9. bojnická AT konferencia
Dni profesora Novotného v Bojniciach

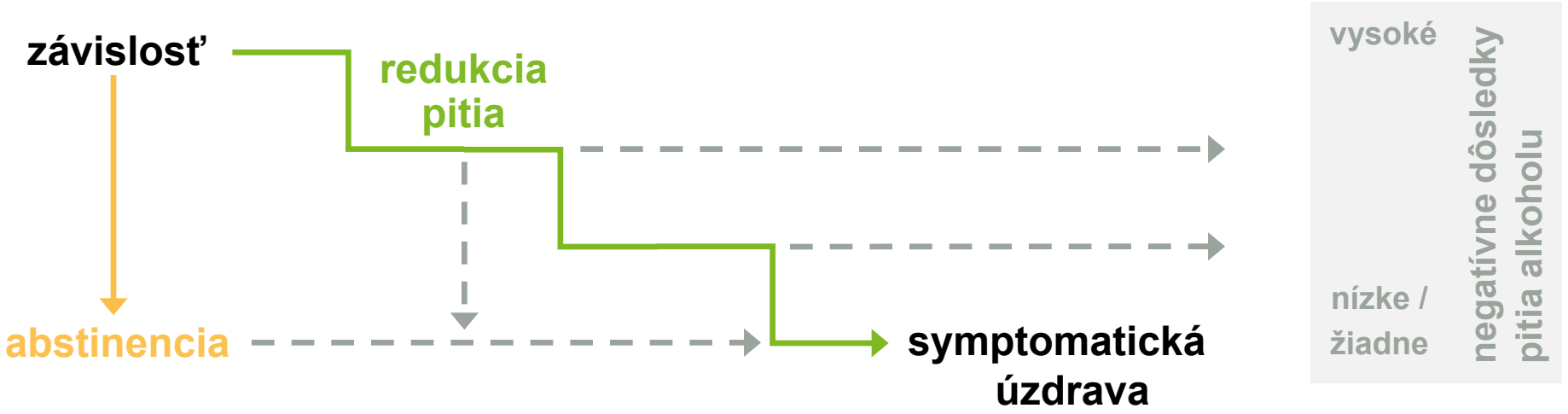
2. – 4. október 2015, Bojnice

Nalmefén v redukčnom prístupe liečby alkoholovej závislosti –
aktuálne informácie a praktické skúsenosti v súbore kazuistík

Michal Turček[1], Silvia Lúčna[2]

[1] Psychiatrická klinika LFUK a UNB, Bratislava
[2] Psychiatrická ambulancia NsP, Nové Mesto nad Váhom

Dve cesty k symptomatickej úzdrave pri závislosti od alkoholu



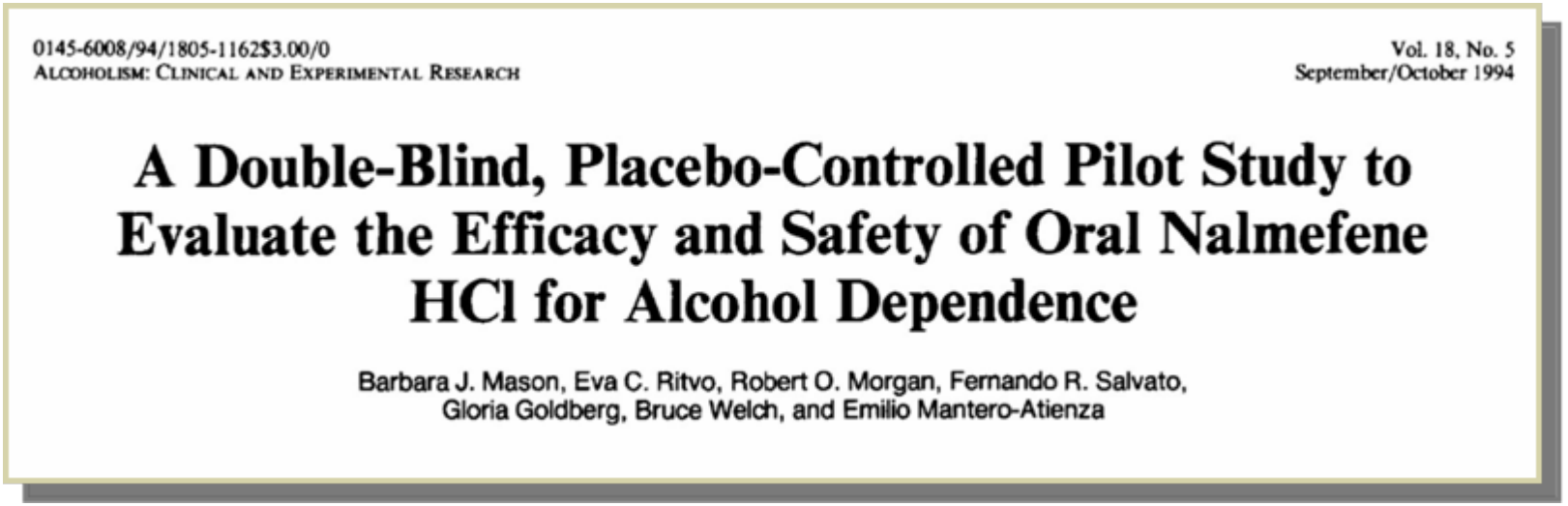
- Abstinencia ako prináša významné zisky pacientom závislým od alkoholu. Predstavuje však vysokoprahový cieľ a nie všetci pacienti ju sú schopní dosiahnuť.
- Zlyhanie abstinencie alebo neschopnosť ju vôbec dosiahnuť nemusí znamenať definitívne zlyhanie liečby pre pacienta.
- Terapeuticky odôvodnenou alternatívou abstinencie môže byť podstatné zníženie konzumu alkoholu.

EMA: Guideline on the development of medicinal products for the treatment of alcohol dependence, 2010

WHO: The World Health Report, 2001

Nalmefén: aktuálne informácie z klinických štúdií

Nalmefén – pilotná štúdia



0145-6008/94/1805-1162$3.00/0
ALCOHOLISM: CLINICAL AND EXPERIMENTAL RESEARCH

Vol. 18, No. 5
September/October 1994

A Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral Nalmefene HCl for Alcohol Dependence

Barbara J. Mason, Eva C. Ritvo, Robert O. Morgan, Fernando R. Salvato, Gloria Goldberg, Bruce Welch, and Emilio Mantero-Atienza

21 pacientov závislých od alkoholu
12-týždňová štúdia
nalmefén (10 mg a 40 mg tbl) vs. placebo

40 mg nalmefén signifikantne znížil počet prepitých dní aj relapsy

Nalmefén – fáza III. klinického skúšania



PRIORITY COMMUNICATION

Extending the Treatment Options in Alcohol Dependence: A Randomized Controlled Study of As-Needed Nalmefene

European Neuropsychopharmacology (2013) 23, 1432–1442

ELSEVIER

www.elsevier.com/locate/euroneuro

A randomised, double-blind, placebo-controlled, efficacy study of nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence

Original Paper

Long-term efficacy, tolerability and safety of nalmefene as-needed in patients with alcohol dependence: A 1-year, randomised controlled study

Wim van den Brink[1], Per Sørensen[2], Lars Torup[2], Karl Mann[3], Antoni Gual[4] for the SENSE Study Group

Psychopharm

Journal of Psychopharmacology 1–12
© The Author(s) 2014
Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/0269881114527362
jop.sagepub.com

SAGE

- **multicentrické, randomizované dvojito zaslepené, placebom kontrolované štúdie:**

  ESENSE 1 & **ESENSE 2** / **SENSE**
  (6-mesačné) **(1-ročná)**

- **primárne parametre účinnosti:**
  - **redukcia množstva denne vypitého alkoholu**
  - **redukcia výskytu prepitých dní**

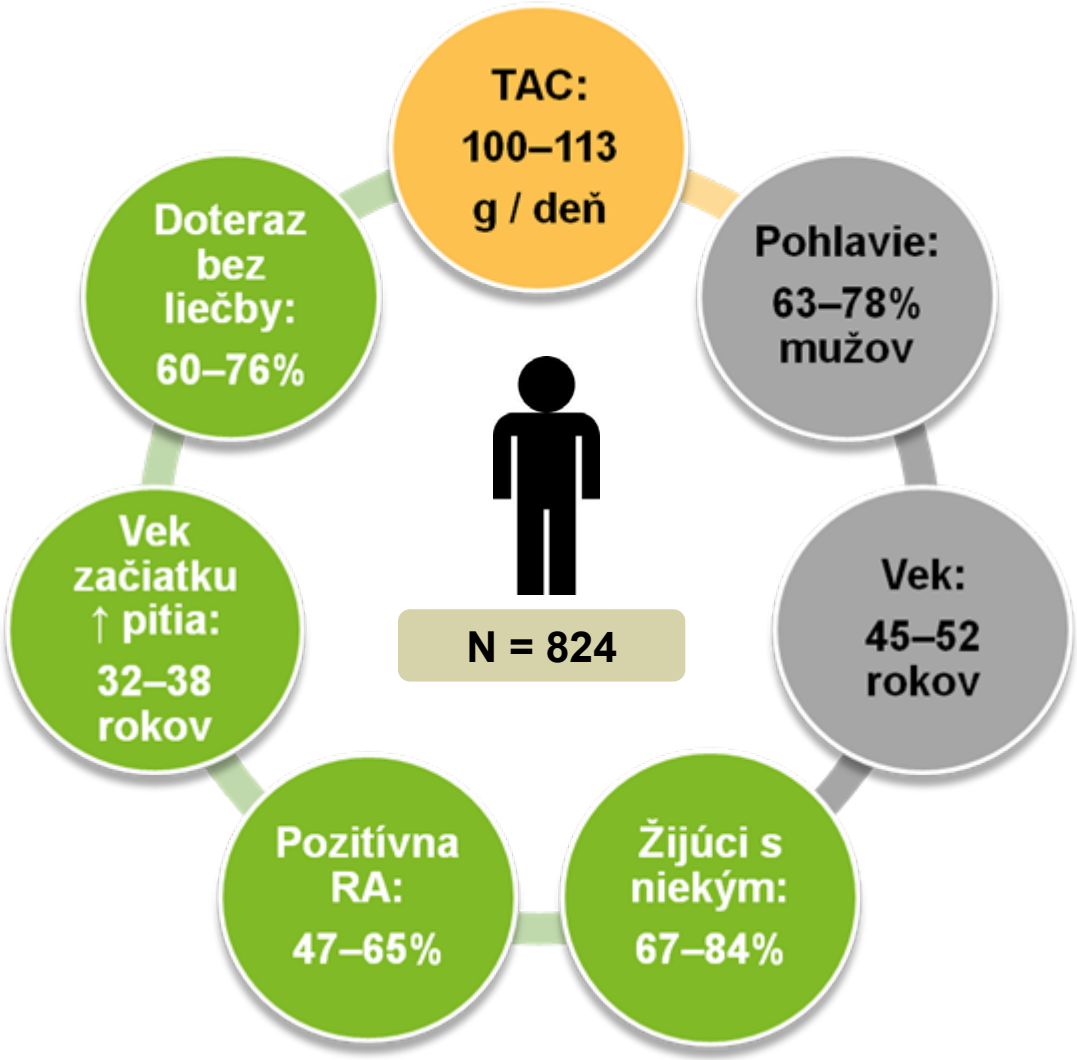
- **primárne parametre znášanlivosti a bezpečnosti:**
  - **zotrvanie v štúdii**
  - **výskyt nežiaducich účinkov**

- **liečebný protokol:**
  - **výskumná medikácia (18 mg nalmefénu vs. placebo) podľa potreby 1-2 hodiny pred predpokladaným pitím (najviac 1x denne)**

    +
  - **Štandardizovaná psychosociálna podpora (BRENDA)**

Gual et al.: Eur Neuropsychopharmacol, 23, 2013, s. 1432 – 1442
Mann et al.: Biol Psychiatry, 73, 2013, s. 706 – 713
Van den Brink et al.: J Psychopharmacol, 28, 2014, doi:10.1177/0269881114527362

Charakteristiky cieľovej skupiny pacientov



Priemerné hodnoty zo štúdií, bez signifikantných rozdielov
TAC – priemerná denná spotreba alkoholu
RA – rodinná anamnéza

Gual et al.: Eur Neuropsychopharmacol, 23, 2013, s. 1432 – 1442
Mann et al.: Biol Psychiatry, 73, 2013, s. 706 – 713
Van den Brink et al.: J Psychopharmacol, 28, 2014, doi:10.1177/0269881114527362

Frekvencia užívania „podľa potreby“

ESENSE 1 ESENSE 2 SENSE }	Nalmefén (N=1144)	Placebo (N=797)
Priemerný počet dní s užitou medikáciou	50,8 %	62,1 %

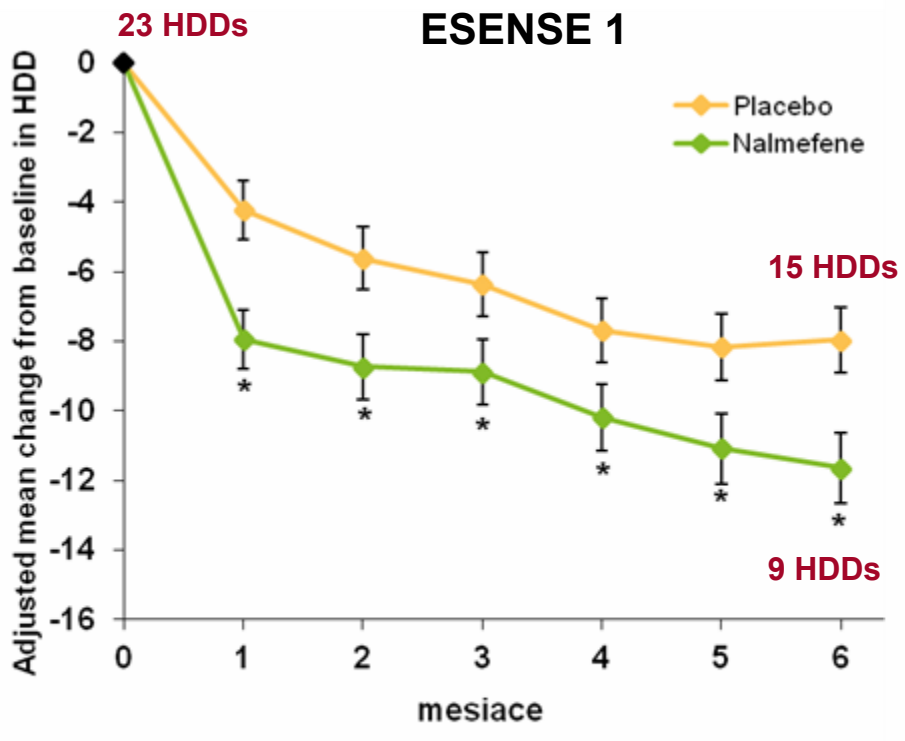
EMA/78844/2013

Gual et al.: Eur Neuropsychopharmacol, 23, 2013, s. 1432 – 1442

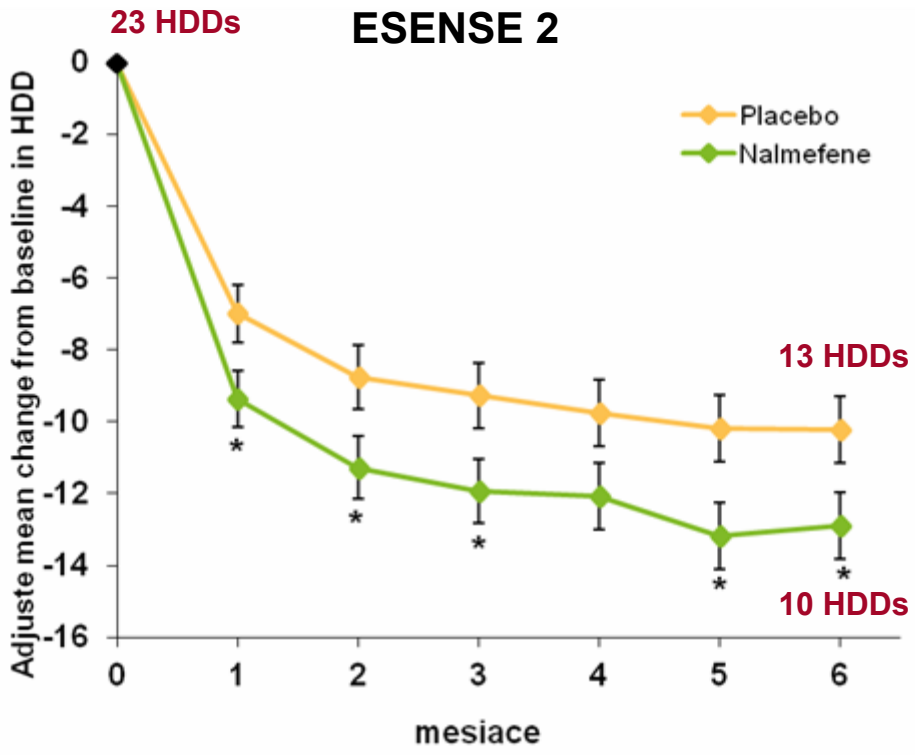
Mann et al.: Biol Psychiatry, 73, 2013, s. 706 – 713

Van den Brink et al.: J Psychopharmacol, 28, 2014, doi:10.1177/0269881114527362

Zmena v počte HDD počas 6 mesiacov v cieľovej populácii pacientov (ESENSE 1 & 2)



PBO:	167	167	150	140	129	118	114
NMF:	171	171	144	123	107	94	85



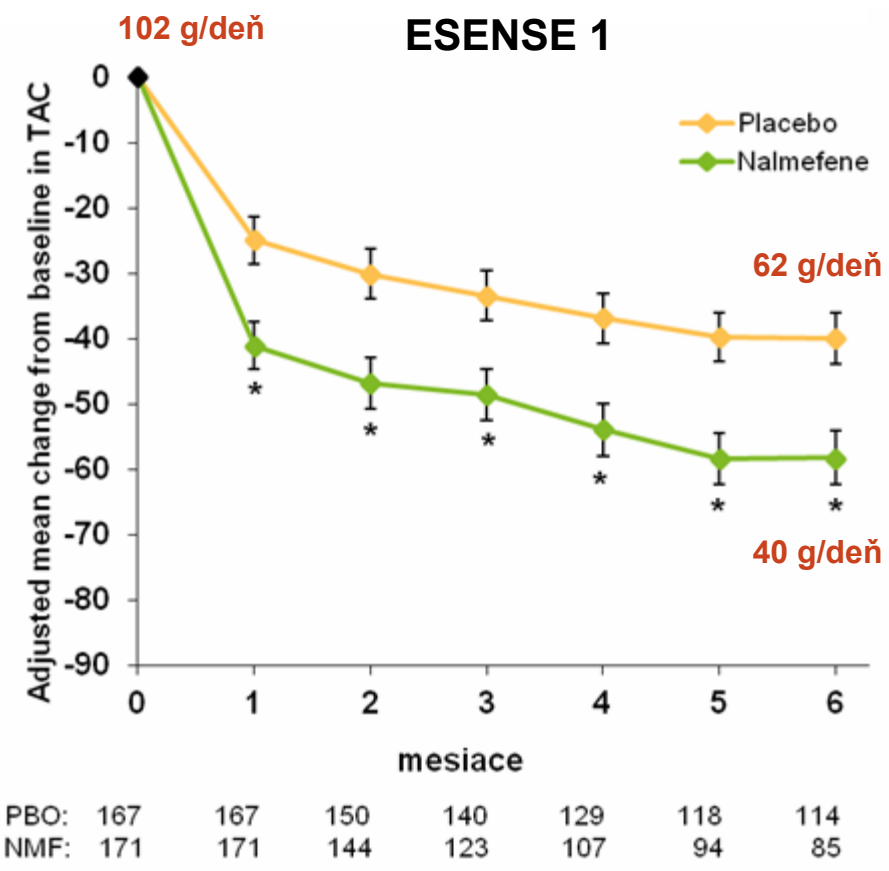
PBO:	155	155	139	128	126	118	111
NMF:	148	148	136	123	112	104	103

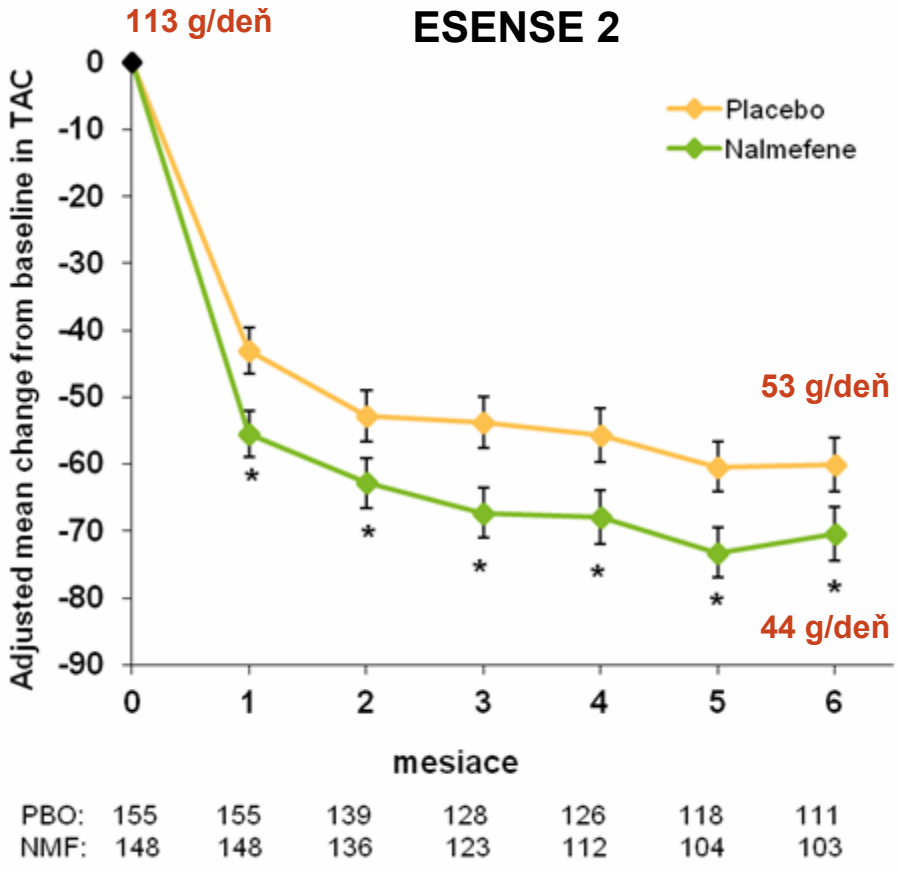
*** p < 0,05**

HDD – heavy drinking day (prepitý deň) – viac ako 60 g (muži) resp. 40 g (ženy)

Gual et al.: Eur Neuropsychopharmacol, 23, 2013, s. 1432 – 1442
Mann et al.: Biol Psychiatry, 73, 2013, s. 706 – 713

Zmena v priemernej TAC počas 6 mesiacov v cieľovej populácii pacientov (ESENSE 1 & 2)





*** p < 0,05**

TAC – total alcohol consumption (denná spotreba alkoholu) – g / deň

Gual et al.: Eur Neuropsychopharmacol, 23, 2013, s. 1432 – 1442
Mann et al.: Biol Psychiatry, 73, 2013, s. 706 – 713

Nalmefén oproti placebu v klinických štúdiách po 6 mesiacoch

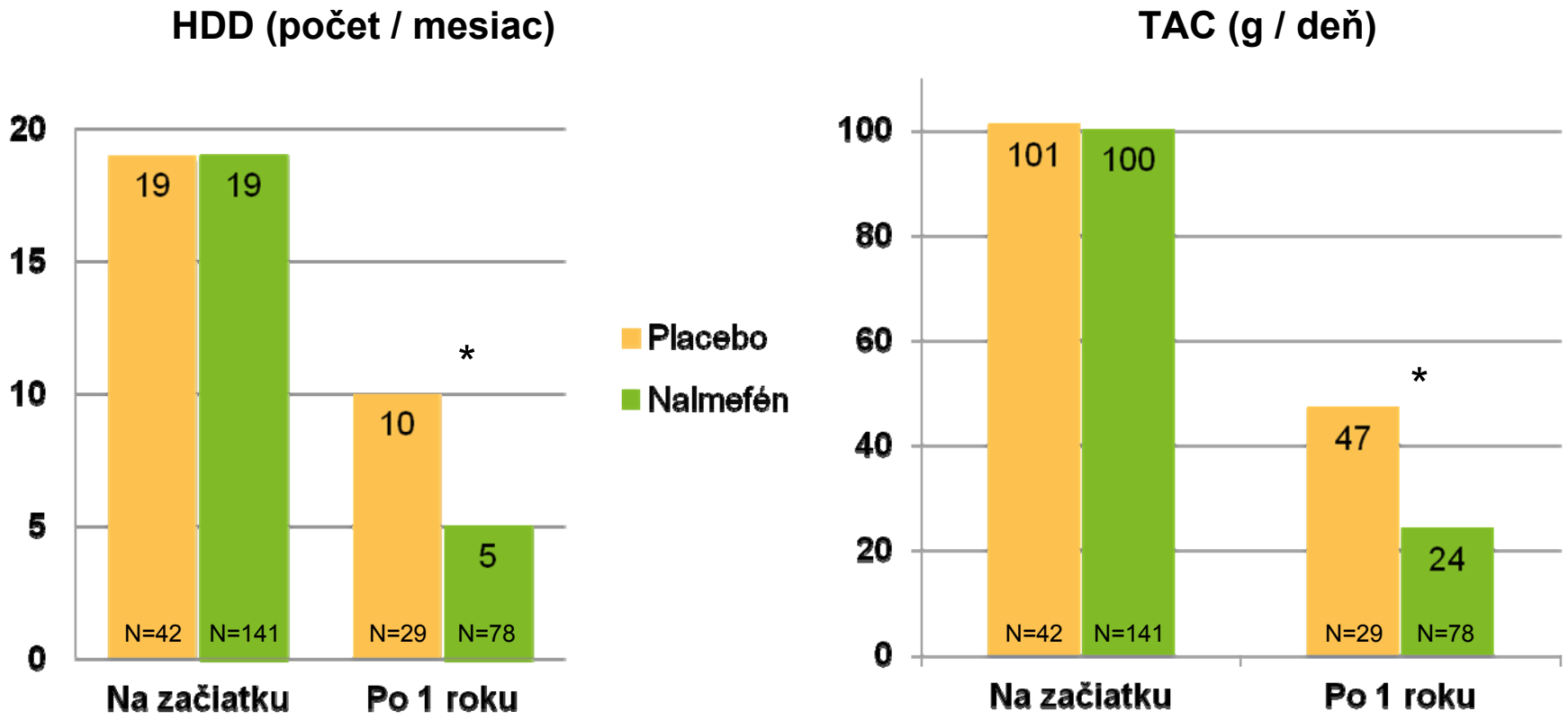
Main characteristics and results for ESENSE 1, ESENSE 2, and SENSE Phase III studies.

Study name	ESENSE 1 (12014A)	ESENSE 2 (12023A)	SENSE (12013A)
Study duration	24 weeks plus 4-week run-out	24 weeks plus 4-week run-out	52 weeks
Patients enrolled	604 (306 NMF+298 PBO)	718 (358 NMF+360 PBO)	675 (509 NMF+166 PBO)
Difference to placebo at 6 months			
HDDs per month	-2.3 (95% CI, -3.8 to -0.8; p=0.0021)	-1.7 (95% CI, -3.1 to -0.4; p=0.012)	-0.9 (95% CI, -2.1 to 0.4; p=0.160)
TAC (g/day)	-11.0 (95% CI, -16.8 to -5.1; p=0.0003)	-5.0 (95% CI, -10.6 to 0.7; p=0.088)	-3.5 (95% CI, -9.2 to -2.2; p=0.232)

CI: confidence interval; HDD: heavy drinking day; NMF: nalmefene; PBO: placebo; TAC: total alcohol consumption.

Mann & Mueller: EMJ Hepatol, 3, 2015, s. 20 – 26

Klinická účinnosť v cieľovej populácii po 1 roku (SENSE)



*** p < 0,05**

TAC – denná spotreba alkoholu – g / deň

HDD – prepitý deň – viac ako 60 g (muži) resp. 40 g (ženy)

Van den Brink et al.: J Psychopharmacol, 28, 2014, doi:10.1177/0269881114527362

Retencia & Tolerabilita nalmeténu

		Nalmefén	Placebo
Retencia pacientov	**6 mesiacov** (ESENSE 1 & 2)	53,3 %	65,6 %
	1 rok (SENSE)	61,9 %	68,3 %
NÚL (ESENSE 1 & 2; SENSE)		**(N=1144)**	**(N=797)**
	Akékoľvek	*74,7 %*	*62,7 %*
	Nauzea	22,1 %	5,9 %
	Závrate	18,2 %	5,5 %
	Insomnia	13,4 %	5,4 %
	Cefalea	12,3 %	8,3 %
	Rhinorea	9,4 %	9,2 %
	Depresívne symptómy	3,2 %	2,8 %
	NÚL vedúce k ukončeniu štúdie	*13,0 %*	*5,9 %*

Pri nalmeféne sa maximum nežiaducich účinkov objavilo v prvých 7 dňoch liečby a pretrvávali niekoľko hodín až 3 dni.

EMA/78844/2013

Van den Brink et al.: Exp Opin Drug Saf, 14, 2015, s. 495 – 504

Zhrnutie výsledkov štúdií

- **Nalmefén**
  - v klinických štúdiách u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou závislosťou od alkoholu
  - pri užívaní dávky 18 mg denne podľa potreby priemerne každý druhý deň
  - spolu s kontinuálnou psychosociálnou podporou



- **Redukuje počet prepitých dní a celkovú spotrebu alkoholu**
  - v 6-mesačnom období až o 1/2
  - v 1-ročnej perspektíve až o 3/4
- **Je bezpečný a dobre tolerovaný**
  - najčastejšie NÚL: nauzea, závrate, insomnia, cefalea
  - NÚL sa objavujú na začiatku liečby a sú prechodné
- **Pomáha pacientom v ich odhodlaní znížiť spotrebu alkoholu**

Nalmefén: analýza súboru kazuistík

Súbor kazuistík

- ambulantní psychiatri

  +

- pacienti so závislosťou od alkoholu



- **liečba závislosti na redukčnom prístupe v zmysle indikačných kritérií (nalmefén + psychosociálna podpora) v období *jún 2013 – marec 2015***

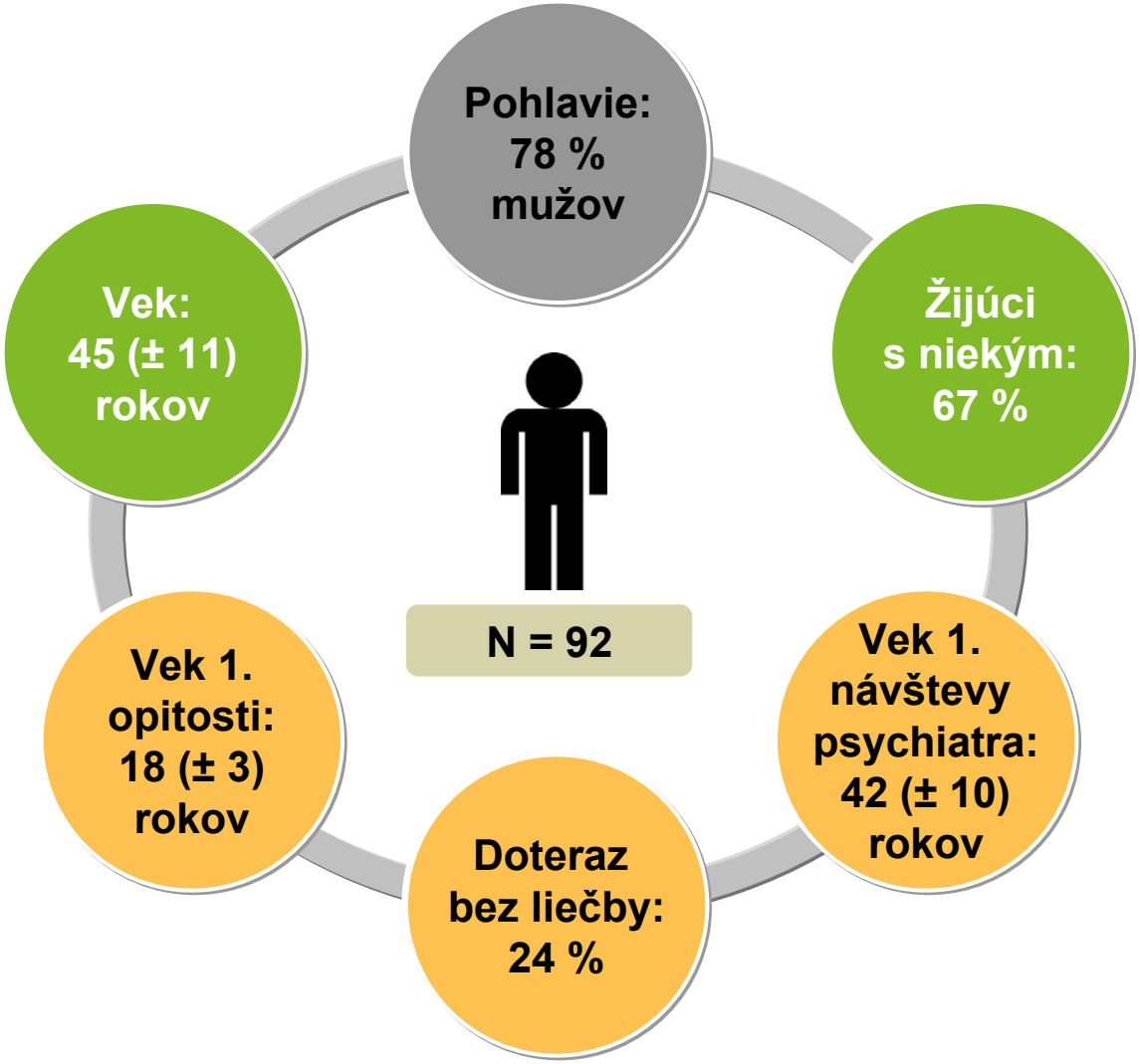


- **N_0 = 98 kazuistík pacientov liečených nalmefénom**

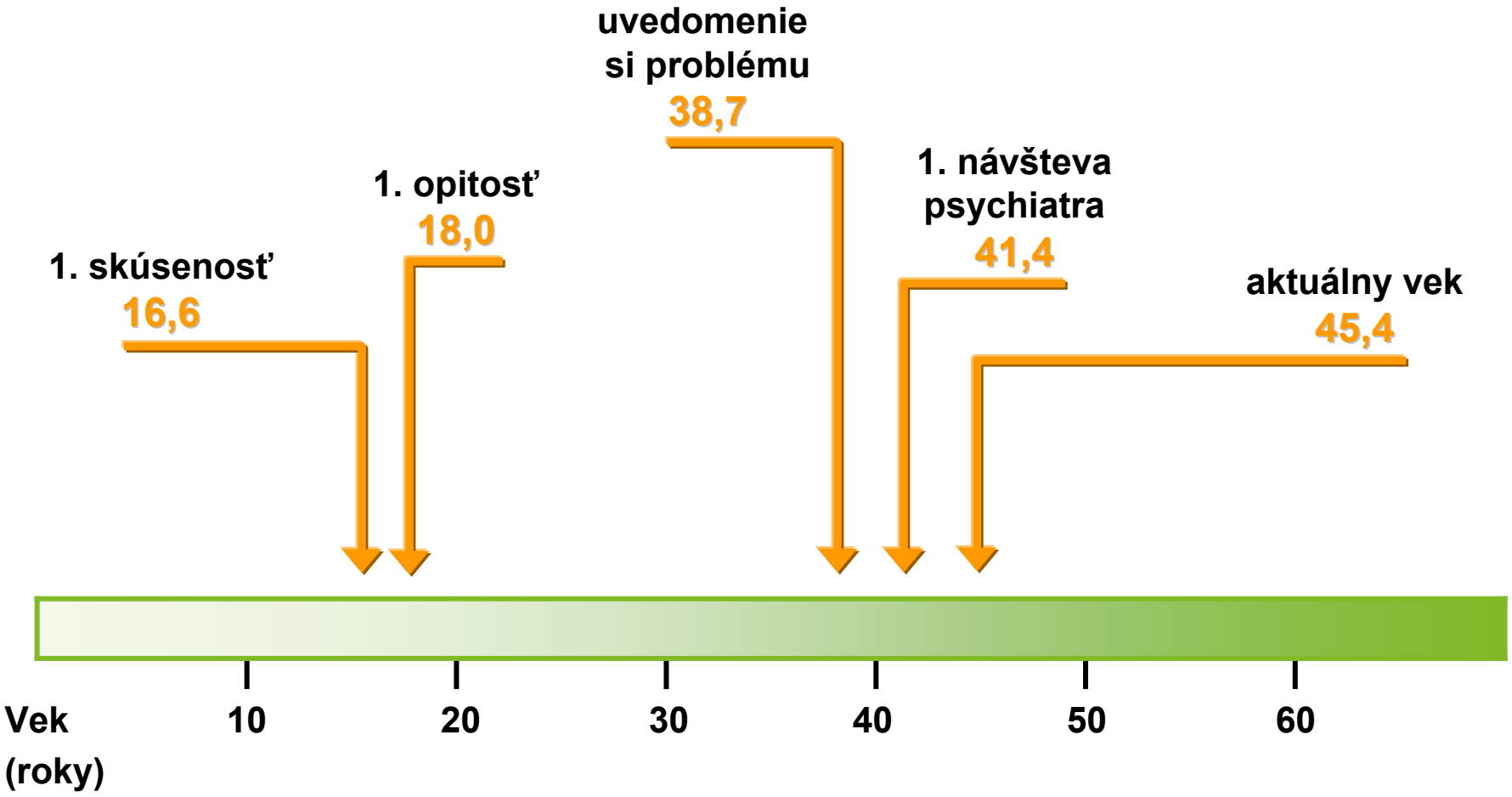


- **N = 92 kazuistík s dostatočnými údajmi pre spracovanie**

Základné charakteristiky pacientov

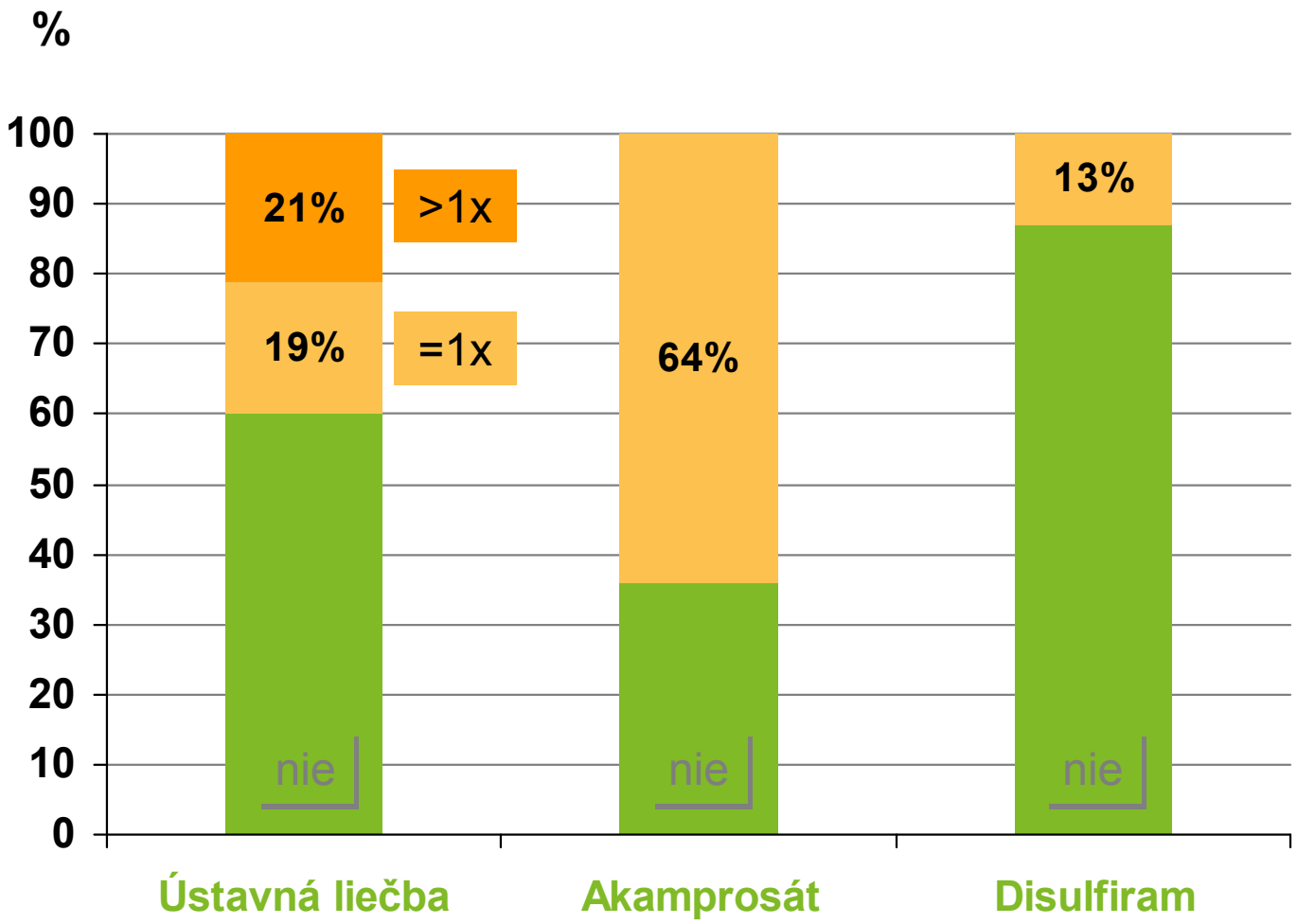


Trajektória závislosti od alkoholu

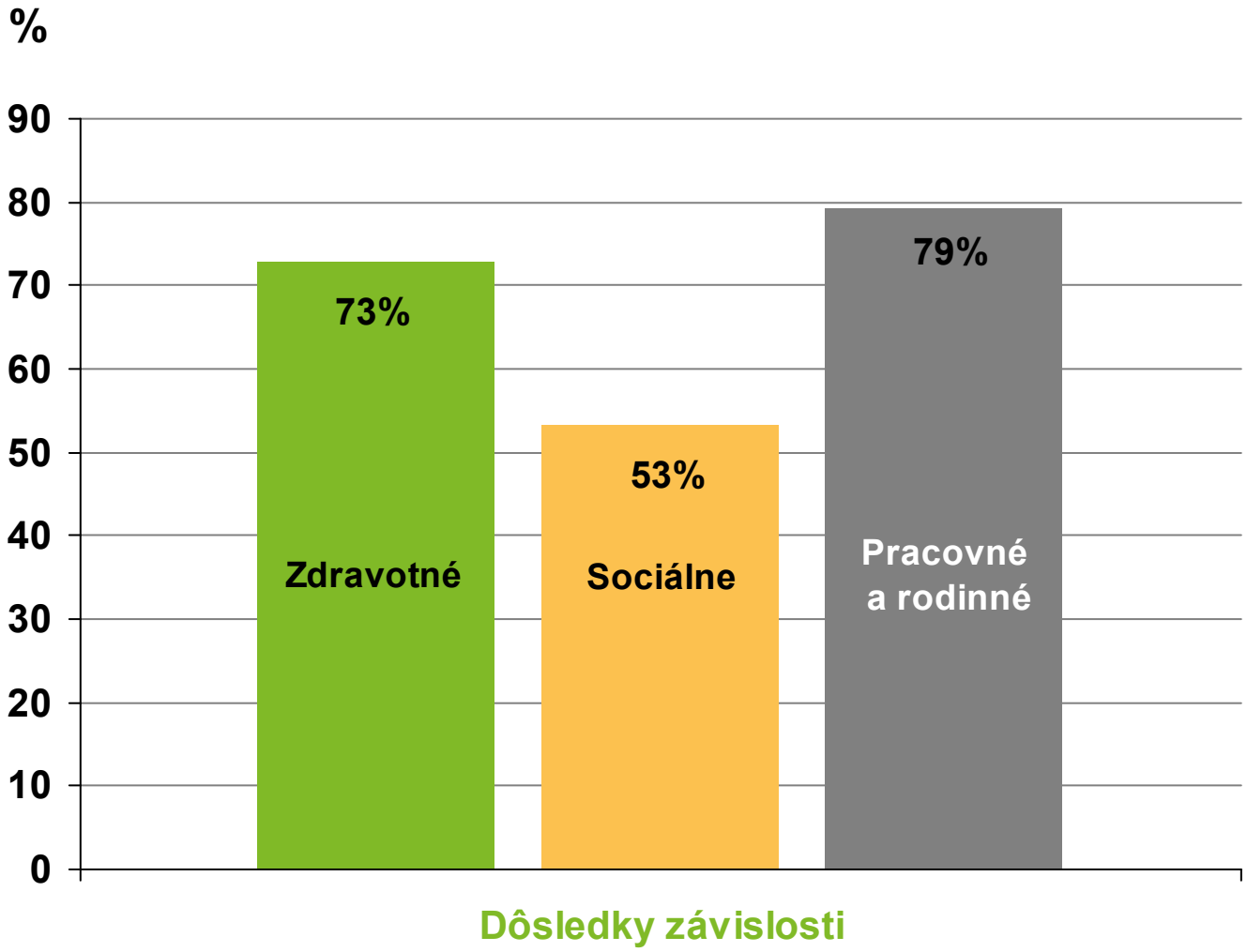


n = 66 (iba pacienti s kompletnými údajmi)

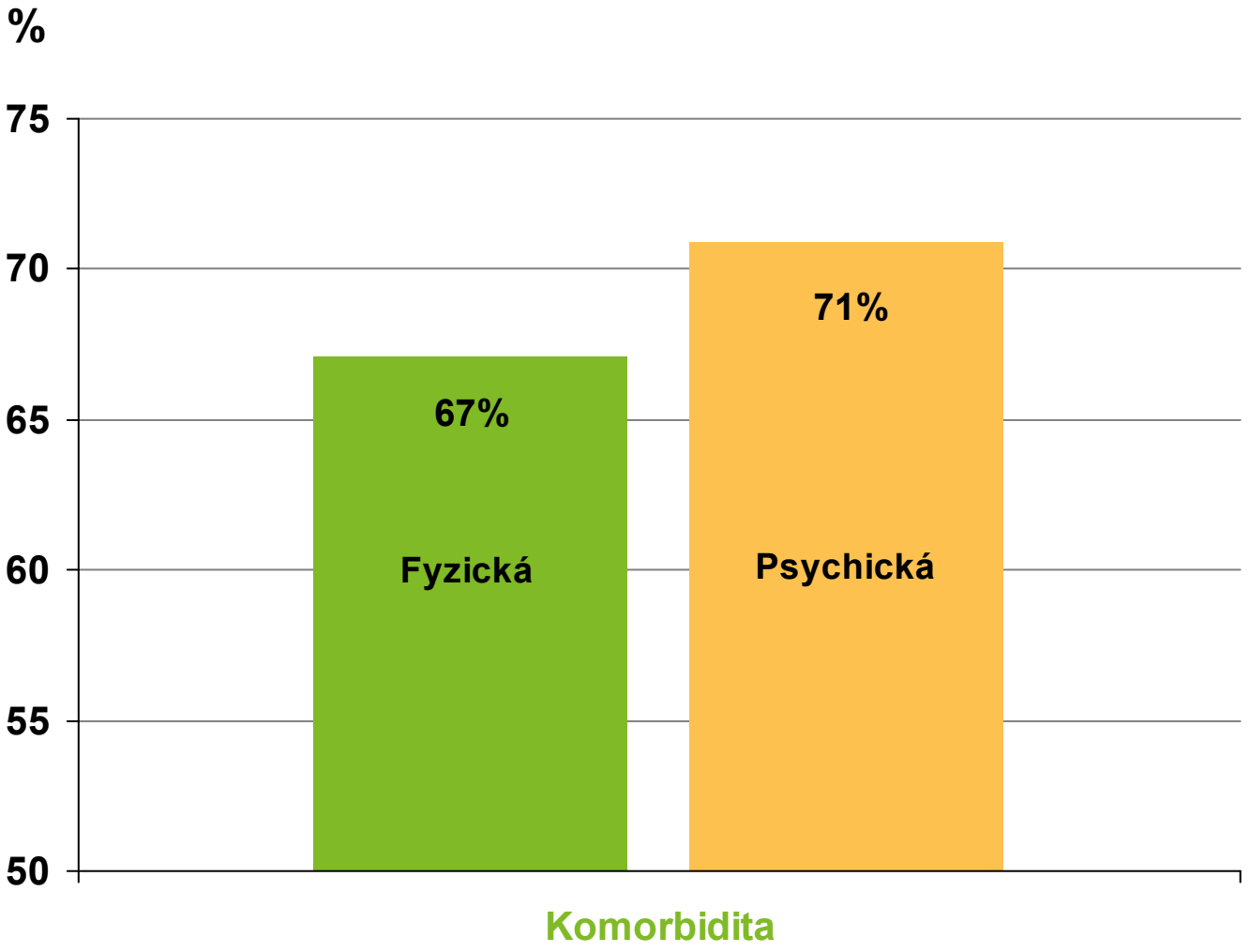
Doterajšia liečba (pred nalmefénom)



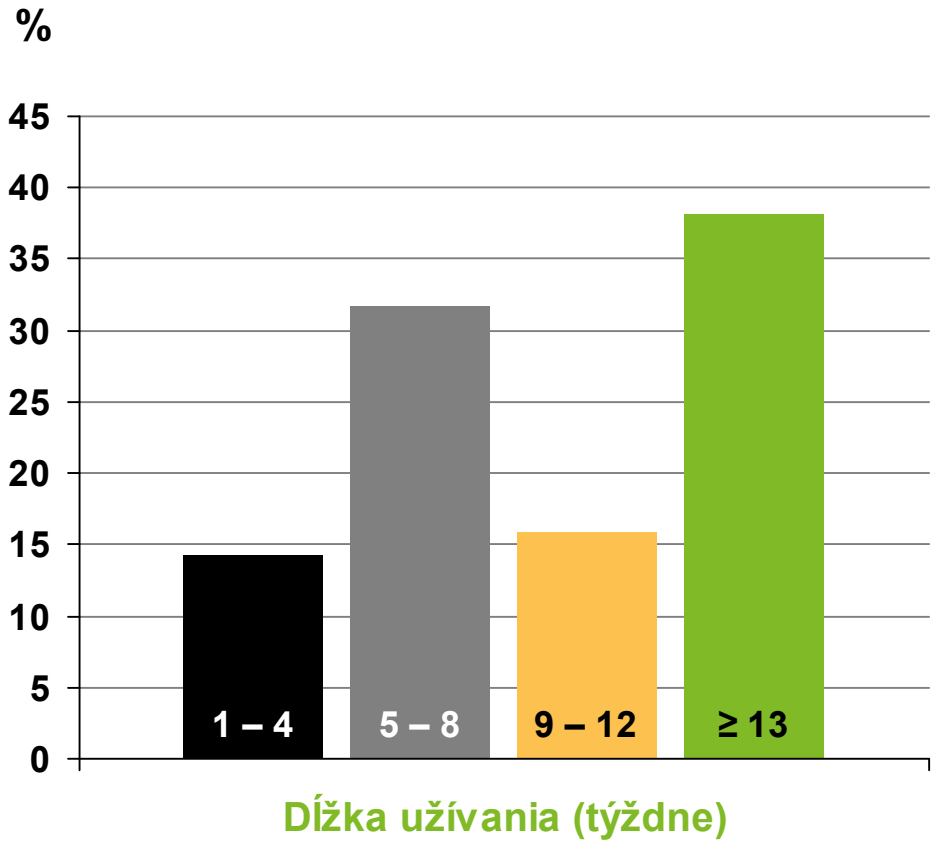
Východiská liečby – škody spôsobené alkoholom

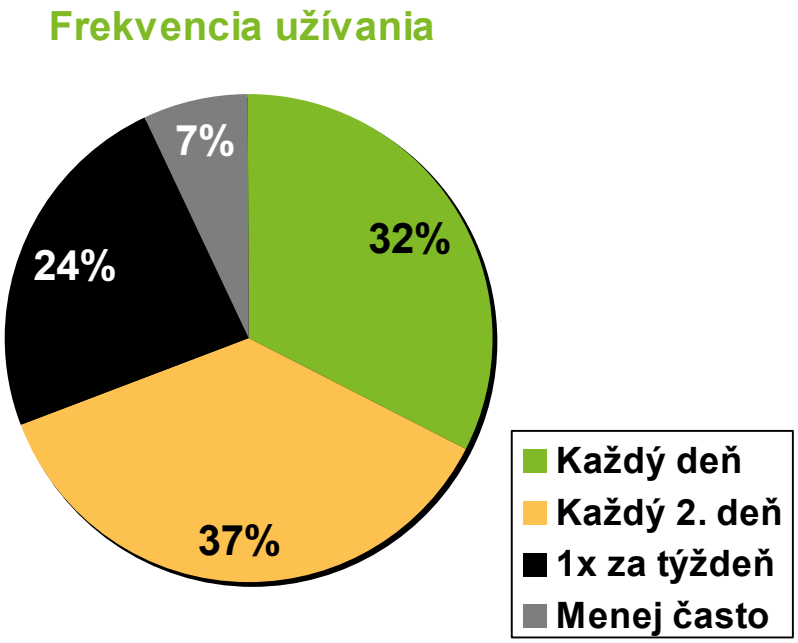


Východiská liečby – aktuálne liečené poruchy zdravia



Nalmefén – charakteristiky liečby





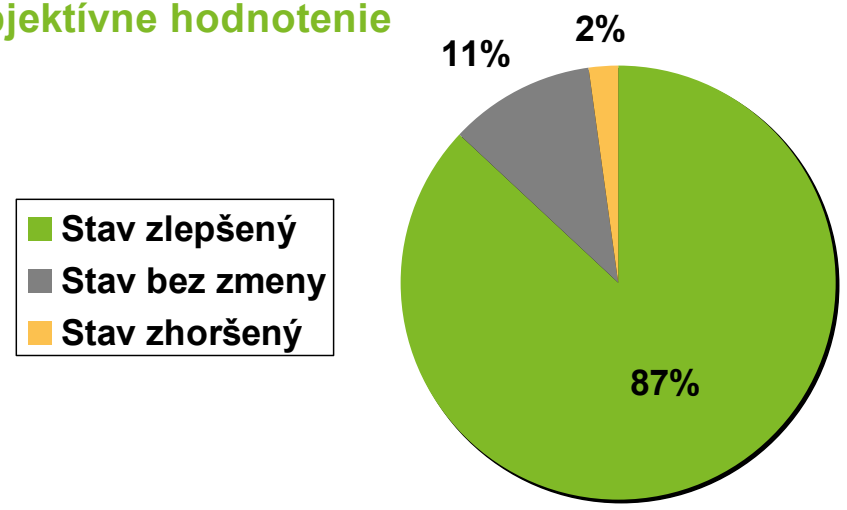
Nalmefén – nežiaduce účinky liečby

	Nalmefén
NÚL	**(N=75) ***
Akékoľvek	*36,0 %*
Nauzea	16,0 %
Insomnia	10,7 %
Cefalea	6,7 %
Závrate	5,3 %
Depresívne príznaky	2,7 %
Iné NÚL	*14,7 %*

* iba pacienti s riadne vyplnenými údajmi

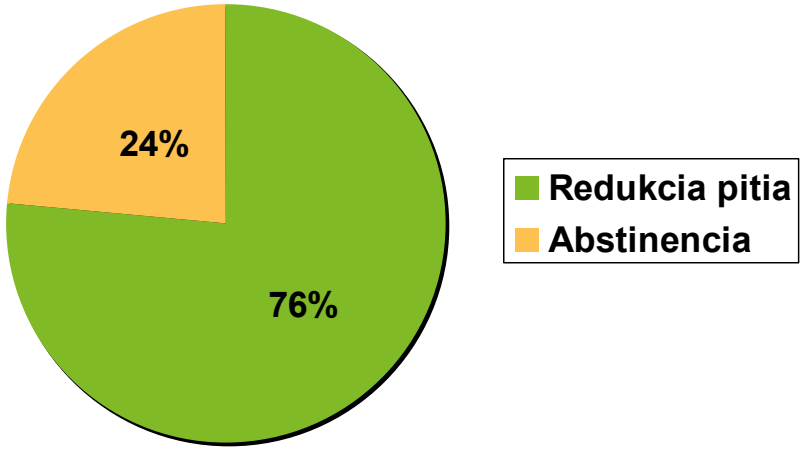
Nalmefén – hodnotenie liečby

Objektívne hodnotenie



n = 46 (dostupné údaje)

Subjektívne hodnotenie



n = 76 (dostupné údaje)

Na základe subjektívnej skúsenosti 90 % pacientov bude (pravdepodobne) pokračovať v liečbe nalmefénom.

Zhrnutie výstupov kazuistík

- **Nalmefén**

  - v súbore kazuistík pacientov závislých od alkoholu z reálnej klinickej praxe na Slovensku
  - 2/3 pacientov užívajúcich liek aspoň každý druhý deň
  - väčšina pacientov v liečbe aspoň 9 týždňov



- **Redukuje celkovú spotrebu alkoholu a zlepšuje stav**
  - objektívne takmer u 90 % pacientov
  - v sledovanom období prispieva k dosiahnutiu abstinencie u 1/4 pacientov
- **Je dobre tolerovaný a podporuje adherenciu**
  - najčastejšie NÚL: nauzea, insomnia, cefalea, závrate
  - 90 % pacientov bude (pravdepodobne) pokračovať v jeho užívaní

Nalmefén: praktické otázky

Kto je vhodným pacientom pre nalmefén

Je pacient závislý od alkoholu?

↓ Áno

Má vysokú spotrebu alkoholu?

(> 60 g / D muži; > 40 g / D ženy)

↓ Áno

Vyžaduje akútnu intervenciu?

↓ Nie

Je pre neho redukcia pitia vhodný terapeutický cieľ a súhlasí s ním?

↓ Áno

Pokúšal sa pacient aspoň 14 dní neúspešne o redukciu vysoko rizikového pitia?

↓ Áno

Nalmefén

Summary of Product Characteristics

Ako prakticky postupovať pri použití nalmefénu v liečbe závislosti od alkoholu

- **Užívanie (18 mg tbl flm)**

  a) podľa potreby 1–2 hodiny pred predpokladaným rizikom konzumu alkoholu

  b) pravidelne pri neschopnosti posúdiť riziko konzumácie alkoholu

  – najviac 1x denne

  – celá (nedelená) tabletka

  – nezávisle od príjmu stravy alebo tekutín

- **Upozorniť na možné NÚL**

  v prvých dňoch liečby

- **Spolu so psychosociálnou podporou**

  zameranou na adherenciu k liečbe

Summary of Product Characteristics

Ďakujeme za pozornosť