zaslepeném uspořádání o třech paralelních skupinách. Celkem 60 pacientů bude do jednotlivých skupin randomizováno v poměru 1:1:1. V případě prokázané antidepressivní odpovědi (definovaný pokles na objektivní škále deprese za 4 týdny od podání studijní medikace) bude pacient-„responder“ dále sledován ve follow-up (6 měsíců). V případě nedostatečné antidepressivní odpovědi bude „non-responderům“ nabídnut vstup do otevřené (open-label) extenze studie s podáním jedné z aktivních látek. Tento krok je zvolen z důvodů vědeckých a etických, s cílem maximalizovat pravděpodobnost potenciálního benefitu zařazených pacientů.

NOVÝ TERAPEUTICKÝ PŘÍSTUP

Psychedeliky-asistovaná psychoterapie (PAP) je v současnosti intenzivně zkoumaný přístup léčby deprese. PAP zahrnuje podání psychedelické látky v bezpečném profesionálním prostředí, za přítomnosti a podpory vyškolených terapeutů. Samotnému sezení předchází psychologická příprava klienta, a je následováno několika sezeními zaměřenými na zpracování a porozumění (tzv. integraci) zkušenosti. PAP je tedy založena na kombinaci působení jak samotné látky, tak doprovodné psychoterapie [podrobnosti v 8].

Přílohy:

- 1) Popis role referujícího specialisty (str. 2)
- 2) Zařazovací a vylučovací kritéria (str. 3-4)
- 3) Doporučené informace pro ústní podání ošetřujícího lékaře o PSIKET_002 pacientovi (str. 5)
- 4) HADS (Nemocniční škála úzkosti a deprese) - Instrukce pro vyhodnocení (str. 6)
- 5) Literární přehled problematiky (str. 7)

Samostatná příloha: HADS (Nemocniční škála úzkosti a deprese) – Dotazník: verze pro klienta

ROLE REFERUJÍCÍHO LÉKAŘE SPECIALISTY

▪ Fáze výběru pacientů a screening (fáze 1, F1)

Pacienti jsou do studie referováni lékaři specialisty (onkolog, hematooonkolog, paliatr, internista, ev. jiné odbornosti) z pracovišť interní a onkologické medicíny a paliativní péče v České republice.

Prosíme Vás, lékaře specialistu, tímto o:

- a) Zhodnocení, zda je pacient splňuje-li vstupní kritéria (vyjma přesné psychiatrické dg.),
- b) Administrování jednoduchého dotazníku (**HADS**, Hospital Anxiety and Depression Scale) k orientačnímu zhodnocení subjektivně vnímané deprese. Naskóruje-li pacient 8b a více bodů na škále „D“ je u něj deprese pravděpodobná a pacienta lze referovat.
- c) Sdělení základních informací o studii pacientovi v souladu s těmito podklady (viz níže), aby se mohl rozhodnout, zda má o další postup ve studii zájem.
- d) V případě zájmu pacienta a vhodnosti jeho zařazení nám, prosíme, takového pacienta referujte na e-mailové adrese: **psiket002@nudz.cz** (příp. lze zařazení pacienta konzultovat na tel. +420 777 485 446).
- e) Poskytněte nám prosím lékařské zprávy a vyšetření pacienta (viz následující).

Požadované informace o pacientovi od Vás, ošetřujícího lékaře specialisty:

- **diagnóza a klinické stádium onkologického onemocnění,**
- **nejnovější laboratorní nálezy** (KO, mineralogram, markery funkce jater a ledvin, glykemie), (v optimálním případě 1 týden staré ke dni referování pacienta),
- zhodnocení celkového zdravotního stavu pacienta a **předpokládaný vývoj** onkologického onemocnění v nejbližších měsících, resp. odhad předpokládané doby přežití,
- zhodnocení **rizika invaze** onkologického onemocnění **do CNS** na základě onkologické dg. nebo rozsahu onemocnění, v případě rizika invaze do CNS budeme požadovat poskytnutí předchozích vyšetření CT či MR mozku s negativním nálezem, bylo-li provedeno v rámci zdravotní péče a je max. 1,5 měsíce staré (ke dni referování pacienta),
- vyšetření **EKG** a popis EKG internistou či kardiologem, pokud bylo provedeno v rámci zdravotní péče a je max. 1 týden staré (ke dni referování pacienta),
- v případě léčby bolesti **opioidy** budeme požadovat převedení na lékové formy s prodlouženým účinkem či řízeným uvolňováním léčiva (perorální lékové formy nebo transdermální náplasti) tak, aby denní dávka opioidů byla užita/aplikována nejméně 6 hodin před podáním studijní medikace (vždy v cca 10h dopoledne) a nejdříve 6 hodin po podání studijní medikace, platí i pro léčivé přípravky s účinkem delším než 12 hod.

O výše uvedené informace Vás žádáme v podobě datovaných a signovaných standardních **lékařských zpráv** (např. EKG s popisem, výpisy laboratorních výsledků apod.) a jednoho krátkého **souhrnu** s uvedením, že klient splňuje vstupní kritéria (vč. HADS).

▪ Další fáze studie

Další fáze studie budou zahrnovat návštěvy NUDZ (Vstup do studie F2 a samotnou terapeutickou část F3-F5) v Klecanech a distanční follow-up (F6).

STUDIJNÍ POPULACE - VSTUPNÍ KRITÉRIA

Pozn. **modře** označená kritéria budou hodnocena zvláště při vstupu pacienta do studie studijním psychiatrem

▪ Zařazovací kritéria

- 1) **Muži a ženy** ve věku **18–75 let**
- 2) **Diagnóza splňující operacionální diagnostická kritéria pro depresivní syndrom (F41.2, F32.1, F32.2) komorbidní s onkologickým onemocněním**, které:
 - a) je v pokročilém stádiu podle úsudku referujícího onkologa/hematoonkologa/internisty/paliatra, nebo
 - b) je se špatnou prognózou (medián přežití 5 a méně let), nebo
 - c) aktuálně progreduje, nebo
 - d) vykazuje rekurenci, nebo
 - e) je ve fázi kontrovaného onemocnění, od stanovení onkologické dg. uběhlo alespoň 6 měsíců, ale pacient stále vykazuje reaktivní depresivní komorbiditu.
- 3) Z hlediska antidepresivní léčby mohou být zařazeni pacienti, kteří:
 - a) neužívali a **neužívají** pravidelně jakákoliv standardní **antidepresiva** (SSRI, SNRI NaSSA, SARI, tricyklická a tetracyklická AD), nebo
 - b) v současnosti **užívají** standardní **antidepresiva** (SSRI, SNRI NaSSA, SARI, tricyklická a tetracyklická AD) alespoň 6 týdnů ve stabilní dávce, ale léčba jim neposkytla uspokojivý psychický stav.
 - c) U pacientů, kteří podstoupili **psychosociální intervence** (poradenství, psychoterapii, konzultace podpůrného a paliativního týmu), neposkytly tyto intervence uspokojivý stav.
- 4) **Kognitivní zdatnost pacienta umožňující porozumění informacím o KH a studijním dotazníkům**
- 5) Každý pacient musí mít zajištěného **pečovatele** (blízký, příbuzný), který doprovodí pacienta na 1. návštěvu, vyzvedne pacienta při propouštění po (každém) Sezení s látkou a bude s pacientem v osobním kontaktu minimálně 5 dní v týdnu. Tento pečovatel musí být k dispozici po celou dobu klinického hodnocení.
- 6) Účastníci v plodném věku/při zachované plodnosti musí souhlasit s používáním předepsaných metod **antikoncepce a zabránit otěhotnění** po dobu účasti v klinickém hodnocení:
 - a) Ženy – požadujeme správné používání **alespoň bariérové antikoncepční metody** nebo sexuální abstinence. Není požadována hormonální antikoncepce, ale je akceptovaná, pokud již pacientka užívá a není tato kontraindikována vzhledem k onkologické dg.
 - b) Muži – použití adekvátní alespoň bariérové antikoncepční metody nebo sexuální abstinence.

▪ Vylučovací kritéria

Pacient **nesmí být zařazen** do klinického hodnocení, pokud splňuje některé (minimálně jedno) z následujících kritérií:

- 1) **Onkologické onemocnění** se známou **invazí do CNS** či jiné závažné onemocnění CNS (výjimku tvoří asymptomatické postižení CNS u hematologických onemocnění, které bylo залéčeno intratekálními cytostatiky či radioterapií). V případě rizika invaze základního onemocnění do CNS může být pacient do studie zařazen pouze, pokud bylo provedeno zobrazení CNS (CT/MR) s negativním nálezem.
- 2) Ložiskový **neurologický nález**
- 3) **Nemožnost p.o. podání** studijní medikace ve formě tobolek
- 4) Předpokládaná **doba přežití** pacienta méně než 4 měsíce
- 5) Pacientův stav neumožňuje dodržení pravidel **konkomitantní léčby**
- 6) Známa nesnášenlivost nebo **alergie** na psilocybin, ketamin, midazolam či jiné léčivo ze skupiny benzodiazepinů
- 7) **Těhotenství či kojení**
- 8) **Jaterní dysfunkce** s hodnotami GGT, AST, ALT > 5x horní hranice normy, celkový bilirubin > 50 μmol/l

- 9) **Kardiovaskulární instabilita** ve smyslu nekorigované hypertenze (TK \geq 140/90 mm Hg – průměrná hodnota z 3 měření), anginy pectoris, srdečního selhání nebo preexistujících klinicky významných změn v EKG (významné převodní poruchy, významné arytmie) či tachykardie (\geq 100 tepů/min – průměrná hodnota z 3 měření)
- 10) Prodělaný **infarkt myokardu** před méně než 6 měsíci
- 11) Prodělaná cévní **mozková příhoda** a/nebo TIA před méně než 6 měsíci
- 12) Klinicky významná **periferní vaskulární onemocnění** (akutní žilní trombóza, chronická žilní insuficience ve stádiu bérceových vředů, ischemická choroba dolních končetin ve stádiu klaudikací)
- 13) **Dušnost** jakékoliv etiologie vyššího stupně než NYHA II, akutní respirační selhání nebo těžká respirační insuficience, syndrom spánkové apnoe
- 14) Těžká **trombocytopenie** $< 30 \times 10^9/l$, rezistentní na substituci
- 15) **Myasthenia gravis**
- 16) **Epilepsie** vč. anamnézy ojedinělých epileptických záchvatů
- 17) **Renální insuficience** s hodnotou GFR méně než 0,66 ml/s/1.73 m² dle CKD-EPI (kreatinin)
- 18) Známary **paraneoplastický syndrom** či ektopická produkce hormonů primárním tumorem, v rámci kterého by mohlo dojít k hyperkalcemii, Cushingově syndromu, hypoglykemii, SIADH či karcinoidovému syndromu
- 19) **Diabetes mellitus** na inzulínu nebo korigovaný perorálními antidiabetiky, pokud se v anamnéze vyskytla klinicky významná hypoglykemie
- 20) **Glaukom**
- 21) Neléčená nebo nedokonale kompenzovaná **hyperthyreóza**
- 22) Jakékoliv **psychotické onemocnění současné nebo anamnestické z okruhu diagnóz F2x.x**
- 23) **Současná nebo anamnestická bipolární afektivní porucha F31.x a manická fáze F30.x**
- 24) **Současná těžká depresivní epizoda s psychotickými příznaky F32.3 a F33.3**
- 25) **Přítomnost sebevražedných představ/chování**
- 26) **Organické duševní poruchy včetně symptomatických F00.x-F09.x**
- 27) **Psychotické poruchy způsobené užíváním návykových látek (F10.x – F19.x), disociativní porucha (F44.x), poruchy příjmu potravy (F50.x), emočně nestabilní, resp. hraniční porucha (F60.3)**
- 28) **Současná nebo anamnestická alkoholová nebo drogová závislost F1x.x.** (kromě opioidů a léčebného konopí užívaných v souladu s řízenou léčbou základního onemocnění), pokud nelze prokázat alespoň 2 roky abstinenci
- 29) Prodělání **elektrokonvulzivní terapie** před méně než 3 měsíci
- 30) **Příbuzný pacienta I. řádu, který trpí schizofrenií, jinou psychotickou poruchou** (pokud nebyla vyvolána látkou nebo zdravotním stavem)
- 31) Nevhodnost zařazení pacienta na základě klinického úsudku zkoušejícího lékaře

DOPORUČENÉ INFORMACE PRO ÚSTNÍ PODÁNÍ OŠETŘUJÍCÍHO LÉKAŘE O PSIKET_002 PACIENTOVI

Diagnóza onkologického onemocnění je pro mnoho lidí náročnou životní zkušeností a nemalá část pacientů prožívá v různé fázi nemoci déletrvající pokles nálady, úzkost, tíseň, stres, či jiné zhoršení psychického stavu. Studie PSIKET_002CZE hodnotí vliv jednorázové dávky psilocybinu a ketaminu, resp. psilocybinem/ketaminem asistované psychoterapie, na příznaky **deprese a úzkosti**, které se rozvinuly v souvislosti s **onkologickým onemocněním**.

Co je psychedeliky asistovaná psychoterapie (zkráceně PAP)?

Psychedelika jsou látky, které dočasně mění obvyklý způsob vnímání, myšlení a prožívání emocí (navozují tzv. **rozšířený stav vědomí**). Psychedeliky-asistovaná psychoterapie spočívá v podání psychedelika v bezpečném profesionálním prostředí, za přítomnosti a podpory vyškolených terapeutů. Tomuto sezení předchází přípravná setkání, a je následováno několika setkáními zaměřenými na zpracování a porozumění zkušenosti. PAP je tedy založena na kombinaci působení jak samotné látky, tak doprovodné psychoterapie.

Publikované studie ukazují, že psychedeliky navozený stav může klientovi umožnit **nahlédnout na vlastní situaci z nové perspektivy** a přinést vhledy a prožitky, které mohou být zdrojem pro zlepšení psychického stavu.

Co je psilocybin? Co je ketamin?

Psilocybin je to látka, která se přirozeně vyskytuje v některých houbách (nejznámější jsou lysohlávký). Ve výzkumu se používá čistý, synteticky připravený. **Tři nedávno provedené studie v USA, které hodnotily vliv psilocybinem-asistované psychoterapie na depresivní/úzkostné příznaky a kvalitu života onkologicky či jinak vážně nemocných pacientů, přinesly pozitivní výsledky.**

Ketamin je registrované léčivo, které se v lékařství používá jako anestetikum a analgetikum mnoho let. V nižších dávkách navozuje podobné změny jako psilocybin. Současné studie ukazují, že má rychle nastupující antidepresivní účinek.

Jsou psilocybin a ketamin bezpečné?

Na základě desítek provedených studií lze konstatovat, že psilocybin je velice málo toxický a jeho tělesné nežádoucí účinky jsou dobře známé. Hlavní rizika spočívají v psychologických nežádoucích účincích, které mohou být v krajním případě extrémně nepříjemné a mohou vést ke zdraví/život ohrožujícímu chování jedince. Nicméně, toto se děje zvláště při laickém užití psychedelik, v nevhodném prostředí. V klinických studiích s psilocybinem se nevyskytly žádné závažné nežádoucí účinky, a to i v případě léčby onkologických nemocných.

Bezpečnostní profil ketaminu je dobře známý, jelikož se jedná o běžně používané anestetikum, které je rutinně podáváno i dětským či vážně nemocným pacientům.

Co obnáší účast v studii PSIKET_002CZE?

Studie je navržena pro dospělé (18 – 75 let), kteří mají onkologické onemocnění a v souvislosti s ním se u nich rozvinuly depresivní příznaky. Kritéria pro zařazení do studie jsou navržena s ohledem na maximální tělesnou a psychologickou bezpečnost účastníků.

Součástí studie jsou nezbytná vstupní vyšetření (vyšetření krve, EKG, vyšetření lékařem). Vlastní terapie pak zahrnuje přípravná setkání, sezení se studijní látkou (psilocybinem/ketaminem nebo aktivní placebo) a následná setkání. Celková doba účasti ve studii je 2-3 měsíce, poté je účastník kontaktován 1-2 měsíce telefonicky po dobu půl roku. Účast v studii PSIKET_002CZE je dobrovolná.

V případě, že budete mít o účast ve studii zájem a budete splňovat kritéria pro vstup do studie, kontaktuje Vás koordinátorka nebo lékař z NUDZ telefonicky. Telefonickým rozhovorem se nezavazujete k účasti ve studii.

Rozhovory s účastníky americké studie s psilocybinem a jejich zkušenost jsou zachyceny v dokumentárním filmu: „A new understanding: The Science of Psilocybin“ z roku 2015 (ke shlédnutí na www.youtube.com).

HADS - INSTRUKCE PRO VYHODNOCENÍ LÉKAŘEM (VERZE PRO LÉKAŘE)

K odpovědím pacienta prosím přiřadte body dle následujícího klíče. Položky jsou rozděleny na otázky na depresi (D) a na anxiету (A). **Souhrnný skóre deprese (D) ≥ 8b. je hranice pro referování pacienta.**

	D	A		D	A
1) Jsem nervózní, napjatý/á			8) Připadám si, jako bych byl zpomalený/á		
Většinou		3	Skoro pořád	3	
Často		2	Velmi často	2	
Někdy		1	Někdy	1	
Výjimečně		0	Vůbec	0	
2) Stále mě těší věci, které mě vždycky těšily			9) Mám pocit stálého napětí, nervozity...něco podobného jako „motýlci v břiše“		
Rozhodně	0		Vůbec		0
Už ne tak moc	1		Občas		1
Jenom trochu	2		Docela často		2
Skoro vůbec	3		Velmi často		3
3) Mívám obavy, avšak z ničeho konkrétního – pocit nedefinovatelného strachu, jako by se mělo přihodit něco špatného			10) Ztratil/a jsem zájem o svůj vzhled – nezáleží mi na tom, jak vypadám		
Skutečně dost a je to celkem zlé		3	Zcela	3	
Ano, ale není to tak zlé		2	Nezabývám se tím tak, jak bych mě	2	
Trochu, ale neznepokojuje mě to		1	Celkem o sebe pečuji	1	
Vůbec		0	Nikoliv, pečuji o sebe stejně jako vždycky	0	
4) Rád/a se směji a snažím se vidět věci vždy spíše z jejich lepší stránky			11) Cítím se neklidný/á, roztěkaný/á, stále jako na trní		
Stále, pokud je to možné	0		Značně		3
Už to není to, co to bývalo	1		Docela dost		2
Rozhodně ne tolik jako dřív	2		Nijak zvlášť		1
Skoro vůbec	3		Vůbec		0
5) Mám plnou hlavu starostí			12) Vyhledávám zábavu a potěšení z různých věcí		
Téměř stále		3	Stejně intenzivně jako vždycky	0	
Často		2	Méně než dříve	1	
Někdy		1	Rozhodně méně	2	
Zřídka		0	Skoro vůbec	3	
6) Cítím se radostně, spokojeně			13) Propadám panice		
Vůbec	3		Opravdu celkem často		3
Zřídka	2		Docela často		2
Občas	1		Ne moc často		1
Většinou	0		Vůbec		0
7) Dokážu si jen tak sednout a relaxovat			14) Rád/a si přečtu dobrou knihu nebo se podívám na zajímavý pořad v TV		
Často		0	Často	0	
Obvykle ano		1	Někdy	1	
Ne moc často		2	Ne moc často	2	
Vůbec		3	Zřídka	3	

LITERÁRNÍ PŘEHLED PROBLEMATIKY:

- [1] Mitchell AJ, Chan M, Bhatti H, et al. Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies. *Lancet Oncol.* 2011;12(2):160-174. doi:10.1016/S1470-2045(11)70002-X
- [2] Pinquart M, Duberstein PR. Depression and cancer mortality: a meta-analysis. *Psychol Med.* 2010;40(11):1797-1810. doi:10.1017/S0033291709992285
- [3] Ross S. Therapeutic use of classic psychedelics to treat cancer-related psychiatric distress. *Int Rev Psychiatry.* 2018;30(4):317-330. doi:10.1080/09540261.2018.1482261
- [4] Ostuzzi G, Matcham F, Dauchy S, Barbui C, Hotopf M. Antidepressants for the treatment of depression in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;4(4):CD011006. Published 2018 Apr 23. doi:10.1002/14651858.CD011006.pub3
- [5] Grob CS, Danforth AL, Chopra GS, et al. Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68(1):71-78. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.116
- [6] Griffiths RR, Johnson MW, Carducci MA, et al. Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *J Psychopharmacol.* 2016;30(12):1181-1197. doi:10.1177/0269881116675513
- [7] Ross S, Bossis A, Guss J, et al. Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial. *J Psychopharmacol.* 2016;30(12):1165-1180. doi:10.1177/0269881116675512
- [8] Bravermanová, A., Tyliš, F. a Horáček, J. 2021. Psychedeliky asistovaná psychoterapie – experimentální strategie v léčbě úzkostně-depresivní symptomatologie vážně nemocných. *Paliativní medicína.* 2021; 2, 2: 30–37.