MITÄ UUTTA ALKOHOLIRIIPPUVUUDEN HOIDOSSA? Onko naltreksonilla ja nalmefeenilla jotain eroa ?

Hannu Alho, Ph.D., M.D.
Professor of Addiction Medicine, University of Helsinki
Research Professor, National institute of Public Health*
Chief Physician, Unit of Substance Abuse, Helsinki University Hospital

*POB 30, 00271 Helsinki, Finland
Phone: +358-20-6108123
Fax: +358-20-6108133
E-mail: hannu.alho@thl.fi

PÄLY koulutus 7.11.2013

Sidonnaisuudet 2010-2013

- Päätoimi
  - Professori, Helsingin yliopisto, Päihdelääketieteen tutkimusyksikkö, Kliininen laitos
- Sivutoimet
  - Tutkimusprofessori, Terveyden ja hyvinvoinnin laitos, THL
  - Ylilääkäri, HUS, alkoholisairauksien poliklinikka, gastroenterologia
- Luottamustoimet terveydenhuollon alalla
  - International Society of Addicction Medicine, President
- Toiminta terveydenhuollon ohjaukseen pyrkivissä hankkeissa
  - A-klinikkasäätiön valtuuskunta
  - VAMP, valtakunnallinen mini-interventioprojekti, ohjaustyöryhmä
- Tutkimuksen rahoitus
  - THL, STM, Alkoholitutkimussäätiö, HY, Y Jahnsson säätiö
- Muut sidonnaisuudet
  - Toistuvia luentoja eri lääkealan yritysten koulutuksissa (Profession Oy, Schering-Plough, Reckitt Benckiser Plc, Oy Lundbeck Ab, MSD)
  - Advisory Board, jäsen, Oy Lundbeck Ab, Mundipharma Inc, Appliedstrategies Ltd

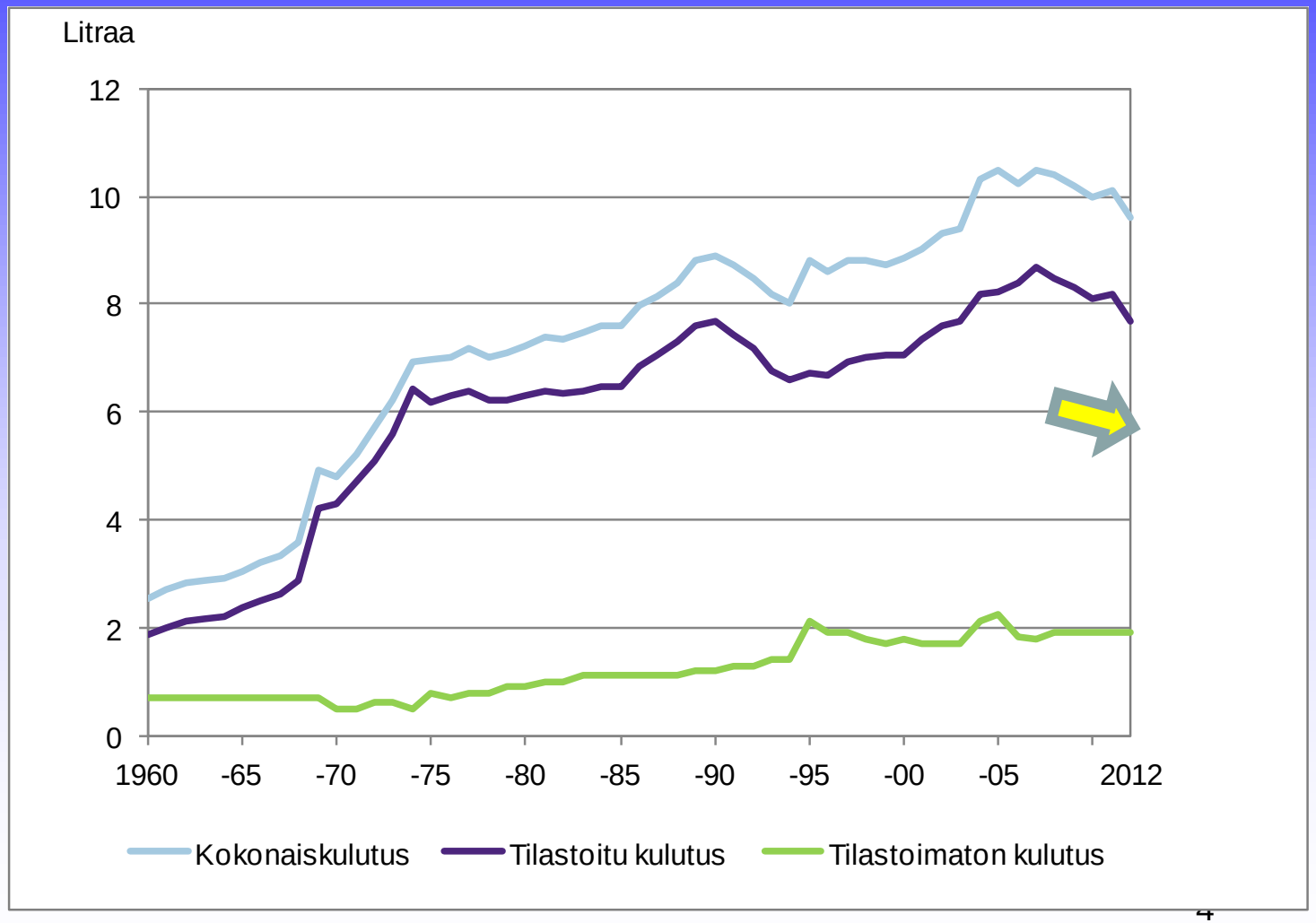
Naltrexone and Nalmefene: Any Meaningful Difference?

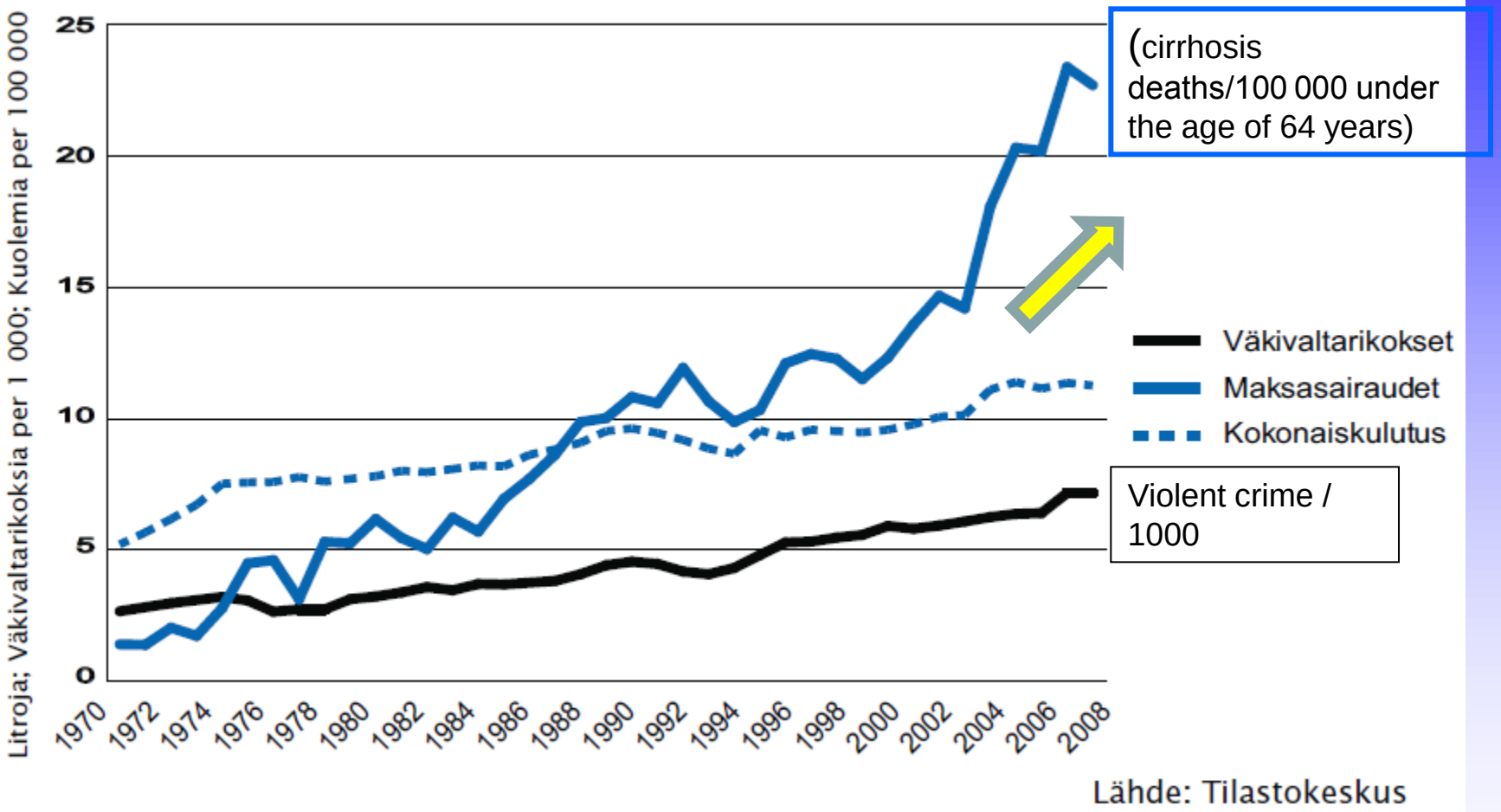
Robert M. Swift
Biological Psychiatry Volume 73, Issue 8 2013 700 - 701

Alkoholin kokonaiskulutus 100 %:n alkoholina asukasta kohti 1960-2012, litraa

v. 2002 9,3
v. 2012 10,1
Muutos +8,6 %

v.2006 10,3
v.2012 9,6
Muutos – 0,7 %




Litroja; Väkivaltarikoksia per 1 000; Kuolemia per 100 000
25
20
15
10
5
0
1970
1972
1974
1976
1978
1980
1982
1984
1986
1988
1990
1992
1994
1996
1998
2000
2002
2004
2006
2008
(cirrhosis deaths/100 000 under the age of 64 years)
Väkivaltarikokset
Maksasairaudet
Kokonaiskulutus
Violent crime / 1000
Lähde: Tilastokeskus

10,3 l. / vava. = yli 15 vuotiaat kuluttavat 12,1 litraa aa alkoholia vuodessa, =

i

- 54 pulloa kossua vuodessa
  - N. 1,1 pulloa kossua / viikko
- Tai 115 pulloa viiniä vuodessa
  - 2,2 pulloa viiniä viikossa
- Tai 780 pulloa keskiolutta vuodessa
  - Viikossa15 ploa olutta
- = 14-16 annosta / viikko

Alkoholinkäytön haittakerroin

- [1]Halme J, Seppä K, Alho H ym. Alcohol Clin Exp Res 2008
- [2]Juomatapatutkimus, THL, 2011
- [3]Itse raportoidun haitan mukaan. Suomi juo, Mäkelä P et al, 2012, THL, http://www.thl.fi/thl-client/pdfs/371e1e08-9bc1-47ea-81aa-68b04f27088c
- # Alho, unpublished = a x b x c / 5.426.674 x100.000

Alkoholiongelman käypä hoito suositus 2011: mitä uutta päivityksessä?

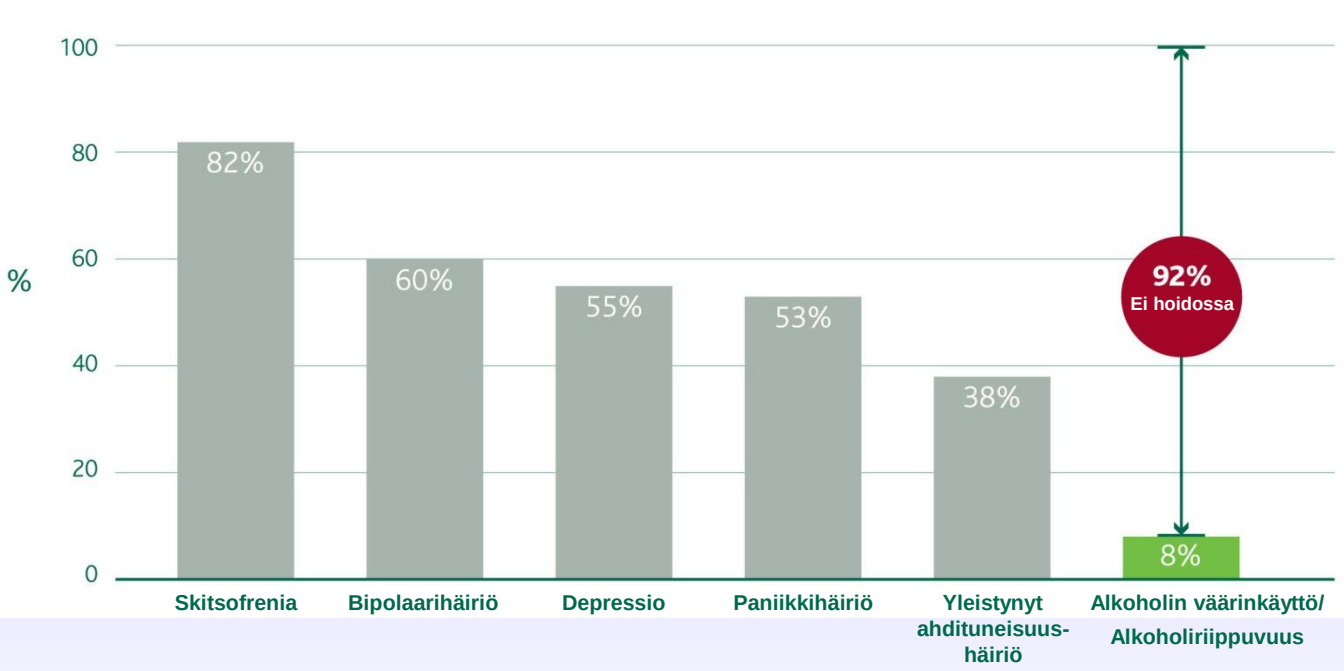
- Nuorten ja ikääntyneiden alkoholinkäyttö
- Alkoholi ja työelämä
- Alkoholi ja mielenterveys -osiota on laajennettu
- Lääkehoitojen uudet vaihtoehdot ja päivitykset
- Psykososiaalisten hoitojen menetelmävaihtoehdot on päivitetty

Alkoholiriippuvuuden hoito:
A: Psykososiaalinen hoito ja kuntoutus

- **Psykososiaalinen hoito on tehokkaampaa kuin hoitamatta jättäminen .»A.**
- **Hoitavan henkilön vuorovaikutustaidot ja hyvä hoitosuhde vaikuttavat hoitotulokseen.»A.**
  - Terapeutin keskeinen tehtävä on luoda hyvä hoitosuhde ja välttää mahdollisuuksien mukaan vastakkainasettelua. Luottamuksen lisääntyessä potilas uskaltaa kertoa myös arkaluonteisia asioita.
- **Kaikissa psykososiaalisissa hoito- ja kuntoutusmuodoissa tärkeää on <u>hoidon jatkuvuus</u>, hyvä yhteistyö sekä potilaan motivoiminen ja sitouttaminen hoitoon**
- **<u>Potilaan mielipidettä on syytä kuulla</u> hoitomuodon valinnassa.**
- **<u>Useimmiten avohoito riittää</u>. Laitoshoidon tarve arvioidaan yksilöllisesti.**

Alle 10% alkoholiriippuvaisista potilaista saa hoitoa sairauteensa

Psykiatristen häiriöiden hoito



Lähde: Kohn et al. Bull World Health Organ 2004; 82: 858–866

Alcohol dependence, current treatment

- Currently, ~8% of patients with alcohol use disorder consult formal health service[1]
- In Finnish clinical trial, 63 % never had treated for alcohol dependence[2]
- Current psychosocial and pharmacological treatments help many patients with alcohol dependence to **achieve abstinence**; however, 40% to 70% of these individuals relapse within 1 year[3]
  - A new concept that can enhance and prolong the effectiveness of these treatments is clearly needed
  - Early detection and assessment
  - The reduced alcohol consumption concept

1. ESEMeD/MHEDEA 2000 investigators. Acta Psychiatr Scand 2004:109 (suppl. 420): 47-54
2. *Heinälä et al., Journal of Clinical Psychopharmacology: **21**(3): 287-292, 2001*
3. Textbook of Substance Abuse Treatment, 4th edition, American Psychiatric Publishing, 2008

The relevance of the reduction of alcohol consumption is demonstrated by a downward shift in WHO risk category

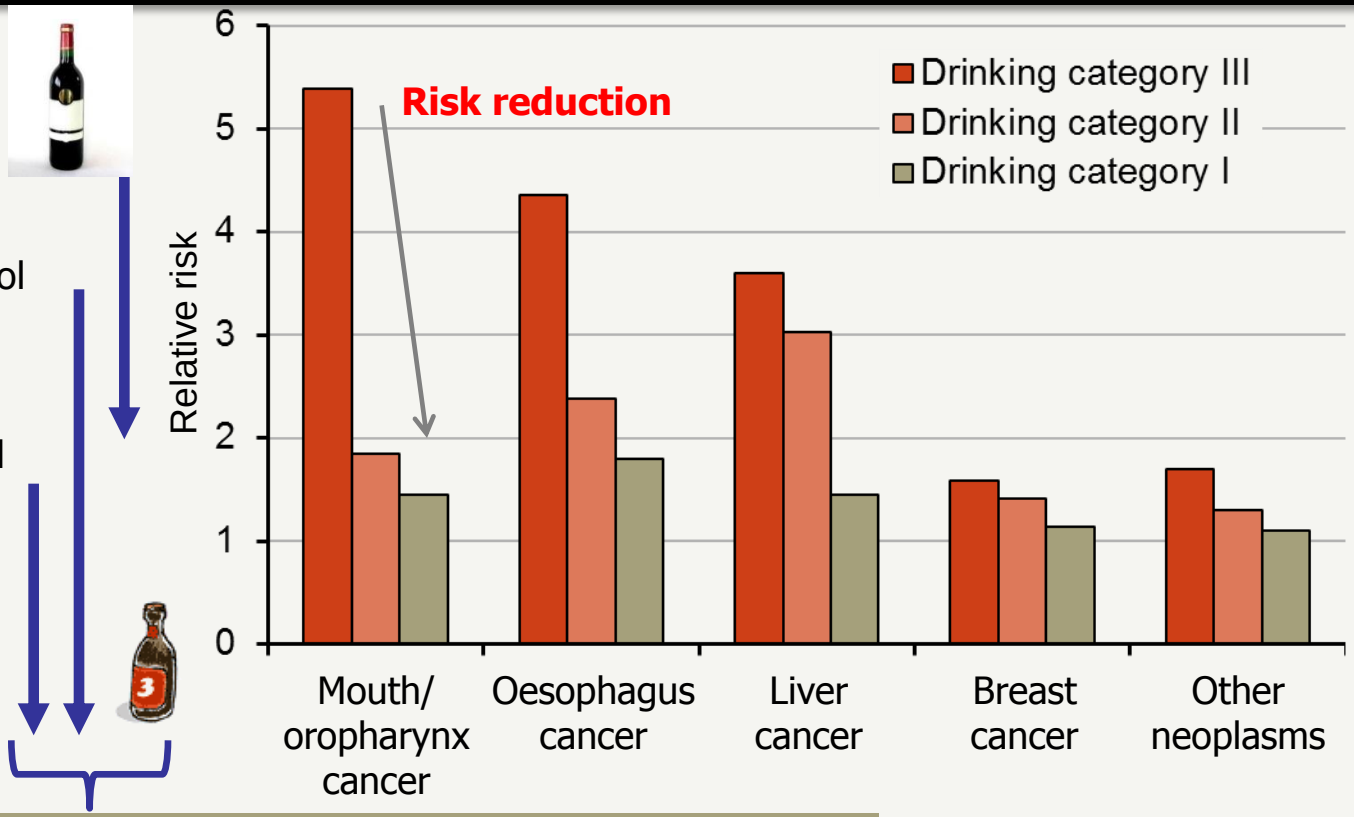
Relative risk by average drinking category

Very high-risk consumption: >60/>100 g (female/male) pure alcohol per day

High-risk consumption: 40–60/60–100 g pure alcohol per day

Medium-risk consumption: 20–40/40–60 g pure alcohol per day

Low-risk consumption: 1–20/1–40 g pure alcohol per day



EMEA: "The goals of alcohol dependence treatment include the reduction in frequency and severity of relapse, and…"

WHO. Global Status Report 2004;
WHO. International guide for monitoring alcohol consumption and related harm, 2000

Hoitotavoitteena vähäisen riskin alkoholikäyttö

- Vähäisen riskin hoitotavoitteella tarkoitetaan sitä, että hoitotavoitteena on alkoholinkäytön vähentäminen ja alkoholinkäytön riskien minimoiminen (haittojen ennaltaehkäisyä)
- Nalmefeenitukimukset tukevat tätä strategiaa
- ESBRA- ja ISAM-2010 asiantuntijapaneelit pitävät strategiaa tehokkaana tapana vähentää alkoholiongelmia
- Rehm J, Roerecke M. *Reduction of drinking in problem drinkers and all-cause mortality. Alcohol Alcohol. 2013 Jul-Aug;48(4):509-13. doi: 10.1093/alcalc/agt021. Epub 2013 Mar 26*
  - *Ceteris paribus*, the higher the level of drinking, the stronger the effects of a given reduction

- TÄMÄ HOITOTAVOITE EI TARKOITA SITÄ ETTÄ ALKOHOLISTA IRTIPÄÄSSEET RIIPPUVAISET VOISIVAT ALOITTAA KOHTUULLISEN ALKOHOLINKÄYTÖN TAI YLEENSÄ ALOITTAA MINKÄÄNLAISTA ALKOHOLINKÄYTTÖÄ !!!

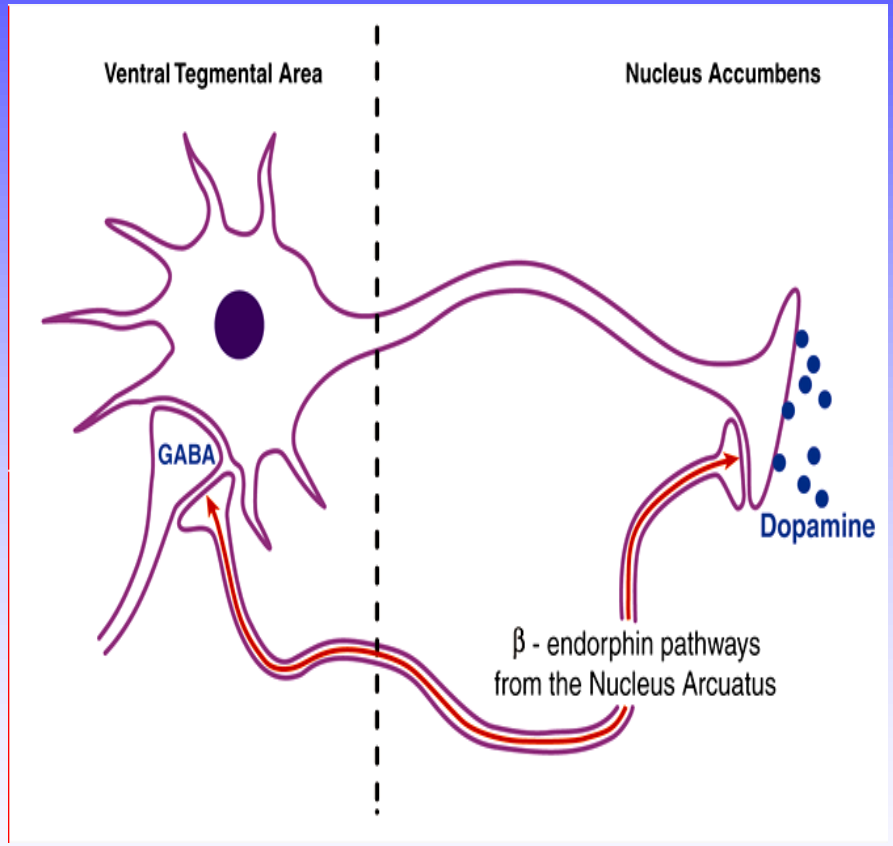
Table 10: Trials in progress for alcohol dependence

Product	Indication	Mechanism of action	Phase	Primary endpoint	Other indications
Gabapentin (National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism)	Abstinence initiation in alcohol dependence	Anti-spasmodic	II	The number of days of abstinence [Time Frame: 8 weeks]	Spasticity, pain, epilepsy
Duloxetine (Eli Lilly)	Relapse prevention during early abstinence	Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor	II	Drinking Quantity and Frequency [Time Frame: 1 time per week for 12 weeks]; Affective State [Time Frame: 1 week (Week 2)]	Major Depressive Disorder, anxiety
Baclofen (National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism)	Alcohol abstainance	GABA receptor agonist	III	% heavy drinking days [Time Frame: 2 years]	Spasticity
Topiramate (Johnson & Johnson)	Reduction in alcohol consumption	Anticonvulsant	III	Alcohol drink/day [Time Frame: 12 weeks]	Epilepsy
Prazosin (Yale University)	Reduction in alcohol consumption	Alpha-adrenergic blockers	III	Drinking measures [Time Frame: 12 weeks]	PTSD, hypertension, anxiety, panic disorder
Olanzapine (Eli Lilly)	Reduction in craving for alcohol	Atypical antipsychotic	III	Drinks per drinking day [Time Frame: up to 36 weeks]	Schizophrenia, bipolar disorder

Source: www.clinicaltrials.gov [Accessed 14th October 2011]

GABA: Gamma-aminobutyric acid; PTSD: Post-traumatic stress disorder

OPIOIDINSALPAAJAT (OS), naltreksoni ja nalmefeeni



Embellished from Gianoulakis 1998

- **Alkoholinkäyttö lisää endogeenisten opiaattien vapautumista, jotka välittävät alkoholin miellyttävää ja vahvistavaa vaikutusta**
- **OS:t estävät (endogeenisten) opiaattien vaikutusta vähentävät alkoholin-himoa ja vähentävät retkahdusvaaraa**

Acute alcohol exposure affects different neurotransmitters

Opioid system

The role of the opioid system in alcohol dependence

David J Nutt

J Psychopharmacol 2013; September 18: doi 0269881113504017

Opioids

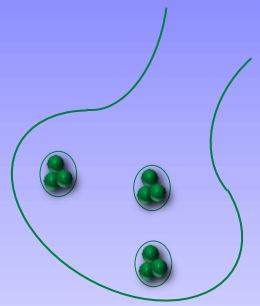
- The opioid system consists of three different subtype receptors and three different endogenous opioid peptides:

Receptor	Endogenous Ligand
μ-opioid receptor	β-endorphin
δ-opioid receptor	enkephalins
κ-opioid receptor	dynorphin

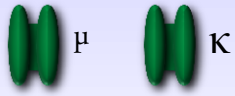
- All opioid subtype receptors are inhibitory G-coupled receptors.
- μ opioid receptor agonist (β-endorphin) binding reduces excitability at the post-synapse and consequently reduces transmitter release.

Opioid Synapse

β-endorphin or Dynorphin



Opioid Receptors

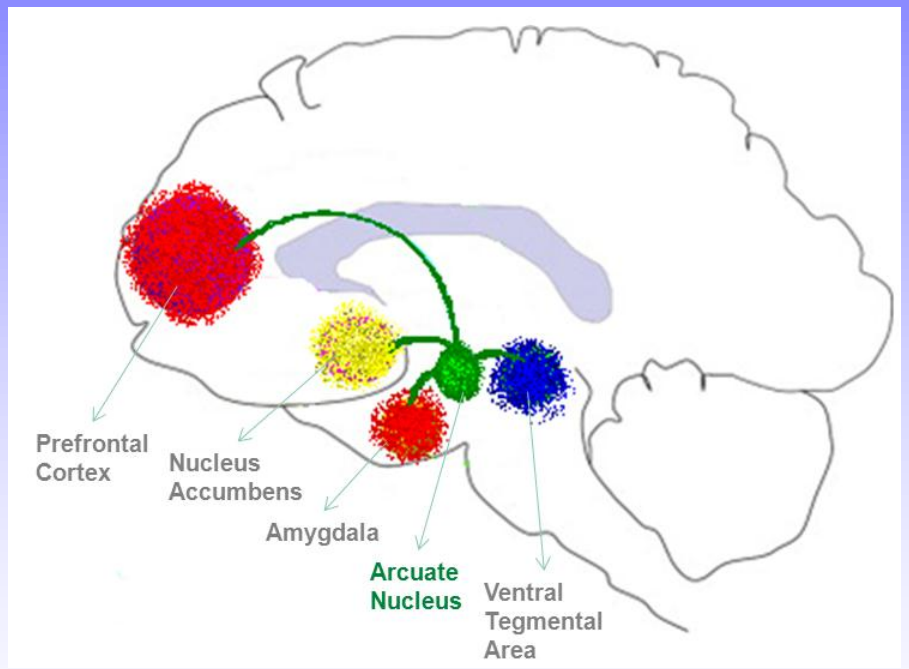


Opioid Molecule

Kieffer and Evans 2009

Expression of the opioid system in the brain

Endorphin-producing neurons are located primarily in the arcuate nucleus, whereas enkephalins and dynorphins producing neurons are widely distributed throughout the brain



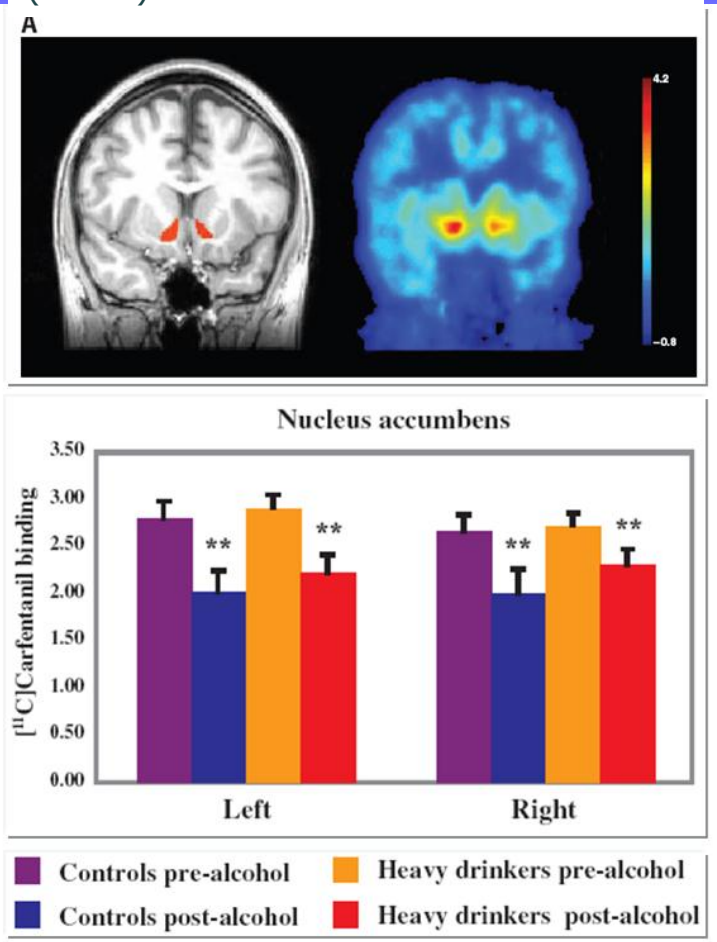
Roth-Deri et al 2008

Merrer et al 2009

The motivational system is under the influence of the endogenous opioid system.

Acute alcohol consumption induces β-endorphin release in the human brain

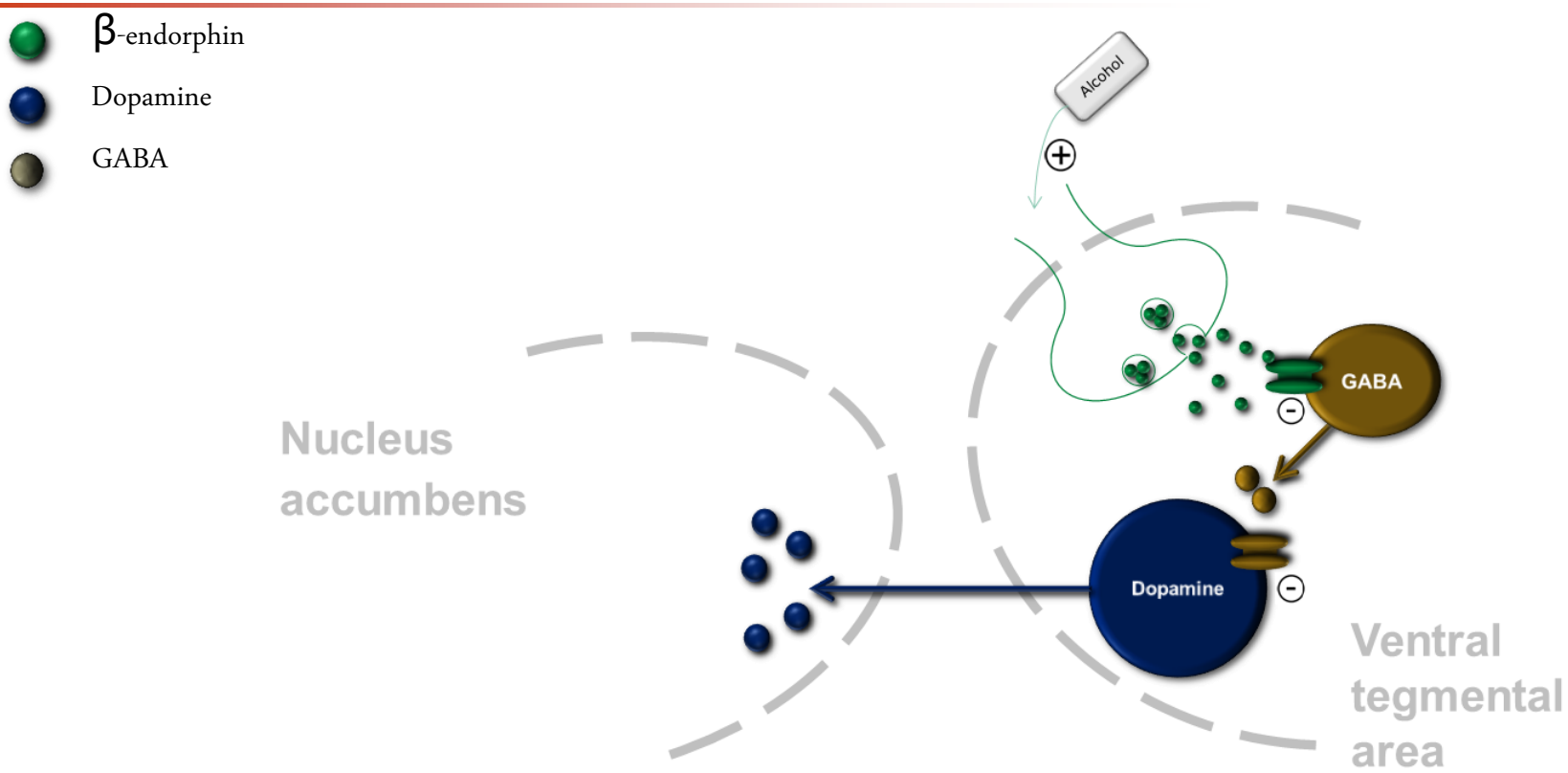
β -endorphin release in response to acohol (human)



Mitchell et al 2012

- β-endorphin induces euphoria and pleasure, which contributes to the positive reinforcing effects of alcohol consumption
- β-endorphin indirectly stimulates mesolimbic dopamine release
  (Heilig 2011)
- μ opioid receptor knock out mice will not self administer alcohol
  (Job et al 2007, Roberts et al 2000)

Acute alcohol enhances dopamine release mediated through β-endorphin

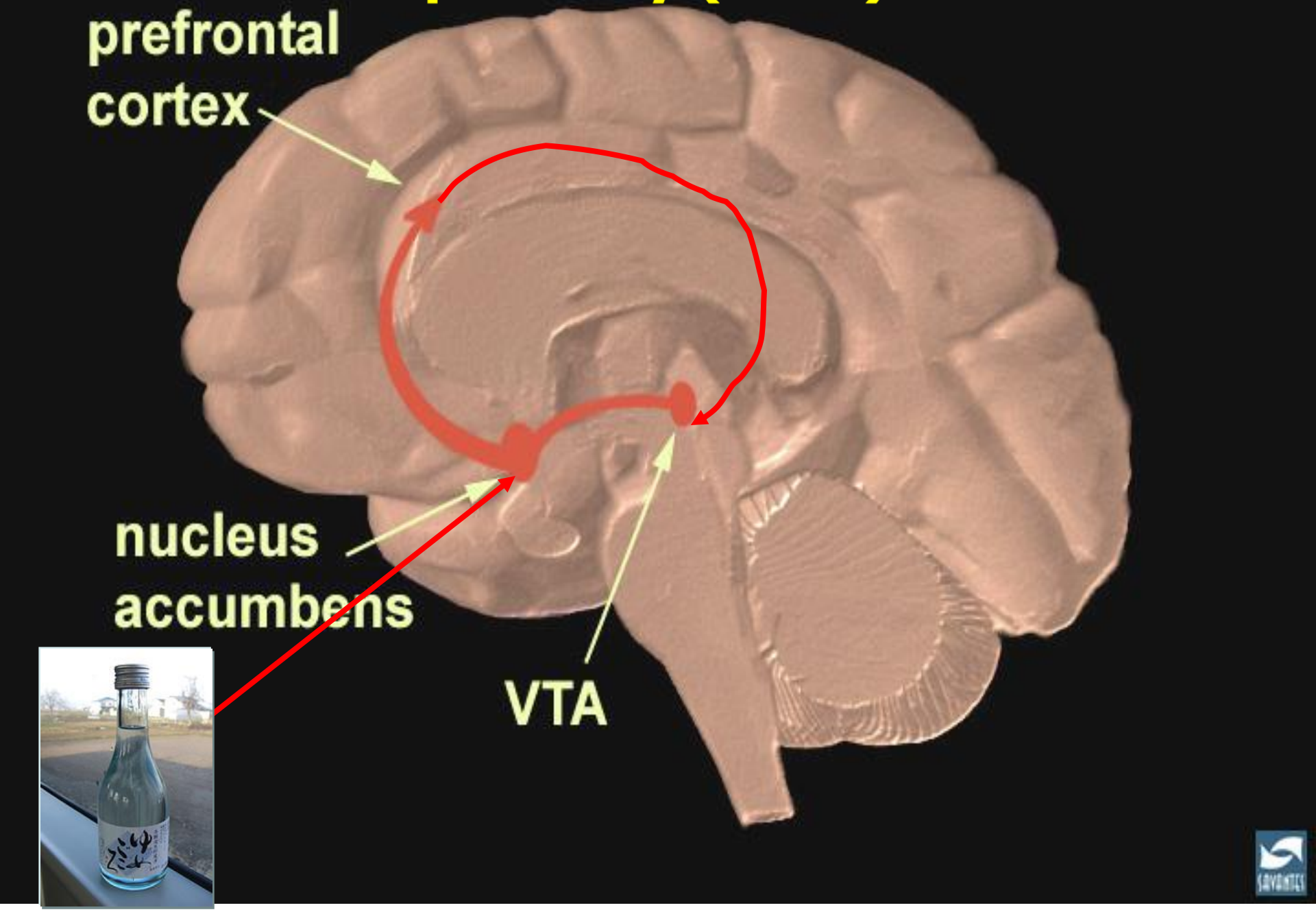


Alcohol → increased β-endorphin → inhibition of GABA interneurons in ventral tegmental area → disinhbition of mesolimbic dopamine neurons → increased dopamine release in nucleus accumbens

Heilig et al. 2011

Mesolimbic motivational REWARD system

The reward pathway (RWP) in the brain



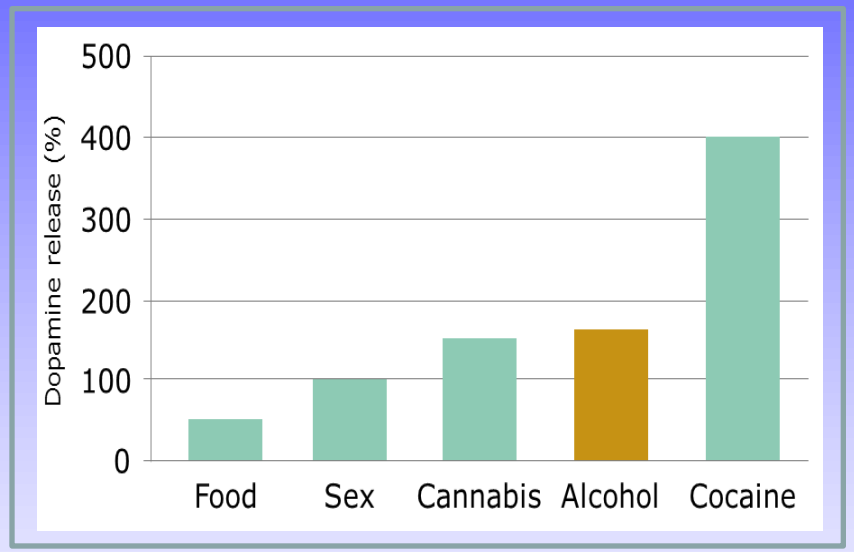
The reward pathway (RWP) in the brain

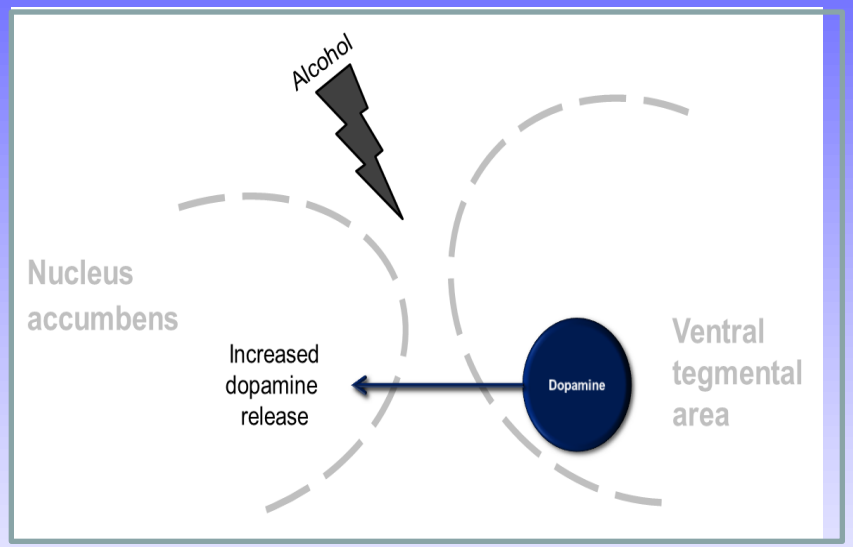
The reward system is part of a motivational system in our brain which guides us in our everyday lives, causing us to seek things that we need (or are necessary) while avoiding those which might be dangerous

- any “pleasurable” action activates RWP
- endogenous opiates modulate the actions of RWP via dopaminergic system
- drugs can hijack the RWP and can OVERdrive the system

The RWP is controlled by dopamine

Effect of food sex and various drugs on dopamine release



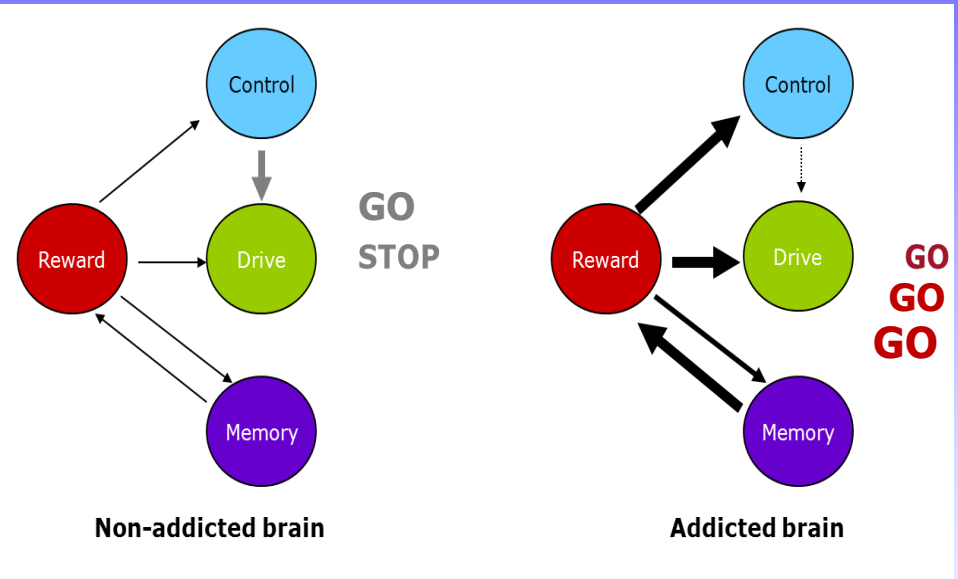


Effect of food, sex and various drugs on dopamine release

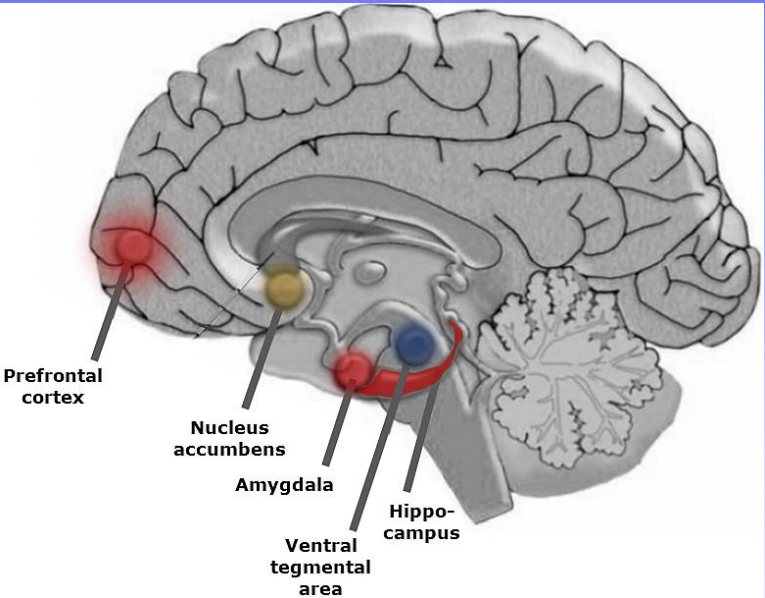
Di Chiara et al, 1988

Chronic alcohol exposure affects different neurotransmitters

The addicted brain

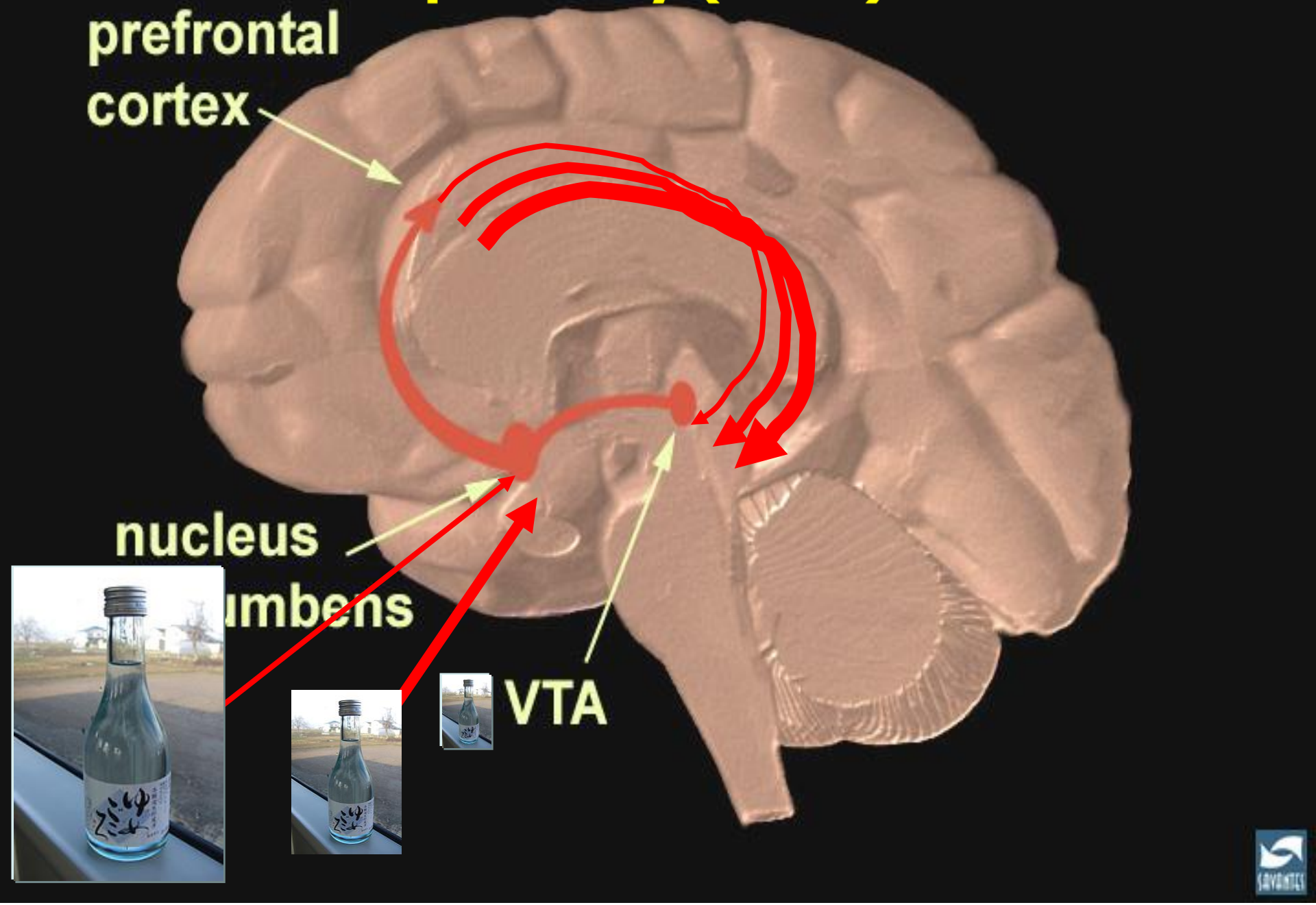


The motivational system



Volkow et al 2004

The reward pathway (RWP) in the brain



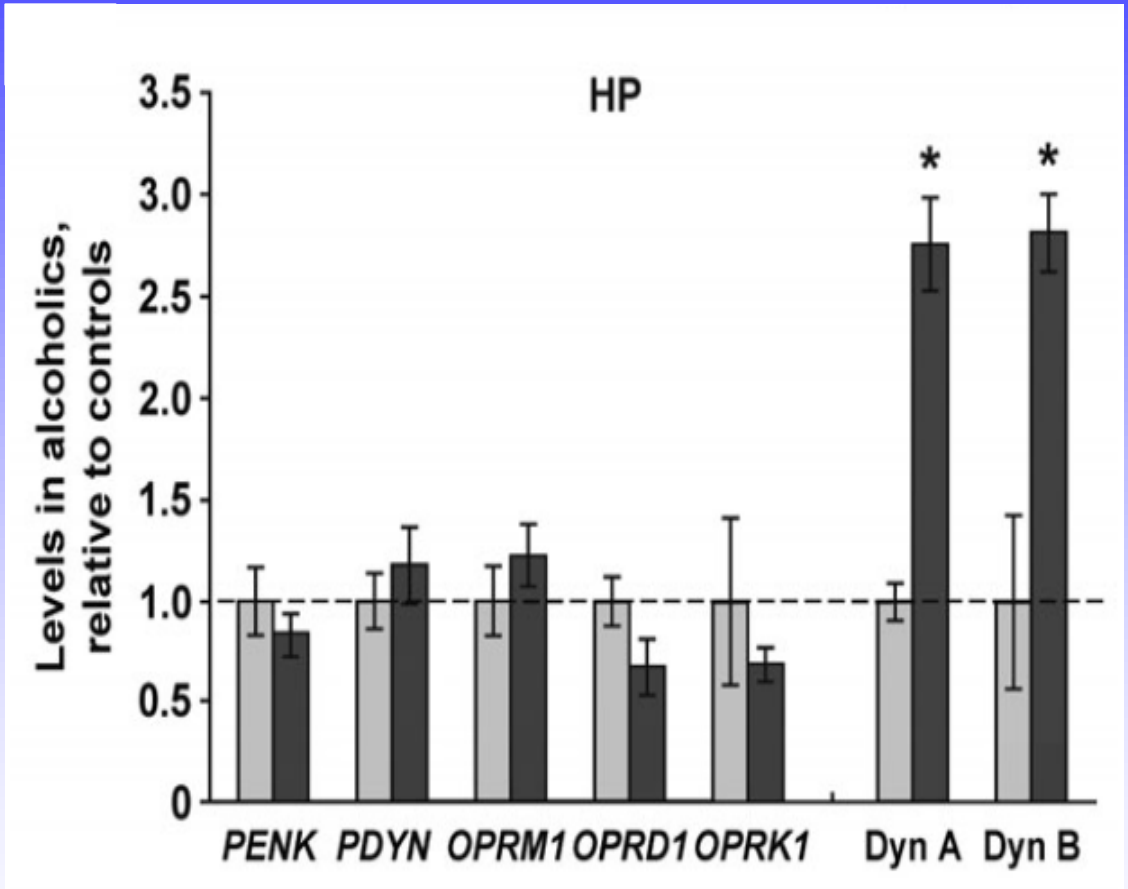
Addicted brain: The dysregulated motivational system

- The natural reward/motivational systems have been hijacked - alcohol is driving the system
- The mesocorticolimbic system is sensitised to alcohol and alcohol associated cues
- This occurs together with a pharmacological tolerance to alcohol

- Palkitsemisjärjestelmä on yliaktivoitunut ja toimii ilman että se kommunikoi kontrollijärjestelmien kanssa
- Alkoholiriippuvuus: villiintynyt hevonen ja toimintakyvytön ratsastaja

Chronic alcohol exposure affects different neurotransmitters

Dynorphin levels in brain tissue of patient alcohol dependence



Post mortem studies demonstrate increased dynorphine levels in brain tissue of patients with alcohol dependence

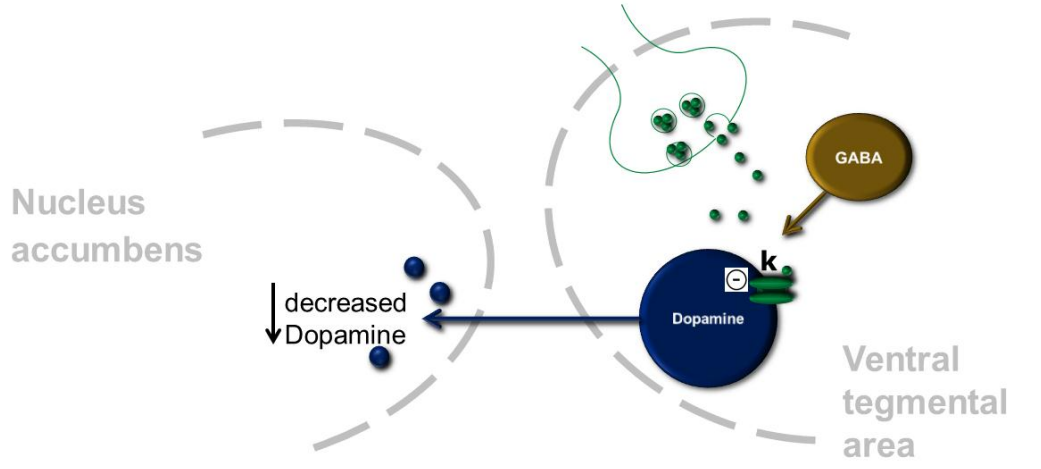
Bazov et al 2011

Opposing effects of μ and k opioid receptor systems

Table 1. Opposing or opposite actions mediated by μ- and κ-opioid receptors

Functions	μ	κ
Reward	+	–
Mesolimbic dopamine level	Increase	Decrease
Subjective effects	Euphoria and preference	Dysphoria and aversion

+, mediating the opioid function; –, antagonizing the μ-receptor-mediated function.



Pan et al 2010

Positive and negative reinforcement

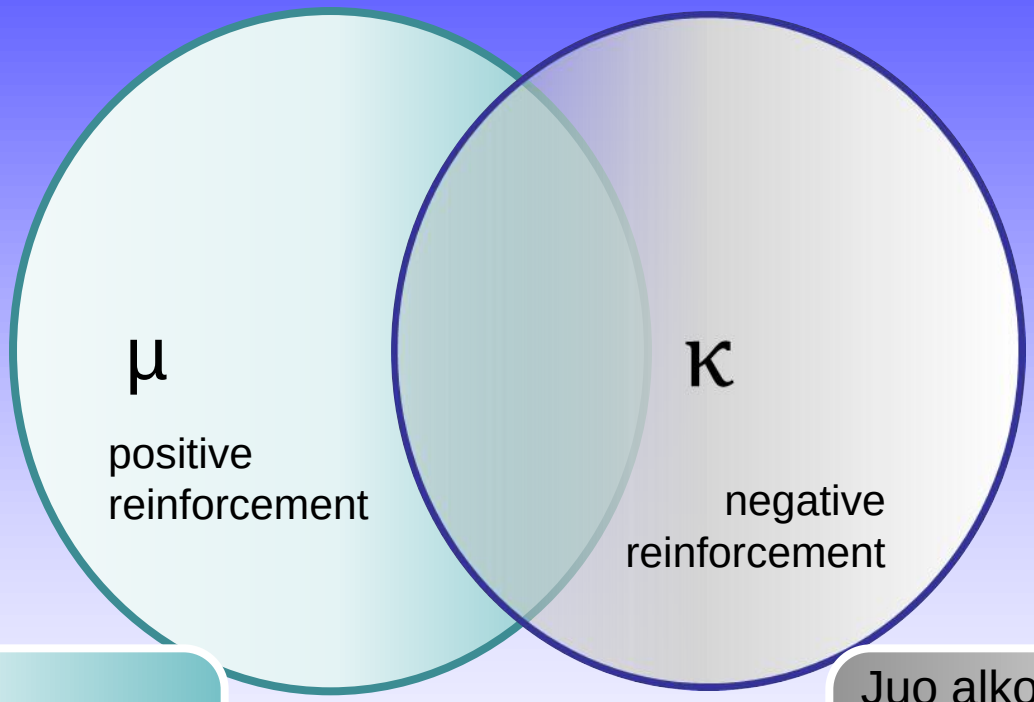
This is so rewarding, because it goes right into the motivational system, a circuitry in circuitry that, whose job it is to say something like, "Yes, that was good. Let's do it again and let's remember exactly how we did it," people drink again and again and again

(→ Positiivinen vahvistuminen)

Negative emotional states, the wish to avoid negative effects (such as alcohol withdrawal, or negative moods, etc.) can themselves become triggers for alcohol consumption

(→ Negatiivinen vahvistuminen)

Positiivinen and negatiivinen vahvistuminen



Juo alkoholia koska se tuntuu mukavalta

Juo alkoholia koska se vähentää huonovointisuutta (krapularyyppy, ahdistuneisuus)

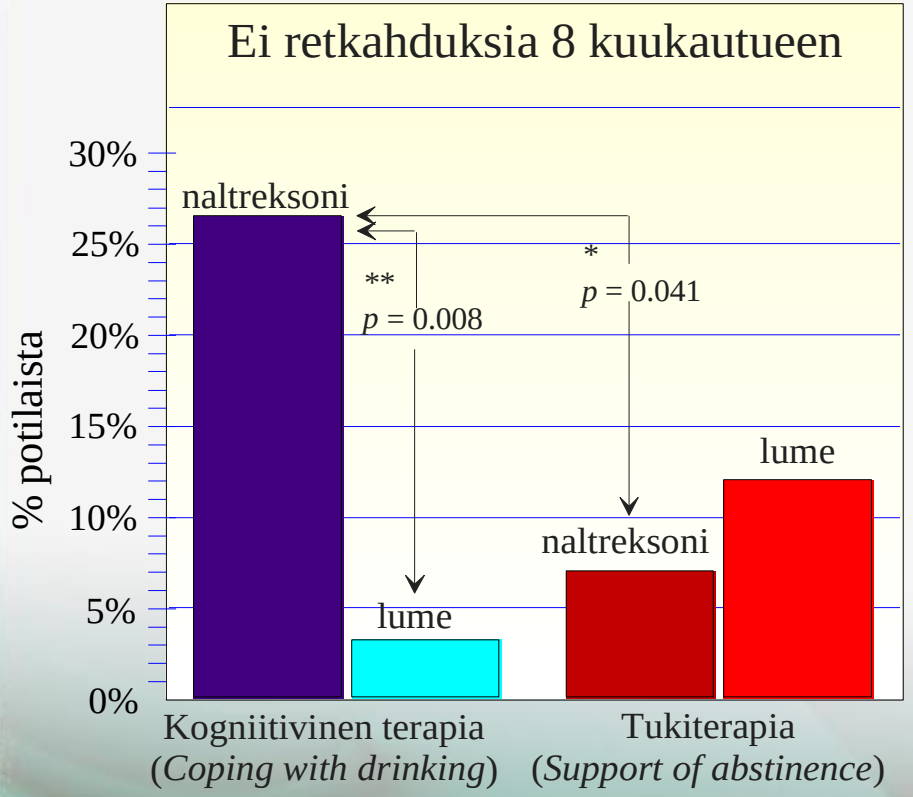
Yhteenveto: Miten opioidinsalpaajat (OS) toimivat, miten ne auttavat potilasta vähentämään alkoholinkäyttöään ?

- Krooninen alkoholinkäyttö aiheuttaa kortikomesolimbisen palkitsemisjärjestelmän virhetoiminnan, yliaktiivisuuden (pillastunut hevonen), riippuvainen henkilö juo tahdostaan riippumatta robotinomaisesti
- OS:t vähentävät alkoholin aiheuttamaa palkitsevaa ja vahvistavaa vaikutusta moduloimalla kortkomesolimbistä palkitsemisjärjerstelmää vähentämällä (salpaamalla) endorfiinien sekä dopamiinin yliaktiivisuutta (hevonen rauhoittuu, ratsastaja saa kontrollin)
- Kappa /dynorfiini järjestelmän moduloiminen (salpaaminen) ilmeisesti vähentää alkohoiln aiheuttamaa negatiivista palkitesvuutta/vahvistumista

Opiaattireseptorien hypersensitivisyys (tehostunut hoitoikkuna)

- **Cumulative doses of 10-100 mg / kg of naltrexone for 8 weeks develop enhanced sensitivity to naltrexone in rats (Schindler 1990) and some primates (Goldberg 1981)**
- **No evidence of hypersensitivity in humans (Younger 2009)**
- Hypersensitivity side effects associated with extended-release injectable solution have rarely included reactions such as angioneurotic edema and urticaria (Gastrifiend 2001)
- No evidence /published studies on nalmefene hypersensitivity

Lumelääkkeeseen verrattuna naltreksoni (50mg päivässä) <u>lisää merkitsevästi raittiiden päivien lukumäärää ja vähentää retkahduksia, hoitotuloksen tehoa parantaa merkittävästi lääkitykseen liitetty kognitiivinen käyttäytymis- tai motivoiva terapia/lähestymistapa</u>. Näytön aste = A



Heinälä P., J Clinical Psychpopharmacology, 21(3), 287-292, 2001

- 21 satunnaistettua tutkimusta, yli 3000 potilasta
- Parantaa pelkää psykososiaalista hoitotulosta n. 12-16 %
- NNT luku 4-10 (retkahdusten määrä)
- Kolme negatiivista tutkimusta

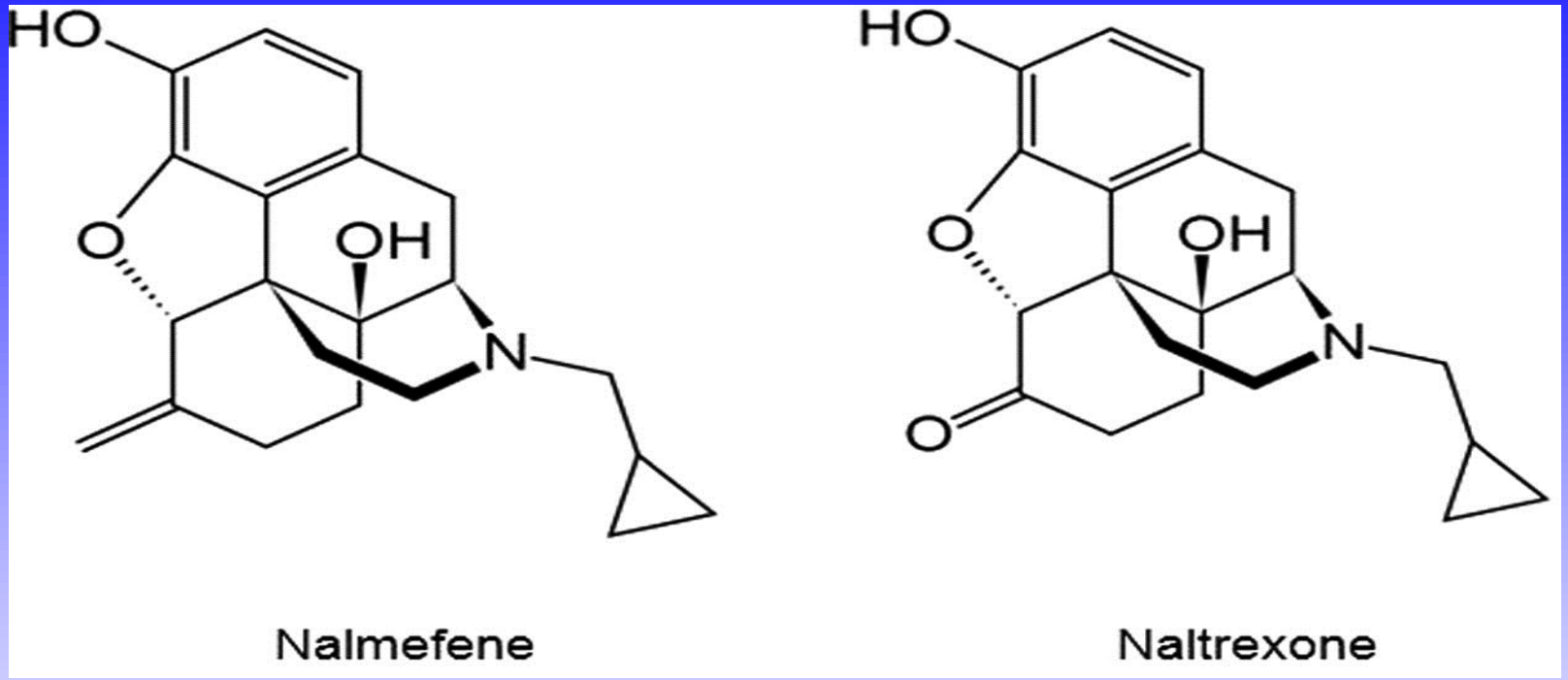


Figure 1 Chemical structures of nalmefene and naltrexone.

Robert M. Swift

Naltrexone and Nalmefene: Any Meaningful Difference?

Biological Psychiatry Volume 73, Issue 8 2013 700 - 701

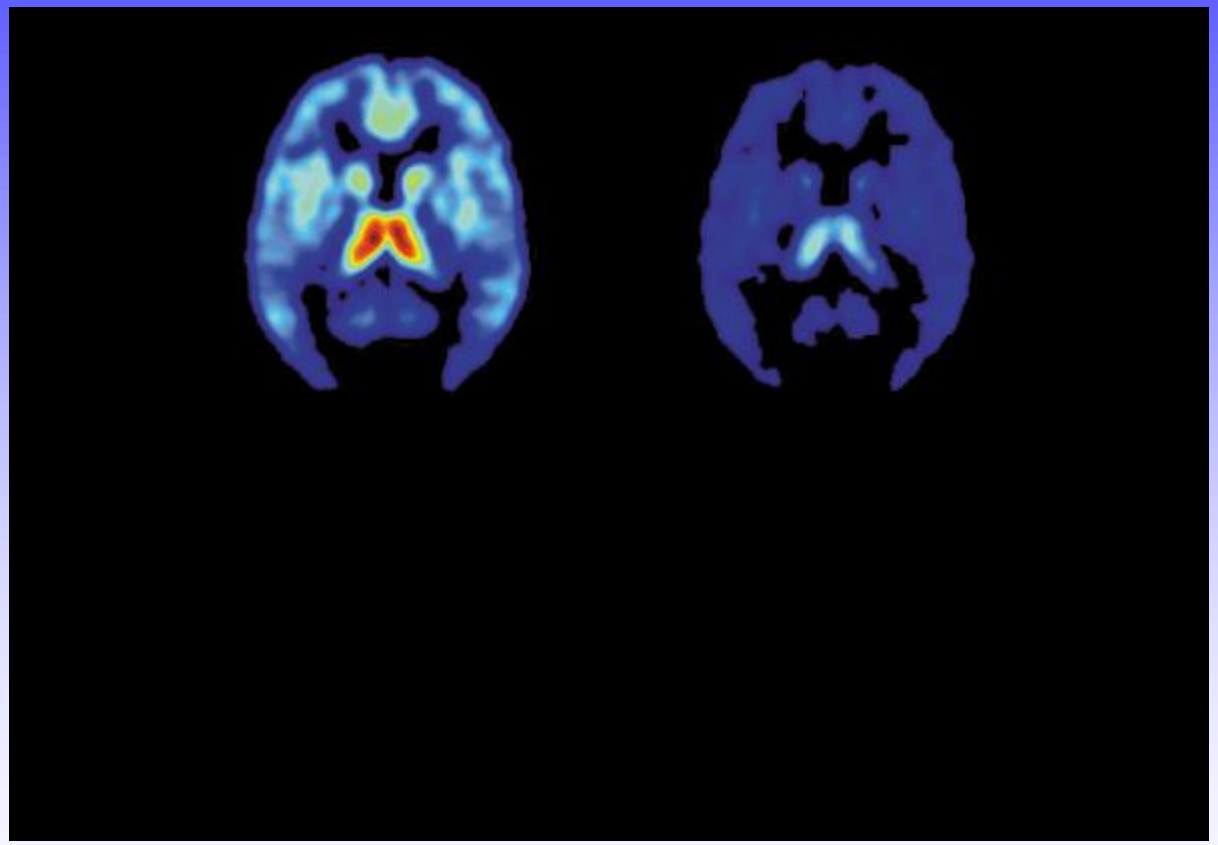
http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.03.002

Nalmefeeni

- Nalmefeeni on naltreksonin kaltainen oraalinen opiaattiantagonisti
- Annostelu: 18 mg ennen alkoholinkäyttöä tai ennen retkahdusta uhkaavaa tilannetta
- Nalmefeenitutkimuksissa hoitotavoitteena on alkoholinkäytön vähentäminen ja alkoholinkäytön riskien minimoiminen (haittojen ennaltaehkäisyä)
- Ei psykoterapiaa

Binding of [^{11}C]-carfentanil (morphine)

before **after** **nalmefene (20 mg, 3 h)**



Maximum μ-occupancy reached after 3 h

- 94-100%

Decline in receptor occupancy slower than decline in plasma conc.

- 83-100% 26 h after

Neuropsychopharmacology, 2005, 30, 2245-2253

Table 3. Pharmacological profile of the three opioid antagonists (naloxone, naltrexone and nalmefene) available for clinical treatment of alcohol dependence (pharmacokinetic and adverse event profiles taken from Asali and Brown, 1984; Berkowitz, 1976; Croop et al., 1997; Dixon et al., 1986, 1987; Frye et al., 1997; Fudala et al., 1991; Gal et al., 1986; Ingman et al., 2005; Iovcheva et al., 2007; King et al., 1997; Kranzler et al., 2000; Lee et al., 1988; Mason et al., 1999; Meyer et al., 1984; Ray et al., 2010; Rohsenow et al., 2000).

		Naloxone	Naltrexone	Nalmefene
Trade name		Narcan/Nalone/Narcanti	ReVia/Vivitrol	Revex/Selincro
Formula		$C_{19}H_{21}NO_4$	$C_{20}H_{23}NO_4$	$C_{21}H_{25}NO_3$
Pharmacokinetics				
	Administration route	Intravenous	Oral	Oral
	Oral bioavailability	~	5–40%	35–50%
	Plasma/serum half-life	~1–2 h	~4 h	~8–13 h
	Protein binding	54%	21%	~35%
	Metabolism	Hepatic	Hepatic	Hepatic
	Excretion	Renal	Renal	Renal
Common adverse events		Nausea	Nausea	Nausea
		Agitation	Headache	Headache
		Vomiting	Vomiting	Agitation
		Increased sweating	Gastrointestinal effects	Drowsiness

Nutt D J J Psychopharmacol 2013;0269881113504017

Copyright © by British Association for Psychopharmacology

Comparison of

	Nalmefene	Naltrexone
Binds to μ, δ, κ opiate receptors	+++	+++
Antagonist at central μ δ receptors	+++	++
Partial agonist at κ receptors	++	-
Low affinity to cholinergic, histaminergic, serotonergic and alpha-receptors (domamine)	+++	+++

	Nalmefene	Naltrexone
T_{max}	0,5- 3 h	0,5- 3 h
Oral availability	> 50 %	5 – 50 %
$T_{½}$	8-12 h (mean 11.2) 63 % x 50 mg = 18 mg	1-9 h (mean 4.1)
Glucoronide conjugation to 3-O-glucoronide	+	+
Metabolites pharmacologically active	no	6-β-naltroxone is an active maetabolite
Minimum involvement of CYP isozymes	Yes	Yes

Nalmefeenin annos?

FIGURE 1

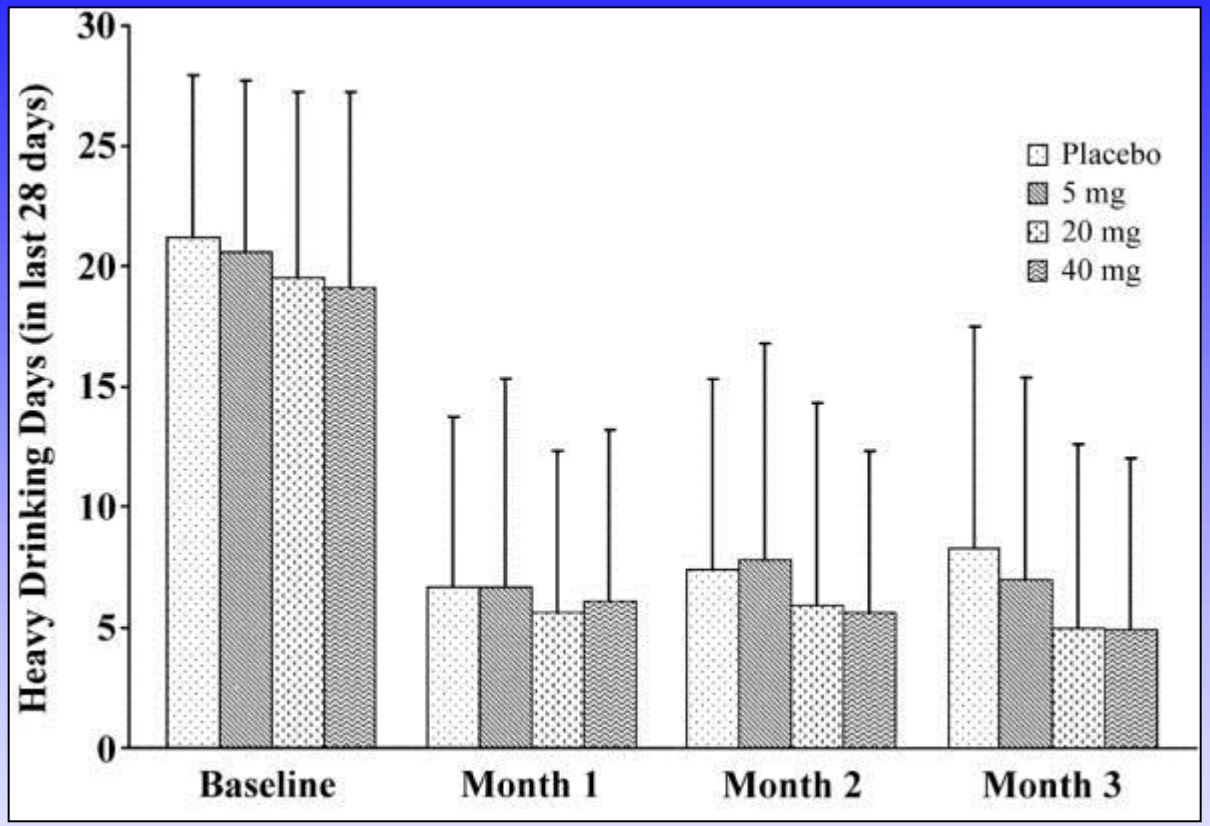


FIGURE 1 . Heavy drinking days within 4-week blocks at baseline and during the 3 study months (28 days) for each medication group. There were no significant group differences.

A Multi-site Dose Ranging Study of Nalmefene in the Treatment of Alcohol Dependence.

Anton, Raymond; Pettinati, Helen; Zweben, Allen; Kranzler, Henry; Johnson, Bankole; MD, PhD; Bohn, Michael; McCaul, Mary; Anthenelli, Robert; Salloum, Ihsan; Galloway, Gantt; Garbutt, James; Swift, Robert; Gastfriend, David; Kallio, Antero; Karhuvaara, Sakari

Journal of Clinical Psychopharmacology. 24(4):421-428, August 2004.

Wolters Kluwer Health | OvidSP

© 2004 Lippincott Williams & Wilkins, Inc. Published by Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

TABLE 4

	Nalmefene Dose (mg)			
Complaint	**0 (n = 68)**	**5 (n = 63)**	**20 (n = 66)**	**40 (n = 68)**
Nausea	7 (10%)	9 (13%)	10 (15%)	17 (25%)*
Dry mouth	1 (2%)	5 (7%)	8 (12%)	5 (7%)
Insomnia	6 (9%)	14 (21%)	19 (29%)*	15 (22%)
Dizziness	8 (12%)	19 (28%)*	20 (30%)*	15 (22%)
Confusion	0	1 (2%)	5 (8%)*	4 (6%)

*Significantly ($P < 0.05$) different from placebo.

TABLE 4 . Adverse Event that Showed Significant Differences between Any Nalmefene Dose and Placebo

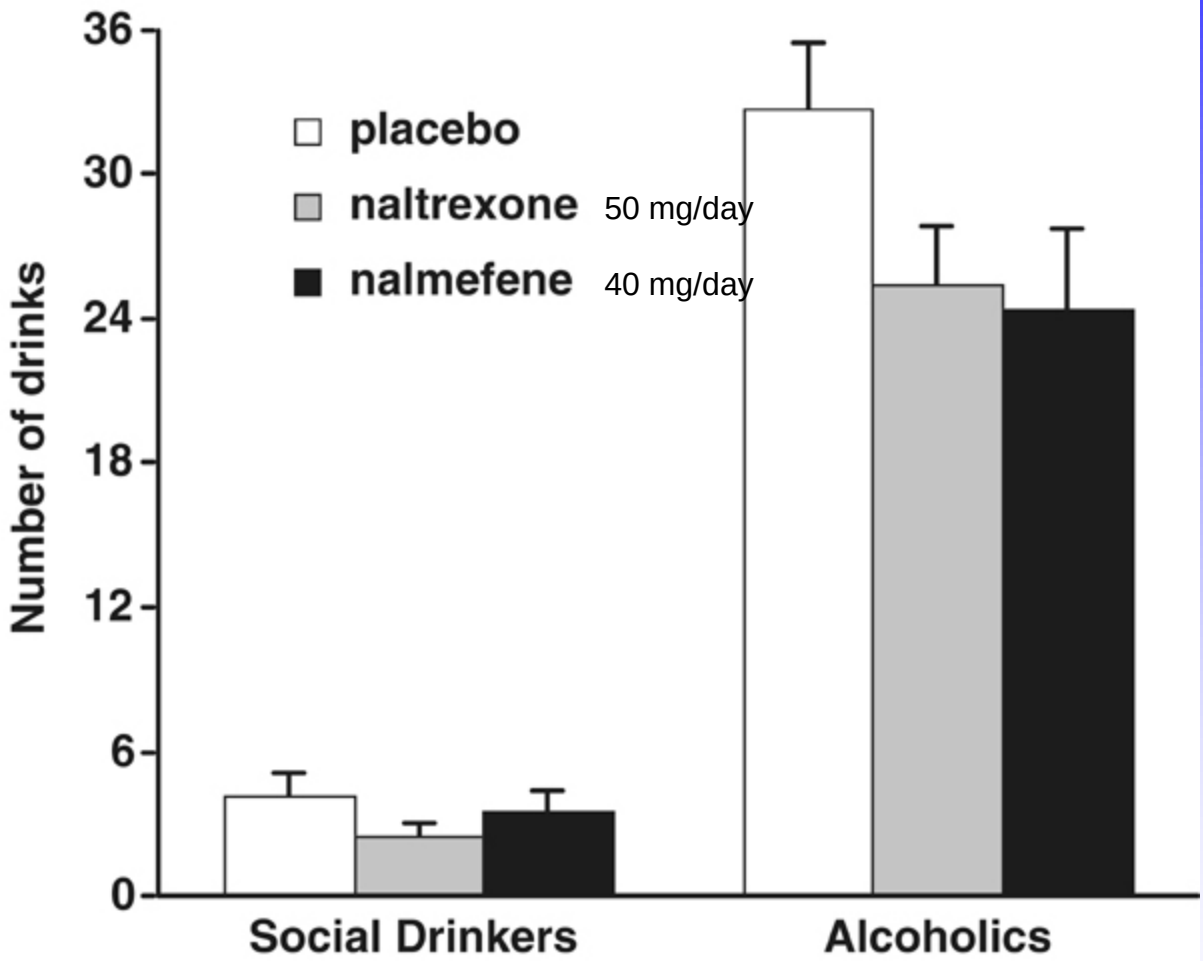
A Multi-site Dose Ranging Study of Nalmefene in the Treatment of Alcohol Dependence.
Anton, Raymond; Pettinati, Helen; Zweben, Allen; Kranzler, Henry; Johnson, Bankole; MD, PhD; Bohn, Michael; McCaul, Mary; Anthenelli, Robert; Salloum, Ihsan; Galloway, Gantt; Garbutt, James; Swift, Robert; Gastfriend, David; Kallio, Antero; Karhuvaara, Sakari

Journal of Clinical Psychopharmacology. 24(4):421-428, August 2004.

Wolters Kluwer Health | OvidSP

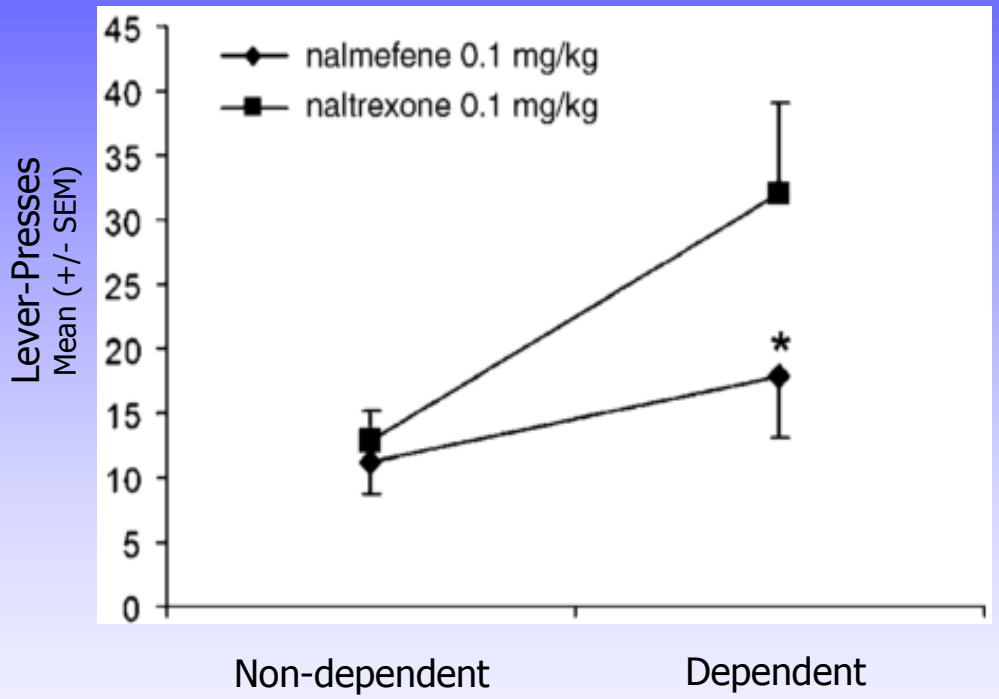
© 2004 Lippincott Williams & Wilkins, Inc. Published by Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

Fig. 2. Number of standard drinks (SEM) consumed during the 5-day medication period for alcoholics and social drinkers taking naltrexone, nalmefene, or placebo (see text for significance).



Drobes D.J. et al, A Clinical Laboratory Paradigm for Evaluating Medication Effects on Alcohol Consumption: Naltrexone and Nalmefene. Neuropsychopharmacology (2003) 28, 755–764

Comparison of nalmefene and naltrexone



Nalmefene is more potent in reducing alcohol consumption in alcohol dependent rats as compared to naltrexone

Walker and Koob, 2008

Adverse events

	Placebo (n=296)	Nalmefene (n=302)
TEAEs[a]	189 (66.9)	246 (81.5)
TEAEs (≥5%)		
Dizziness	23 (7.8)	83 (27.5)
Nausea	18 (6.1)	83 (27.5)
Fatigue	25 (8.4)	53 (17.5)
Headache	27 (9.1)	36 (11.9)
Nasopharyngitis	37 (12.5)	34 (11.3)
Sleep disorder	1 (0.3)	32 (10.6)
Insomnia	10 (3.4)	30 (9.9)
Vomiting	8 (2.7)	24 (7.9)
Hyperhidrosis	5 (1.7)	16 (5.3)
TEAEs leading to withdrawal[a]	22 (7.4)	69 (22.8)
TEAEs leading to withdrawal (≥2%)		
Dizziness	0 (0.0)	16 (5.3)
Nausea	0 (0.0)	16 (5.3)
Fatigue	0 (0.0)	10 (3.3)
Headache	0 (0.0)	9 (3.0)
Serious adverse events[b]	20 (6.7)[c]	18 (5.9)

a In the main treatment period
b In the entire study period
c Including two patients that died in the main treatment period

Data are numbers of patients (%)
TEAE=treatment-emergent adverse event

Mann et al. Biol Psychiatry. 2012 Dec 10.

psychopharmacology - Table 2 for article: A Clinical Laboratory Paradigm for Evaluating Medication Effects on Alcohol Consumption: Naltrexone and Nalmefene - Mozilla Firefox
View History Bookmarks Tools Help
eMail Anti-Spam Gateway Login | PreciseMail Anti-Spam Gateway Login | A clinical laboratory paradigm for e... | Neuropsychopharmacology - Table 2...
www.nature.com/npp/journal/v28/n4/fig_tab/1300101t2.html#figure-title

FROM:

A Clinical Laboratory Paradigm for Evaluating Medication Effects on Alcohol Consumption: Naltrexone and Nalmefene

David J Drobes, Raymond F Anton, Suzanne E Thomas and Konstantin Voronin

BACK TO ARTICLE

Table 2. Percentage of Participants Reporting Side Effects During 6 Days of Medication

Previous table | Figure and tables index

	Medication group			
	Naltrexone	**Nalmefene**	**Placebo**	***p* value**
Trouble sleeping				
Alcoholics	26[a]	68[b]	32[a]	0.01
Social drinkers	21[a]	69[b]	30[a]	0.01
Nervousness				
Alcoholics	26[a]	32[a]	9[b]	0.05
Social drinkers	11[a]	31[b]	7[a]	0.05
Irritability				
Alcoholics	39[a]	61[b]	15[c]	0.01
Social drinkers	25[a]	46[b]	13[a]	0.05
Trouble Concentrating				
Alcoholics	18[a]	45[b]	20[a]	0.05
Social drinkers	11[a]	46[b]	13[a]	0.01
Abdominal pain				
Social drinkers	29[a]	23[a]	3[b]	0.05
Nausea/vomiting				
Alcoholics	44[a]	26[b]	15[c]	0.05
Social drinkers	43[a]	35[a]	3[b]	0.01
Headache				
Social drinkers	21[a]	50[b]	20[a]	0.05
Decreased sex drive/interest				
Alcoholics	8[a]	27[b]	4[a]	0.01
Social drinkers	4	8	0	ns

Note: Included in the table are symptoms in which there was a significant effect ($p < 0.05$) on the overall χ^2 test for either the alcoholic or social drinker participants. Groups in each row that do not share superscripts differ at $p < 0.05$. These analyses were conducted on individuals in each medication group who completed the medication period, and did not include participants who received the faster nalmefene titration. Group sample sizes were as follows: alcoholics—39 naltrexone, 31 nalmefene, and 47 placebo; social drinkers—28 naltrexone, 26 nalmefene, and 30 placebo.

Previous table | Figure and tables index

BACK TO ARTICLE

RCTs with nalmefene

1. *Anton et al., A multi-site dose ranging study of nalmefene in the treatment of alcohol dependence. J Clin Psychopharmacol. 2004 Aug;24(4):421-8*

2. *Karhuvaara et al., **Targeted nalmefene** with simple medical management in the treatment of heavy drinkers: a randomized double-blind placebo-controlled multicenter study. Alcohol Clin Exp Res. 2007 Jul;31(7):1179-87*

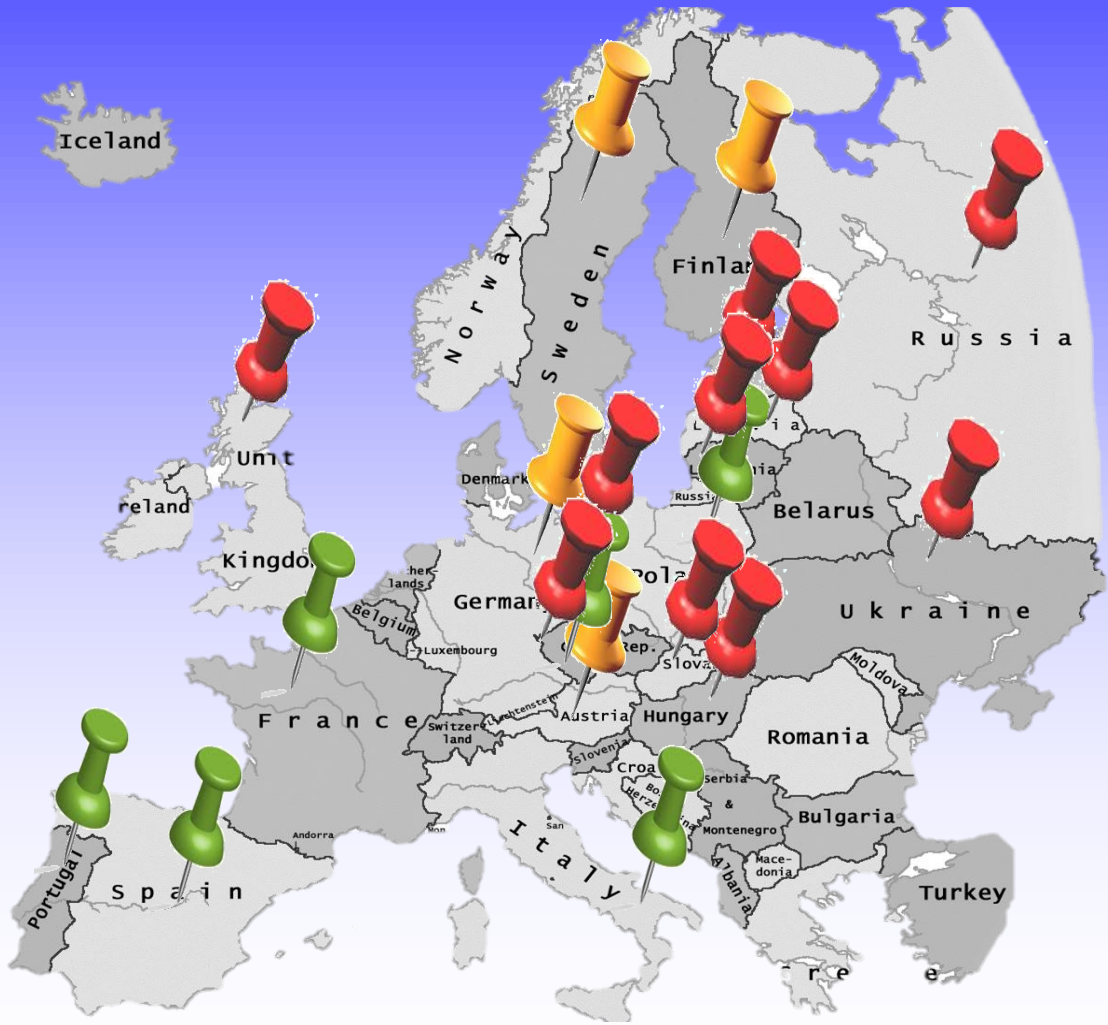
3. *Mann K, Bladström A, Torup L, Gual A, Van den Brink E. Extending the Treatment Options in Alcohol Dependence: A Randomized Controlled Study of As-Needed Nalmefene. Biol Psychiatry. 2012 Dec 10.*

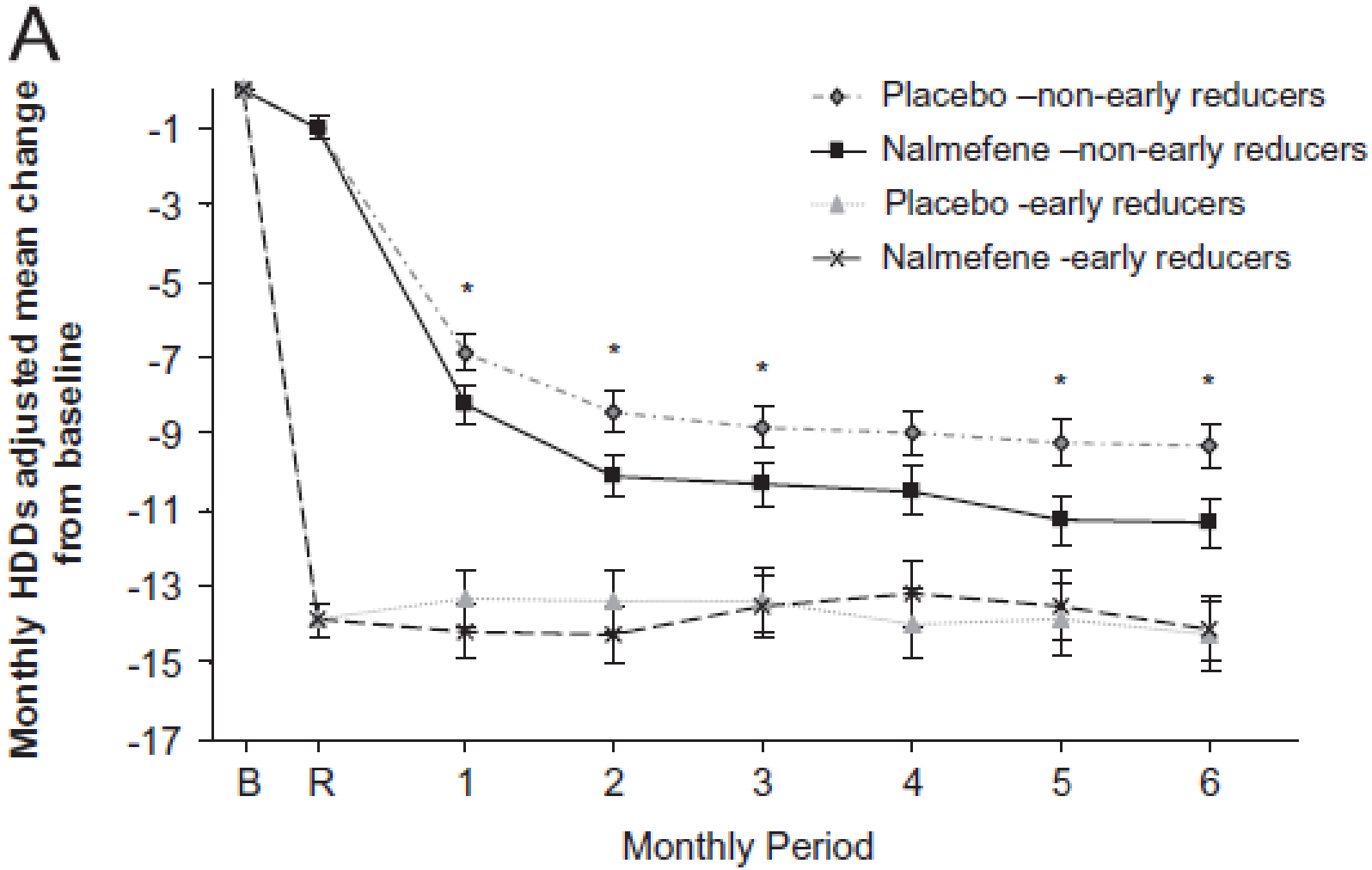
4. *Gual A. et al., A randomised, double-blind, placebo-controlled,efficacy study of nalmefene,as-needed use,in patients with alcohol dependence. European Neuropsychopharmacology **2013**, http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.02.006*

5. *Van d Brink W et al., Efficacy of As-Needed Nalmefene in Alcohol-Dependent Patients with at Least a High Drinking Risk Level: Results from a Subgroup Analysis of Two Randomized Controlled 6-Month Studies, Alc Alc, **2013**,* www.doi: 10.1093/alcalc/agt061

Geographical overview

- **ESENSE 1 (604 Patients)**
- ESENSE 2 (718 Patients)
- SENSE (675 Patients)





Gual et al., 2013,Figure 3 Change in alcohol consumption for patients categorised according to alcohol consumption at randomisation. (A) Adjusted mean change from baseline in monthly heavy drinking days(HDDs). Early reducers = patients having less than 6HDDs or below medium drinking risk level at randomisation.*p < 0.05 (difference to placebo), B= baseline, R= randomisation

Alkoholin riskikuluttajat (vähintäin 60 g /40 g päivässä eikä vähennystä käytössä ennen hoidon aloitusta

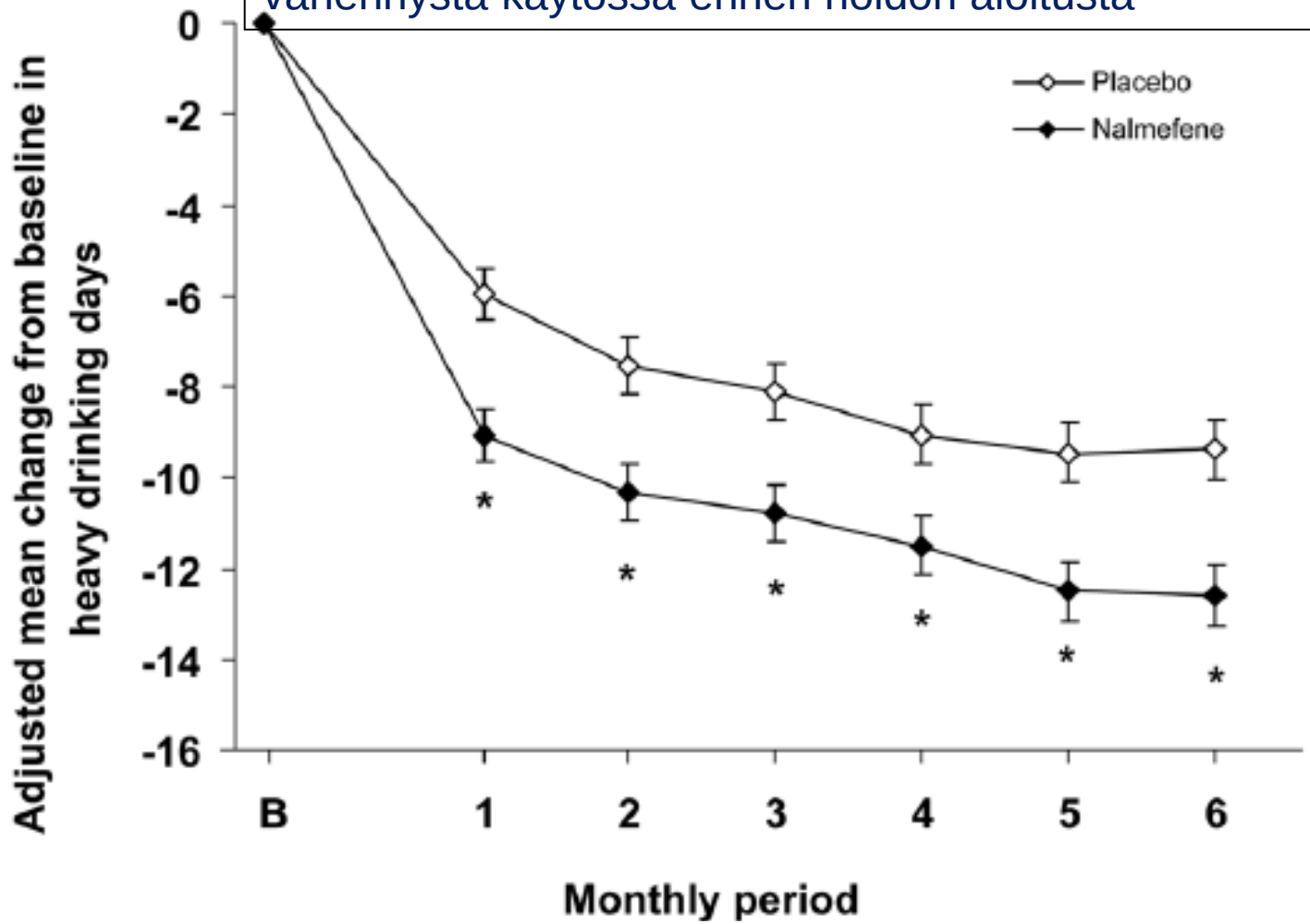


Fig. 2. Monthly adjusted mean change from baseline in (**A**) heavy drinking days and (**B**) total alcohol consumption for patients with high drinking risk level at screening (i.e. baseline) and randomization from ESENSE 1 and ESENSE 2 pooled. Numbers below the x-axis indicate number of patients contributing with observations at each month. $^{*}P < 0.05$ compared to placebo. Values are means ± the standard error (SE). B = baseline.

Van D Brink et al., Alc Alc 2013

Liver enzymes

Table 3: Secondary efficacy variables: GGT and ALAT at week 24

Efficacy variable	Baseline geometric mean		Adjusted geometric mean at week 24			Ratio to placebo	
	N	Mean	N	Mean	Ratio	95% CI	*P*-value
GGT (IU/L)							
PBO	289	53.0	211	45.7			
NMF	290	51.0	158	40.3	0.88	[0.80; 0.97]	0.009
ALAT (IU/L)							
PBO	288	28.9	209	28.1			
NMF	290	29.2	158	25.4	0.90	[0.84; 0.98]	0.011

SD=standard deviation; CI=confidence interval; GGT=gamma glutamyl transferase; PBO=placebo; NMF=nalmefene; ALAT=alanine aminotransferase

Mann et al. Poster presented at EPA, 2012;

BRENDA, psykososiaalinen ongelman lähestymisapa

1) a **B**iopsychosocial evaluation

2) a **R**eport of findings from the evaluation given to the patient

3) **E**mpathy

4) addressing patient **N**eeds

5) providing **D**irectadvice

6) **A**ssessing patient reaction to advice and adjusting the treatment plan as needed.

BRENDA - potilasta motivoiva haastattelu

Biopsykososiaalinen evaluaatio

A Vasteen arviointi ja tavoitteiden kertaus ja tarkennus

R Tuloksen selvittäminen potilaalle

D Konkreettinen palaute ja neuvonta

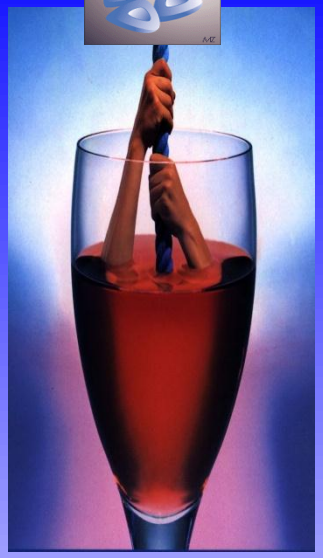
E Ymmärtävä ja empaattinen suhtautuminen potilaan ongelmiin

N Potilaan tarpeiden arviointi

Volpicelli JR, Pettinati HM, McLellan AT, O'Brien CP. Combining medication and psychosocial treatments for addictions; the BRENDA Approach. New York, NY: The Guilford Press; 2001; Starosta et al. J Psychiatr Pract 2006;12:80–89

Muut farmakoterapiat

- **Akamprosaatti parantaa merkitsevästi pelkällä psykososiaalisella hoidolla saatua abstinenssi-hoitotulosta lumelääkkeeseen verrattuna. Näytön aste [A]**
  - Huono komplianssi, EUssä käyttö vähenemässä jyrkästi
- **Ondansetroni ilmeisesti vähentää alkoholinkäyttöä ja se näyttää tehoavan erityisesti nuorena alkoholisoituneiden hoidossa [B]**
  - serotoniinin 5-HT3-reseptorin salpaaja, hintava
- **Baklofeeni saattaa lisätä psykososiaalisella hoidolla saavutettua raittiina pysymistä kirroottisilla alkoholisteilla [C]**
- **Ketiapiini saattaa vähentää nuorena alkoholisoituneiden bipolaaripotilaiden alkoholinkulutusta [C]**
- **Topiramaatti (antiepilepti) saattaa parantaa psykososiaalisella hoidolla saavutettua hoitotulosta [C]**



Yhteenveto

- **Lääkehoidoilla voidaan tehostaa alkoholismin hoitoa, keskimäärin 15-25%, sinällään ne eivät ole ihmeitä tekeviä, mutta hyviä apukeinoja sairauden kokonaisvaltaisessa hoidossa**

- **<u>Valitse oikea hoitotavoite</u>: Naltreksoni vähentää retkahduksia, kohdennettu nalmefeenihoito vähentää juomista (HDD ja total), akamprosaatti pitää paremmin raittiina, mielialalääkkeet vähentävät depressiota ja kontrolloitu antabus kun tavoitteena täysraittius**
- **Tulevaisuutta: alkoholinkäytön vähentämiseen tähtäävät hoidot, oikean lääkehoidon kohdistaminen oikeille potilaille: oikea kohderyhmä, geenitestit??**
- **Hoito on yksilöllistä, mitään yleistä hoitosuositusta ei voida antaa**

Potilaalla alkoholiongelma: toimintamalli, HYKS Alkoholisairauksien poli (GE)

- **Ongelman toteaminen**
- Kaikki potilaat täyttävät AUDIT lomakkeen sisäiänkirjautumisen yhteydessä
- Se joka ensimmäisenä tapaa potilaan (osastoavustaja) vastaanottaa AUDIT- lomakkeen laskee pisteet
- **Mini-interventoon ohjataan ne joilla**
- AUDIT pisteet 8-19, tai
- potilas hän tuntee subjektiivista huolestuneisuutta omasta alkoholinkäytöstään, tai
- alkoholinkäytön vähentämiselle on kliiniset perusteet
- Lääkärille jos > 19 pistettä

Käypä hoito

AUDIT

AUDIT PISTEET	RISKITASO	SEURAUKSET
> 20	RIIPPUVUUS TODENNÄKÖISTÄ	ERITTÄIN TODENNÄKÖISTÄ ETTÄ ALKOHOLIN AIHEUTTAMIA TERVEYSHAITTOJA
16-19	HAITALLINEN KÄYTTÖ	SUUREHKO RISKI SAIRASTUA JA RISKI RIIPPUVUUDEN KEHITTYMISELLE LISÄÄNTYNYT
8-15	RISKIKULUTUS	RISKI SAIRAUKSIIN KASVANUT
< 8	MATALA RISKI	TODENNÄKÖISESTI EI SEURAUKSIA

AUDIT “TOIMENPITEET”

PISTEET	TOIMENPIDE	SEURANTA
➢ 19	LÄÄKÄRILLE	TILANTEEN MUKAAN
16-18	MINI-INTERVENTIO LABRAT	1-2 / VUOSI, LABRAT
8-15	MINI-MINI	USEIMMITEN EI
< 8	EI TOIMENPIDETTÄ	EI

HUS MINI-IVn sisältö

- HOITAJA KESKUSTELEE ALKOHOLINKÄYTÖSTÄ, KERTOO HAITOISTA, MOTIVOI, ANTAA VV-KIRJASEN
  - Tilanteen mukaan maksa-arvot
- TARJOTAAN MAHDOLLISUUTTA LISÄKESKUSTELUUN SEURAAVAN KÄYNNIN YHTEYDESSÄ (1-2 KESKUSTELUA / VUOSI)

Alkoholiongelman hoidon valintakaavio

Alkoholiriippuvuuden lääkehoito muun hoidon tukena. Hannu Alho, Mauri Aalto.SLL 25-32/2013, s. 1899 - 1905

Alkoholiriip-puvuus tai käyttöhäiriö (F10.2, 10.1)

Potilaat, jotka haluavat tai tarvitsevat täysraittiuden

- **Komorbiditeettiä,**
- **Palautumattomia muutoksia**
- **Potilaan mielipide**

Päihdelääkärit, psykiatri tai muu alaan perehtynyt lääkäri, A-klinikat, AA tms.

Psykososiaaliset interventiot

Disulfiraami, Naltreksoni, Baklofeeni (off label)

Potilaat jotka motivoituneet vähentämään ja joille vähentämisestä on hyötyä

- **Ei vakavaa komorbiditeettiä**
- **Palautuvia muutoksia**
- **Potilaan mielipide**

Työterveys-, yleis-yms. lääkäri

Hoitomotivaatioon ja hoitoon kiinnittämiseen tähtäävät toimenpiteet

Nalmefeeni

Alkoholin riskikäyttäjä → **Mini-interventio** ← **Kaikki terveydenhuollon tasot ja toimijat**

Keskeinen sanoma

- **Tärkein alkoholiongelman diagnosointikeino on keskustelu potilaan kanssa, mutta apuna voidaan käyttää myös kyselylomakkeita ja laboratoriomittareita.**
- **Lyhytneuvonta (mini-interventio) on tehokas tapa vaikuttaa alkoholin riskikäyttöön ja ehkäistä alkoholin aiheuttamia haittoja.**
- **Hyvä hoitosuhde ja psykososiaaliset hoidot ovat potilastyön perusta, mutta myös lääkkeillä on tehoa alkoholin ongelmakäytön ja alkoholiriippuvuuden hoidossa.**
- **Lääkehoidoilla voidaan tehostaa alkoholismin hoitoa.**
  - Lääkehoidon valinta potilaan ja tavoitteen mukaan
- **Alkoholiongelmaan kietoutuu potilaan koko elämänpiiri, joten hoidonkin on oltava kokonaisvaltaista.**

ISAM 15th Annual Meeting, Kuala Lumpur, Malaysia, 25-28th ´November 2013, www.isam2013.org

16th Annual Meeting, Oct. 2014, Yokohama

www.isam2014.org