



Personalisierte Therapie und Trinkmengenreduktion - neue Horizonte in der Behandlung Alkoholabhängiger?

6. Deutscher Suchtkongress
Bonn
18. September 2013

Prof. Dr. med. Karl Mann
Lehrstuhl für Suchtforschung
Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim
Universität Heidelberg



Zentralinstitut für
Seelische Gesundheit
Landes- und
Bundesrat
des öffentlichen Rechts

Deklaration möglicher Interessenskonflikte

Projektförderung:

DFG, BMBF, Europäische Union,
Land Baden-Württemberg

Wissenschaftlicher Beirat:

Lundbeck, Pfizer



Zentralinstitut für
Seelische Gesundheit
Landes- und
des öffentlichen Rechts

Deutsches Suchtforschungsnetz 2002 - 2010

Förderung: BMBF und einige Bundesländer

Gesamtsumme ca 25 Mio €

Baden-Württemberg:

Prof. Mann

Bayern/Sachsen:

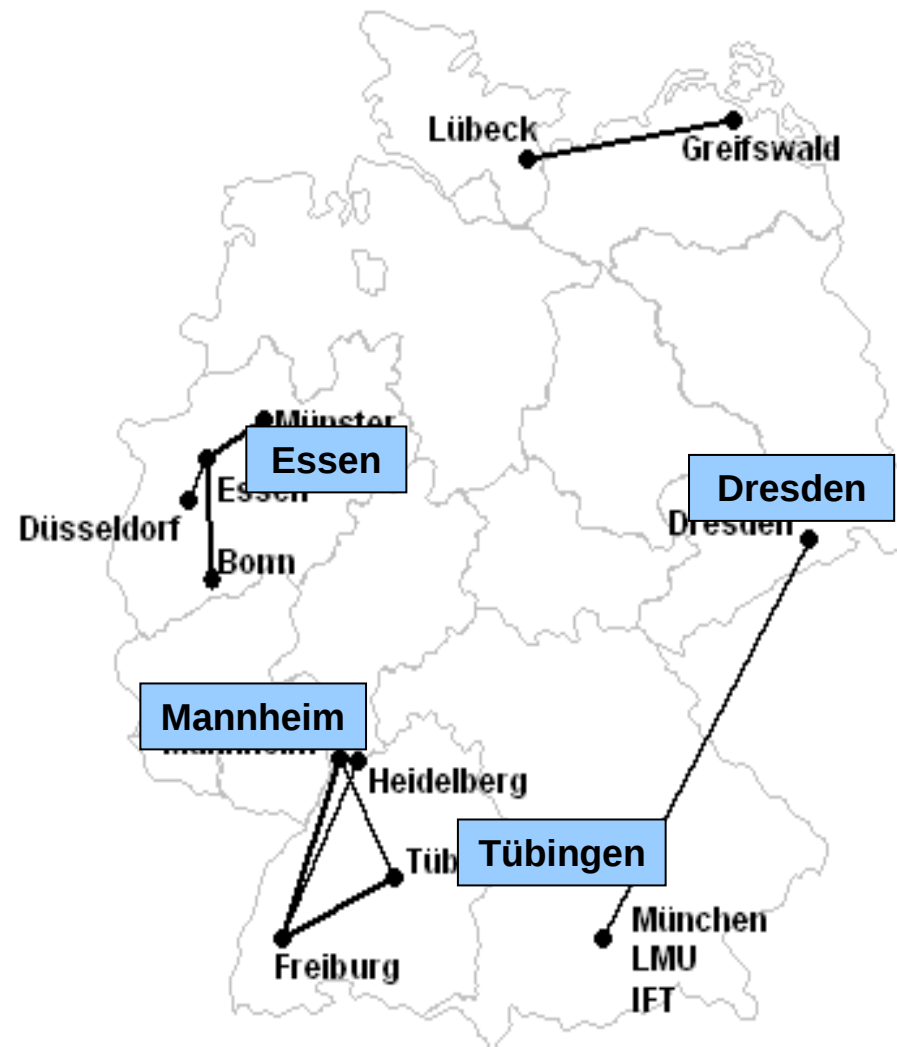
Prof. Wittchen

Nord-Ost:

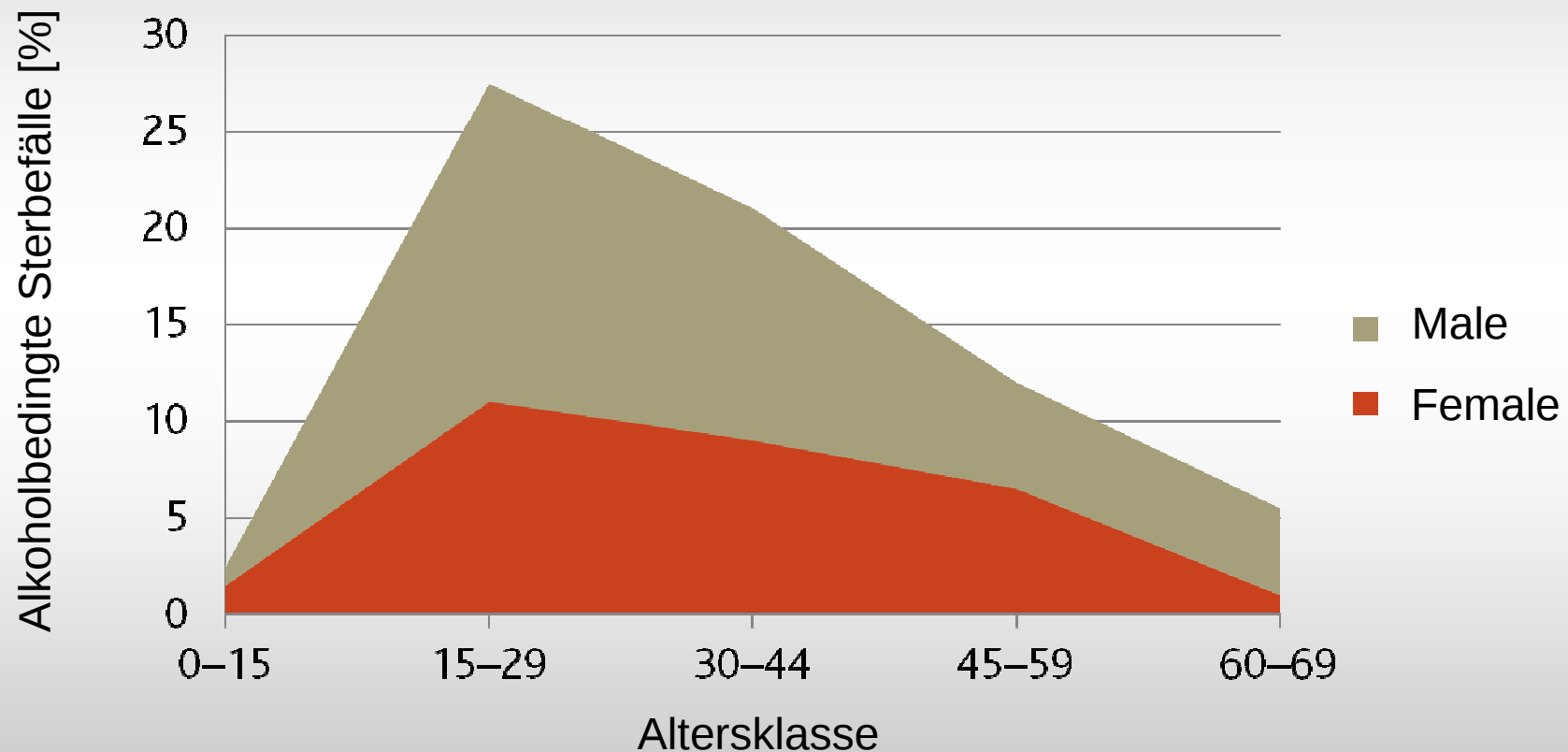
Prof. John

Nordrhein-Westfalen:

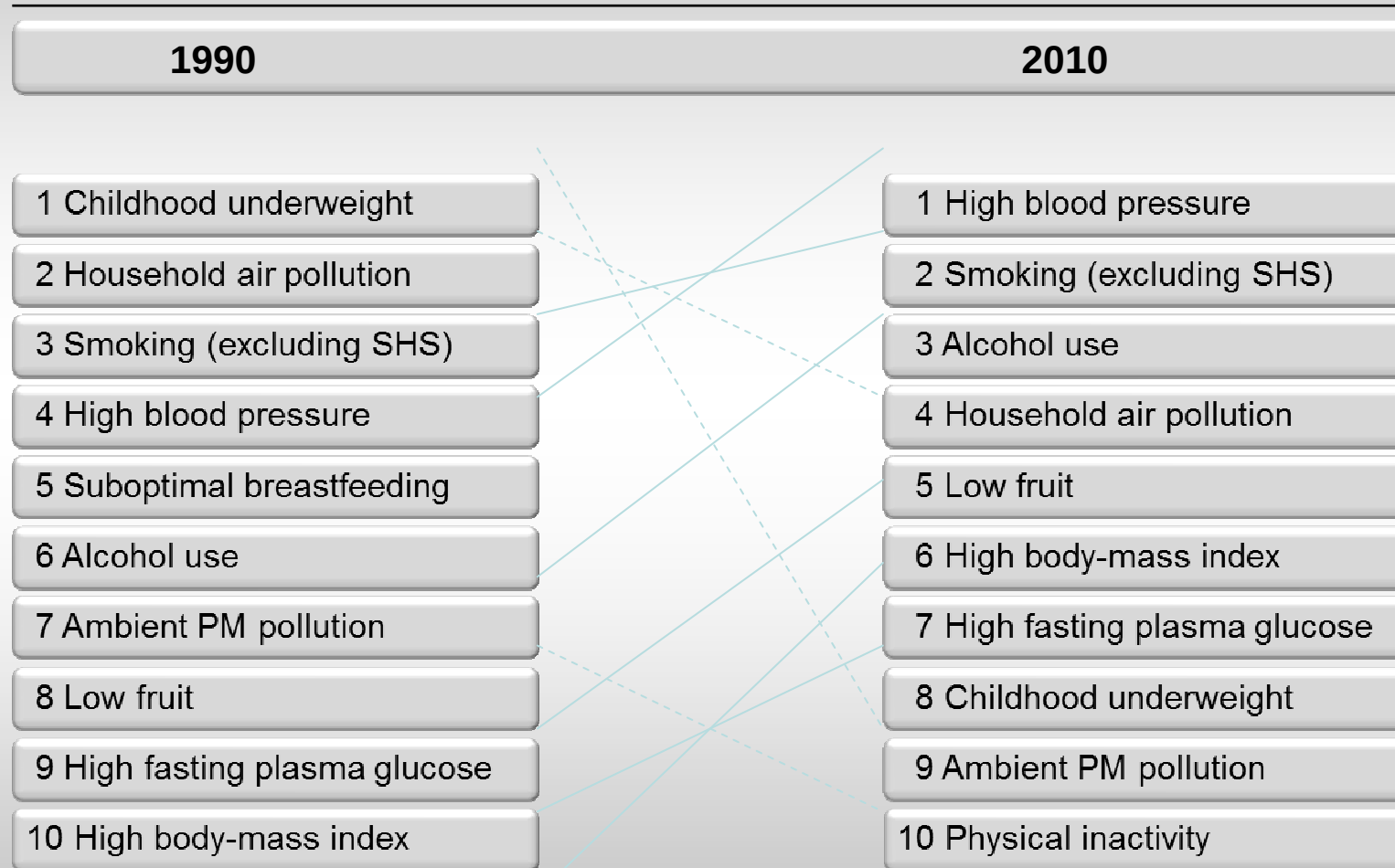
Prof. Gastpar



Alkoholbedingte Sterbefälle in der EU



Risikofaktoren für die Gesundheit - weltweit



PM=particulate matter. UI=uncertainty interval. SHS=second-hand smoke.

Lim et al.; Lancet 2012; 380: 2224–60



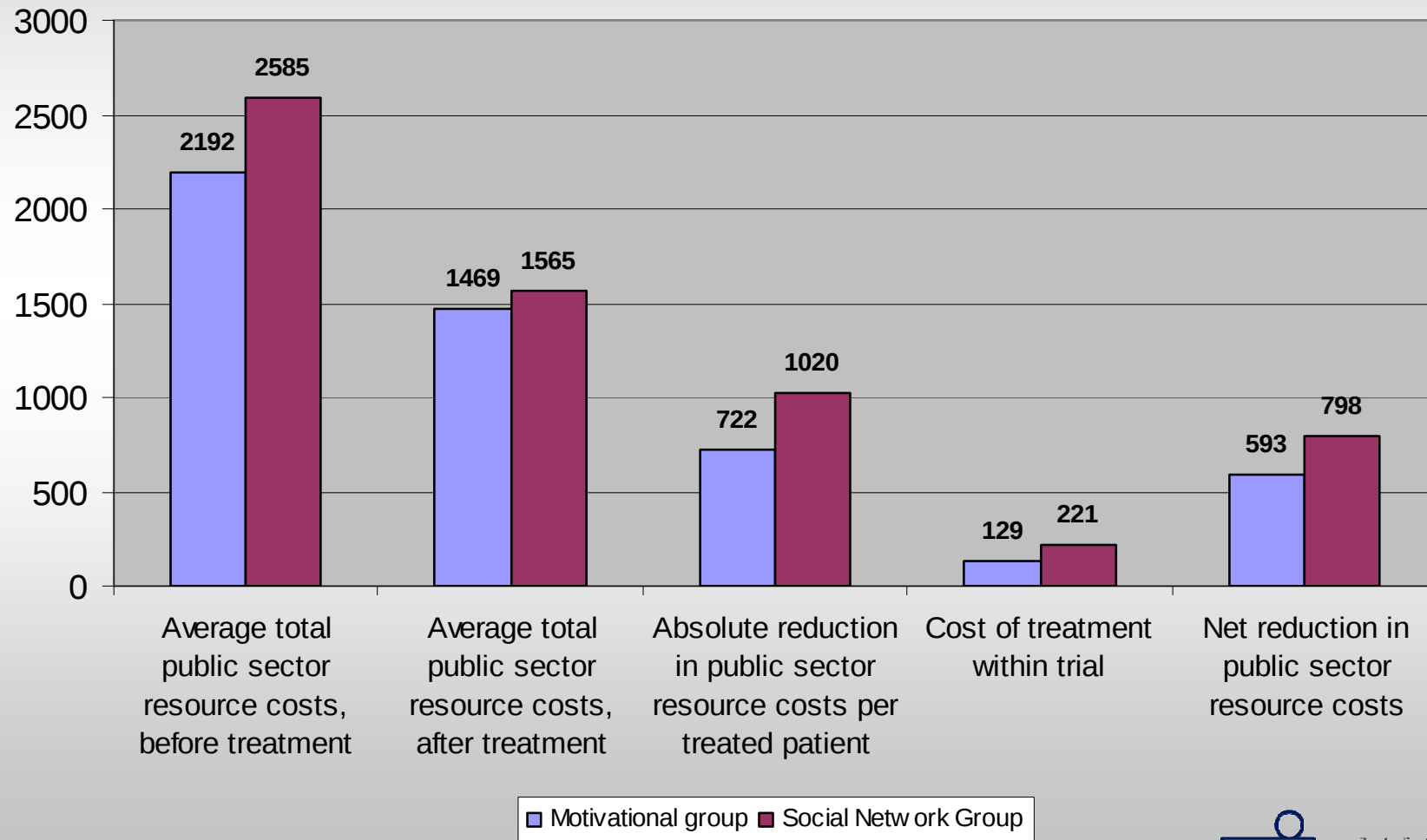
Zentralinstitut für
Seelische Gesundheit
Landes- und
Bundesgesundheitsamt
des öffentlichen Rechts

Behandlungslücke in Europa

- Schizophrenie: 18%
- Bipolare Störungen: 40%
- Major-Depression: 45%
- Panikstörungen: 47%
- Phobien: 62%
- Alkoholmissbrauch / -abhängigkeit: 92%

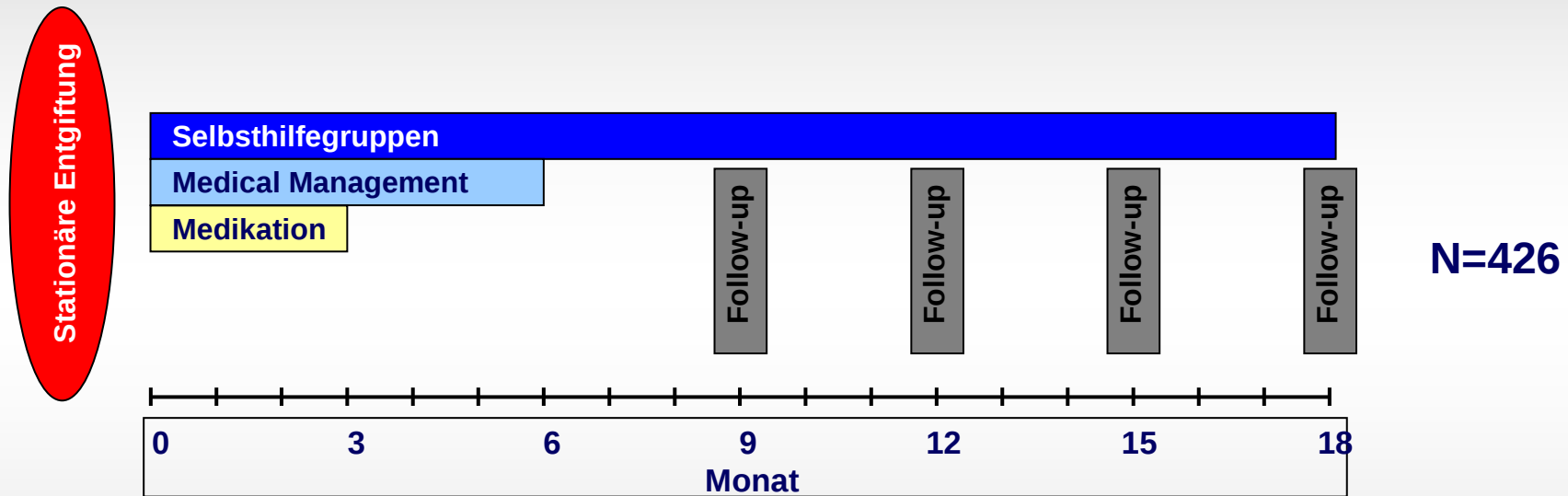
Behandlungskosten und Einsparungen

Godfrey et al 2006



Zentralinstitut für
Seelische Gesundheit
Landes- und
des öffentlichen Rechts

PREDICT: Studiendesign



PREDICT - Behandlungsgruppen

Medical Management

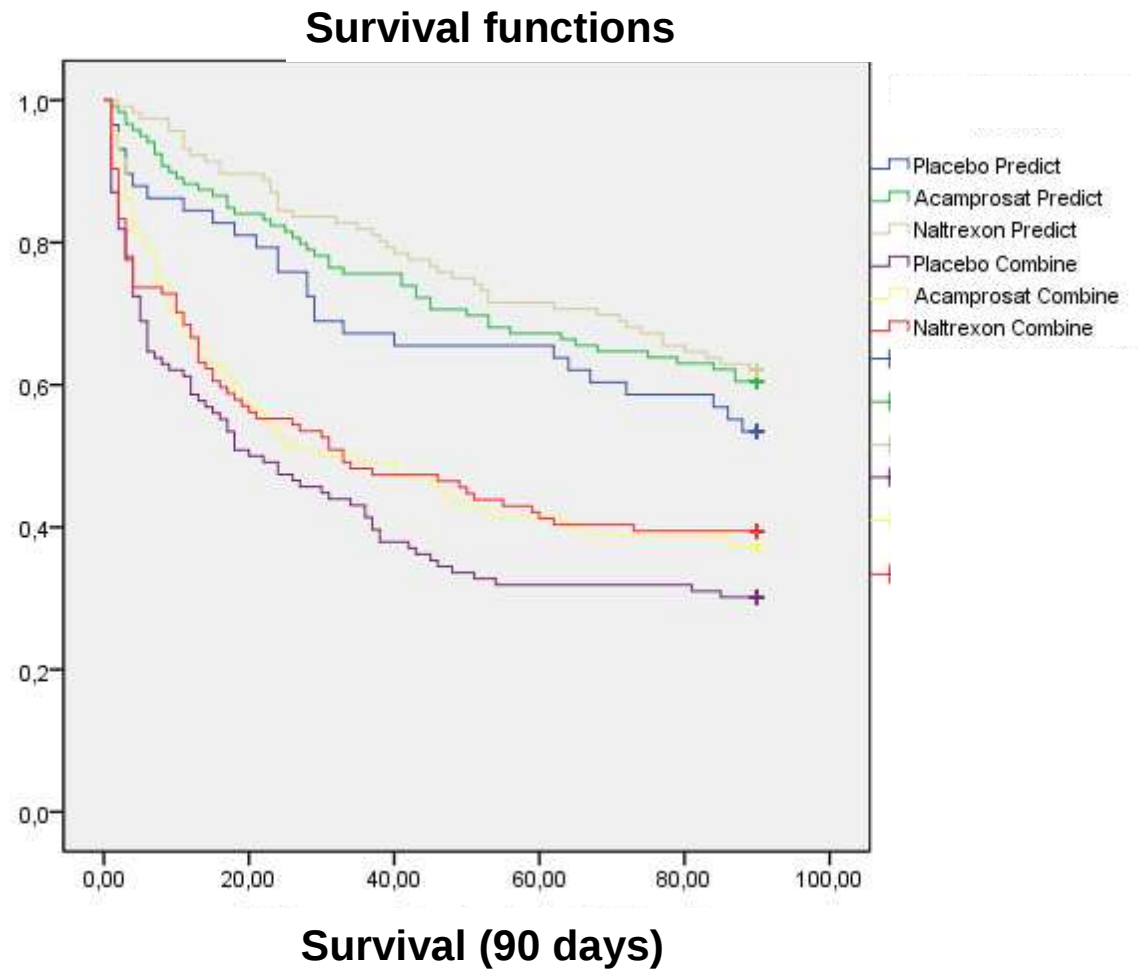
	Placebo	Acamprosate
Placebo	1 (n=86)	2 (n=173)
Naltrexone	3 (n=173)	



Ergebnisse PREDICT vs COMBINE

Mann et al. Addiction Biol 2013

Zeit bis zum 1. schweren Rückfall



Zusammenfassung I

Individualisierte Behandlung ist aussichtsreich:

- Genetik
- funktionelle Bildgebung
- Psychophysiologie (Startle – nicht gezeigt)
- Psychopathologie (IDS)

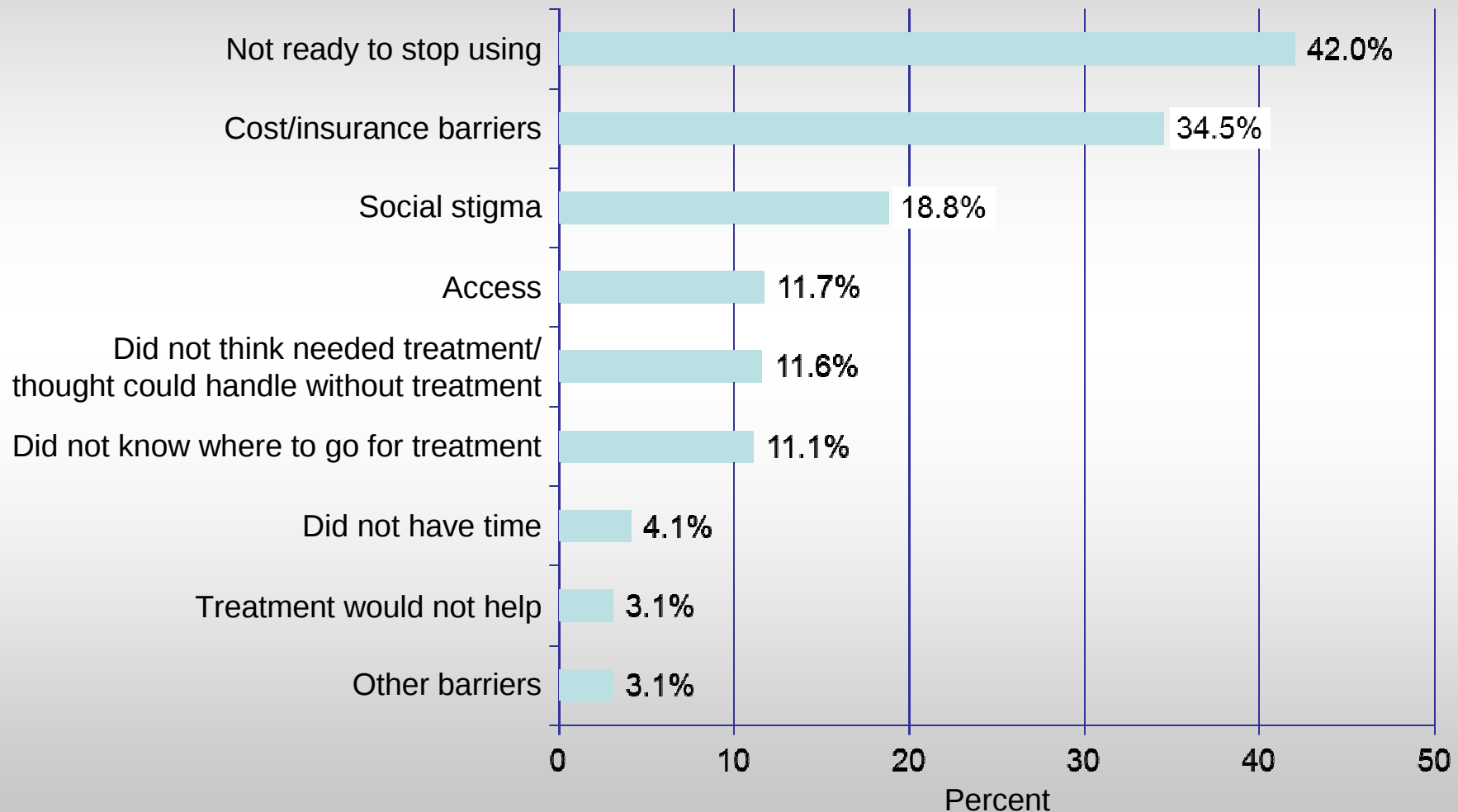
Empirische Hinweise gelten für medikamentöse
Therapie und Reizexposition



Behandlungslücke in Europa

- Schizophrenie: 18%
- Bipolare Störungen: 40%
- Major-Depression: 45%
- Panikstörungen: 47%
- Phobien: 62%
- Alkoholmissbrauch / -abhängigkeit: 92%

Warum wurde keine Alkoholtherapie angetreten obwohl notwendig und subjektiv anerkannt: 2004 to 2007 >60.000 P



SAMHSA 2007,
National Survey on Drug Use and Health (NSDUH)



Zentralinstitut für
Seelische Gesundheit
Landesamt für
die Öffentliche Gesundheit

EMA-Guideline zur Entwicklung medizinischer Produkte für die Therapie der Alkoholabhängigkeit

4.2.1. Definition of the primary endpoints

In general, depending on the (supposed) mechanism of action of new specific compounds different approaches might be appropriate. In the light of addiction research the ultimate treatment goal in alcohol dependent patients is stable abstinence by prevention of relapse after detoxification. However, as a first step also clearly clinically significant reduction in alcohol consumption promoted by a specific pharmacological agent, with subsequent harm reduction is a valid intermediate goal on the way to full abstinence.

- **Full abstinence goal** (relapse prevention after detoxification)

If the study drug is addressing the ultimate goal of full recovery, the continued abstinence rate (after detoxification or the grace period) at the end-of-active treatment period and the continued abstinence rate till the end of the study (at 12 to 15 months) should be co-primary endpoints.

However, patients having a relapse (or lapse or slip) might be further assessed with respect to significant moderation outcomes (i.e. less total alcohol consumption, less HDD, more abstinent days etc.).

Abstinence (as well as the number and severity of possible relapses) should be confirmed by patient interviews, measurements of alcohol use markers (alcohol and alcohol metabolites in breath, blood or urine), valid liver biomarkers and maybe also collateral informants.

- **Intermediate harm reduction goal** (significant moderation without prior detoxification)

In case an alcohol dependent patient is not able or willing to become abstinent immediately (or e.g. waiting for the admission in an abstinence-orientated rehabilitation programme), a clinically significantly reduced alcohol intake with subsequent harm reduction is also a valid, although only intermediate, treatment goal, since it is recognised that there is a clear medical need in these patients as well. However, it is necessary to aim at maintained abstinence as soon as the patient gets ready for it. Therefore, if the study drug is only addressing the intermediate goal of clinically significant moderation, efficacy should be expressed by change to baseline in total consumption of alcohol (per month, presented as amount of pure alcohol in grams per day) as well as by reduction in number of Heavy Drinking Days (HDD defined as more than 60 grams of pure alcohol in men and 40 grams in women). Both are considered primary variables, since HDD are associated with specific risks such as acute cardiovascular outcomes or accidents. A clinically relevant difference compared to placebo should be demonstrated.



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

• Full abstinence

- **Intermediate harm reduction**
 - Reduction total alcohol consumption
- AND
- Reduction heavy drinking days

European Medicines Agency. February 2010



Zentralinstitut für
Seelische Gesundheit
Landesamt für
das öffentliche Recht

Nalmefen: Pharmakologie + Metabolismus

- Antagonist an μ - und δ -Opioidrezeptor
- Partieller Agonist am κ -Opioidrezeptor
- Gleich hohe Potenz an μ - und κ -Opioidrezeptor – geringere Potenz am δ -Opioidrezeptor

- Schnelle Resorption mit $T_{\max}$: 0.5–3.0 Stunden
- Mittlere Halbwertszeit ($t_{1/2}$): etwa 13 Stunden
- Schnelle Metabolisierung
- Minimale Involvierung der CYP-Isoenzyme
- Hohe Rezeptorbelegung (94–100%) innerhalb von 3 Stunden und auch noch nach 26 Stunden (83–100%)

Phase III Programm bei Alkoholabhängigen

Studie	Dosierung & Dauer	Patienten (N) DSM-IV-TR
ESENSE 1 (Wirksamkeit)	18 mg, nach Bedarf, Plazebo- kontrolliert, 6 Monate	604
ESENSE 2 (Wirksamkeit)	18 mg, nach Bedarf, Plazebo- kontrolliert, 6 Monate	718
SENSE (Sicherheit)	18 mg, nach Bedarf, Plazebo- kontrolliert, 12 Monate	675

DSM-IV-TR=Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision

Mann et al. *Biol. Psychiatry* 2013; 73: 706-713; *ClinicalTrials.gov*: NCT00812461, NCT00811720, NCT00811941



Zentralinstitut für
Seelische Gesundheit
Landes- und
des öffentlichen Rechts

Studienziele

Primäre Endziele¹

- Wirksamkeit von Nalmefen auf Alkoholkonsum:
 - Tage starken Trinkens pro Monat (HDDs)
 - monatliche Gesamtalkoholmenge (TAC)

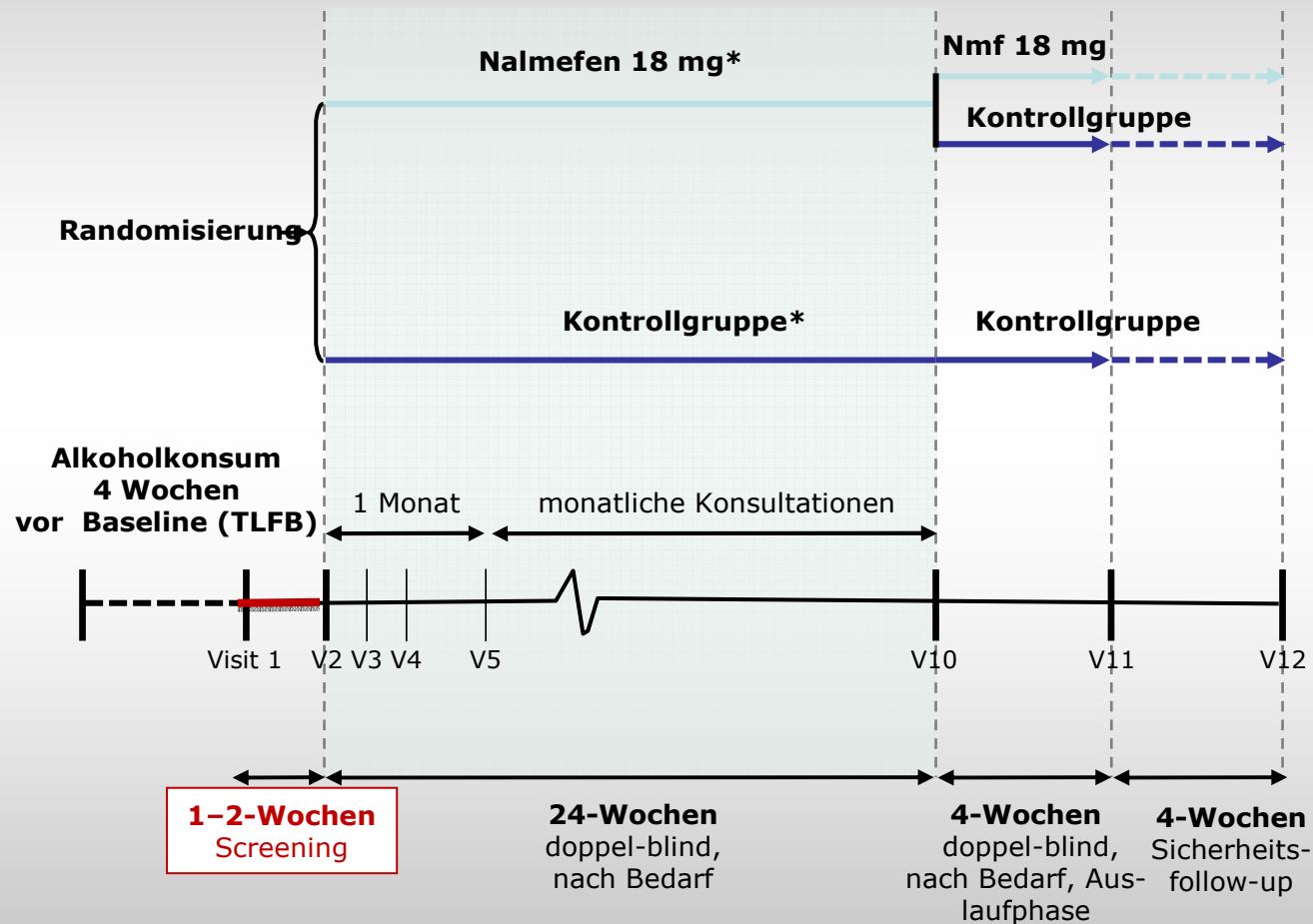
Sekundäre Endziele¹

- Wirksamkeit von Nalmefen auf
 - Anteil Responder hinsichtlich des Alkoholkonsums
 - Symptome der Alkoholabhängigkeit und klinischer Status
 - Leberfunktion und weitere Laborparameter
 - Pharmakoökonomie
- Sicherheit und Verträglichkeit

¹Nach 6 Monaten; ²HDD Definition Männer = Tage mit Alkoholkonsum ≥ 60 g, Frauen = Tage mit Alkoholkonsum ≥ 40 g



Studiendesign



Mann et al. *Biol. Psychiatry* 2013; 73: 706-713

*geplante Rekrutierung ESENSE 1, n=300;

18 mg Nmf entsprechend 20 mg Nalmefen-Hydrochloride

Nmf=Nalmefene; V=Visite; S-ASAT=Aspartat-Aminotransferase; S-ALAT=Alanintransaminase



Zentralinstitut für
Seelische Gesundheit
Landes- und
Bundesrecht

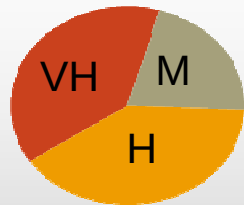
Trinkmuster bei Studienbeginn (Baseline)

HDD und TAC:

HDD: ~19/20 von 28 Tagen

TAC: ~85 g Alkohol / Tag

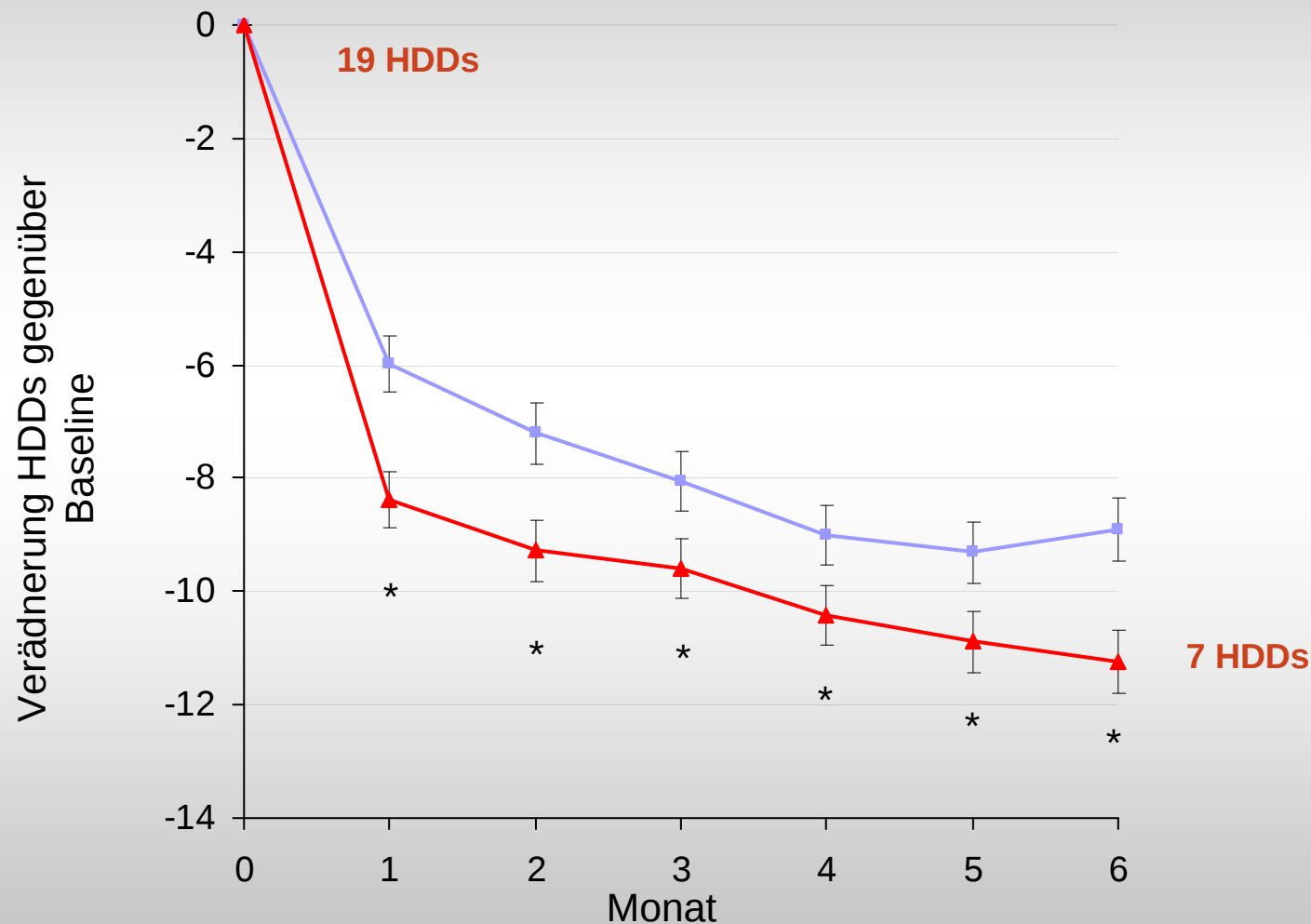
Risikokategorie (Drinking risk levels)



	PBO	NMF
Randomisiert, n	298	306
Anzahl HDDs (in 4 Wochen)		
Durchschnitt (SD)	20 (7)	20 (7)
TAC (g/Tag)		
Durchschnitt (SD)	84 (41)	85 (42)
Risikokategorie (DRL), %		
Niedrige*	1	<1
Mittlere	20	22
Hohe	40	37
Sehr hohe	39	40

*Protocol violations related to exclusion criteria regarding drinking levels observed

HDDs – Veränderung gegenüber Baseline



* $p < 0.05$ vs Kontrolle; Adjustierte Mittelwerte $\pm$ SE

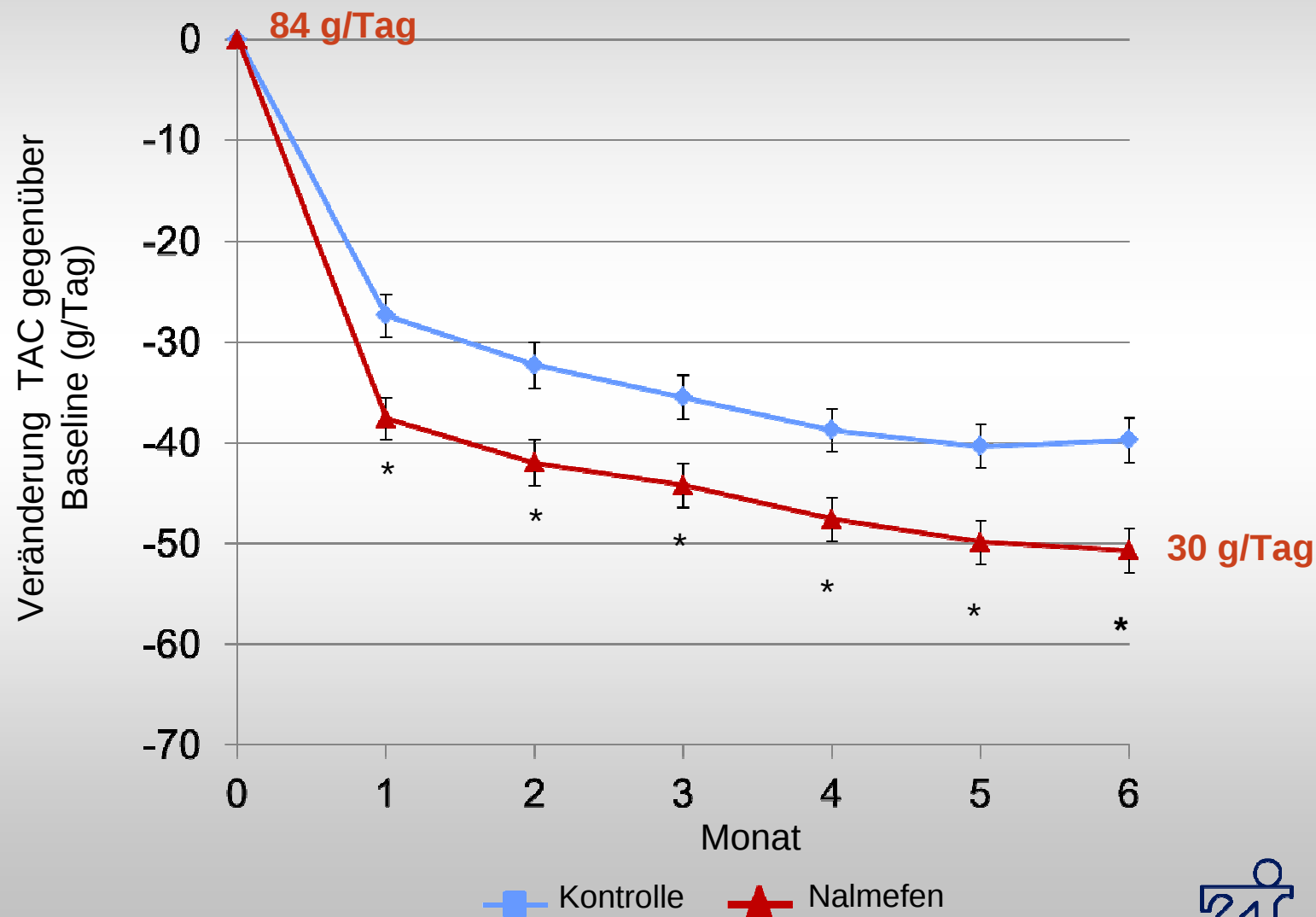
—■— Kontrolle —▲— Nalmefen

Mann et al. Biol. Psychiatry 2013; 73: 706-713



Zentralinstitut für
Seelische Gesundheit
Landes- und
des öffentlichen Rechts

TAC – Veränderung gegenüber Baseline



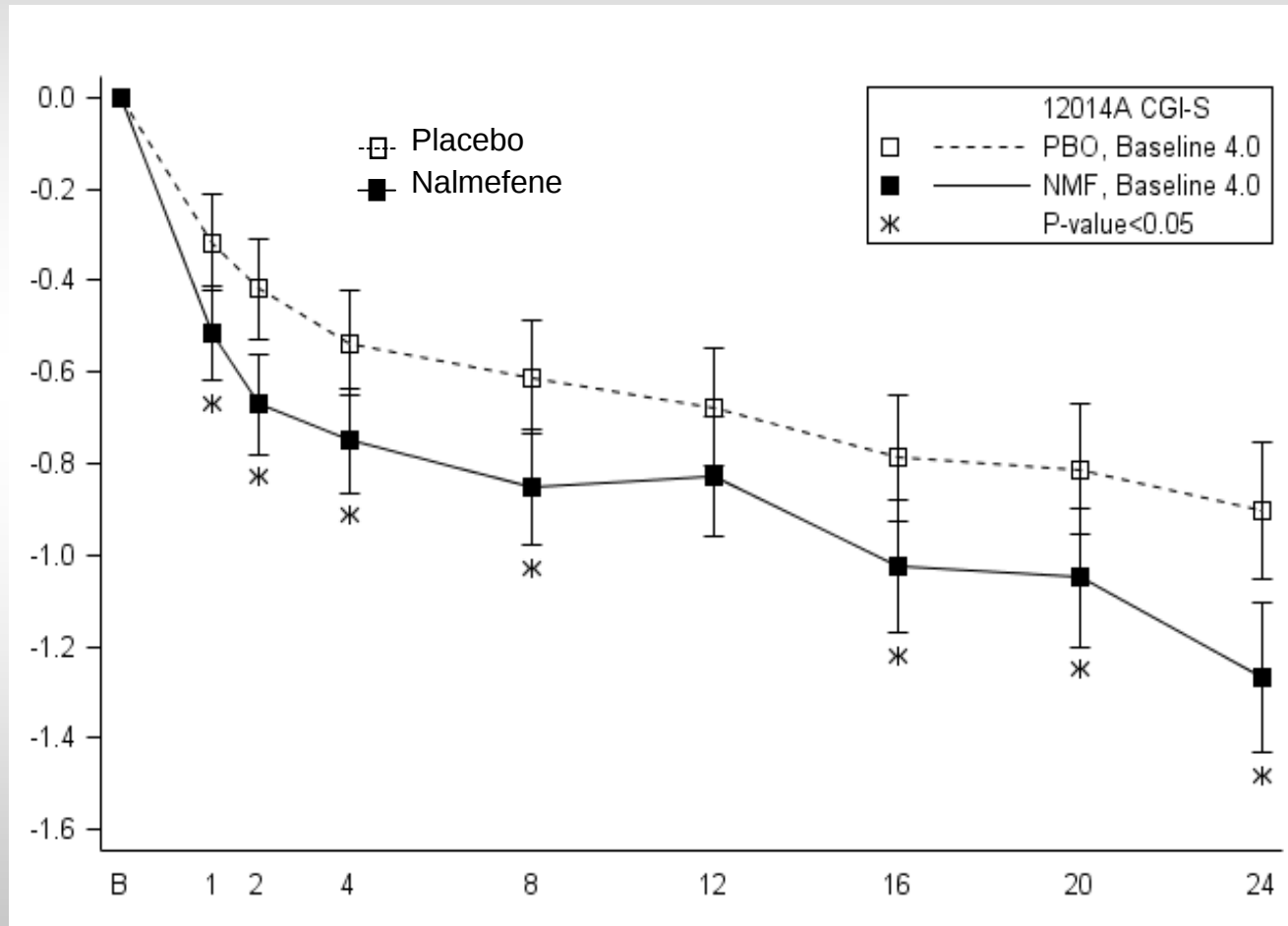
*p<0.05 vs Kontrolle; adjustierte Mittelwerte ± SE

Mann et al. Biol. Psychiatry 2013; 73: 706-713



Zentralinstitut für
Seelische Gesundheit
Landes- und
des öffentlichen Rechts

Klinischer Gesamteindruck – Schweregrad



p<0.05

Mann et al. Biol. Psychiatry 2013; 73: 706-713



Zentralinstitut für
Seelische Gesundheit
Landes- und
Bundesrecht

Neue Daten zu Nalmefen aus drei Phase III Studien

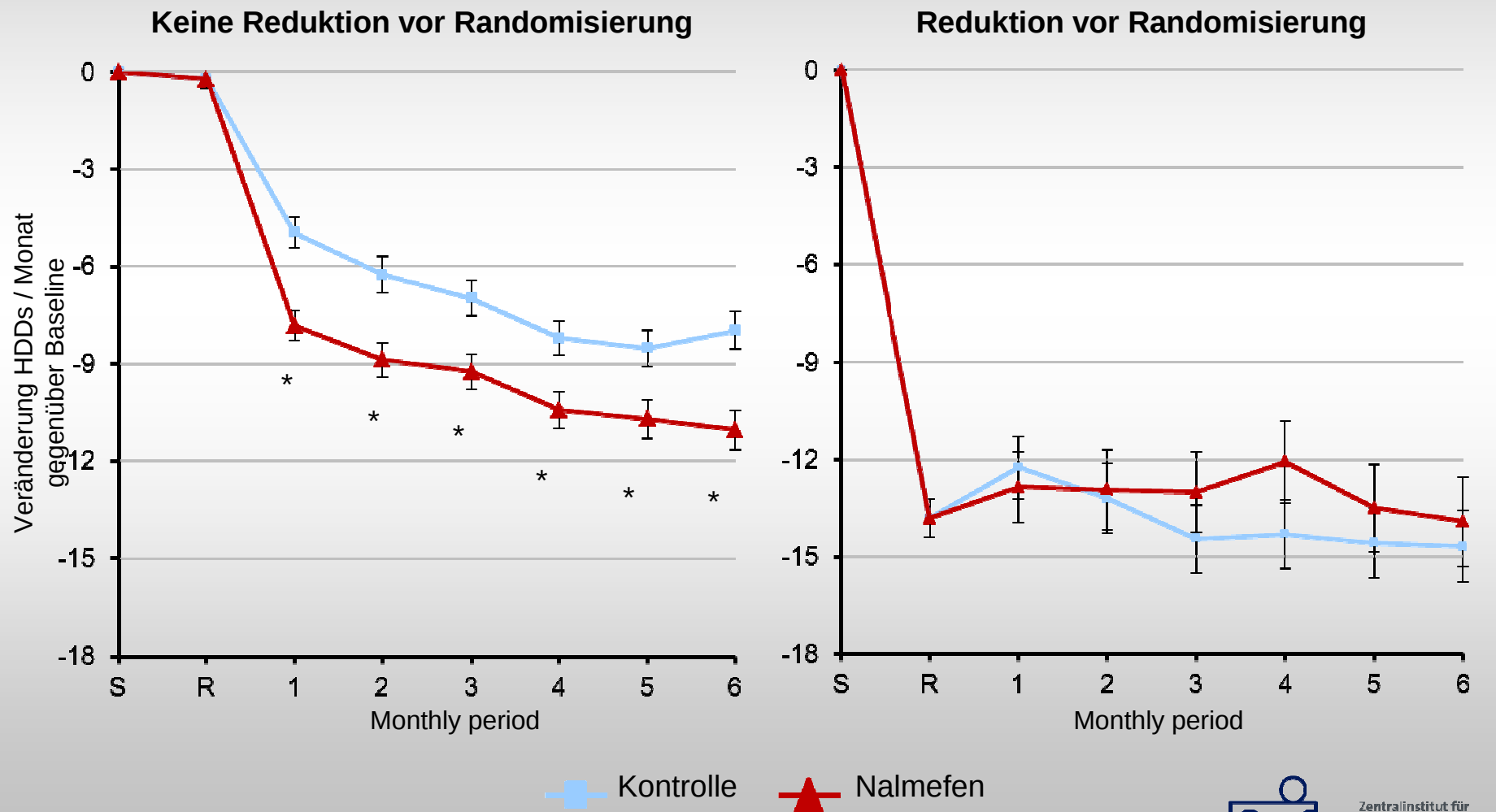
Posthoc Analysen

Subgruppenanalysen von ca. 850 Patienten,

die in den Zulassungsstudien ESENSE 1, ESENSE 2 und SENSE
nach initialem Screening weiterhin auf sehr hohem Risikoniveau
tranken



HDDs - Veränderung in Abhängigkeit von der Reduktion vor Randomisierung



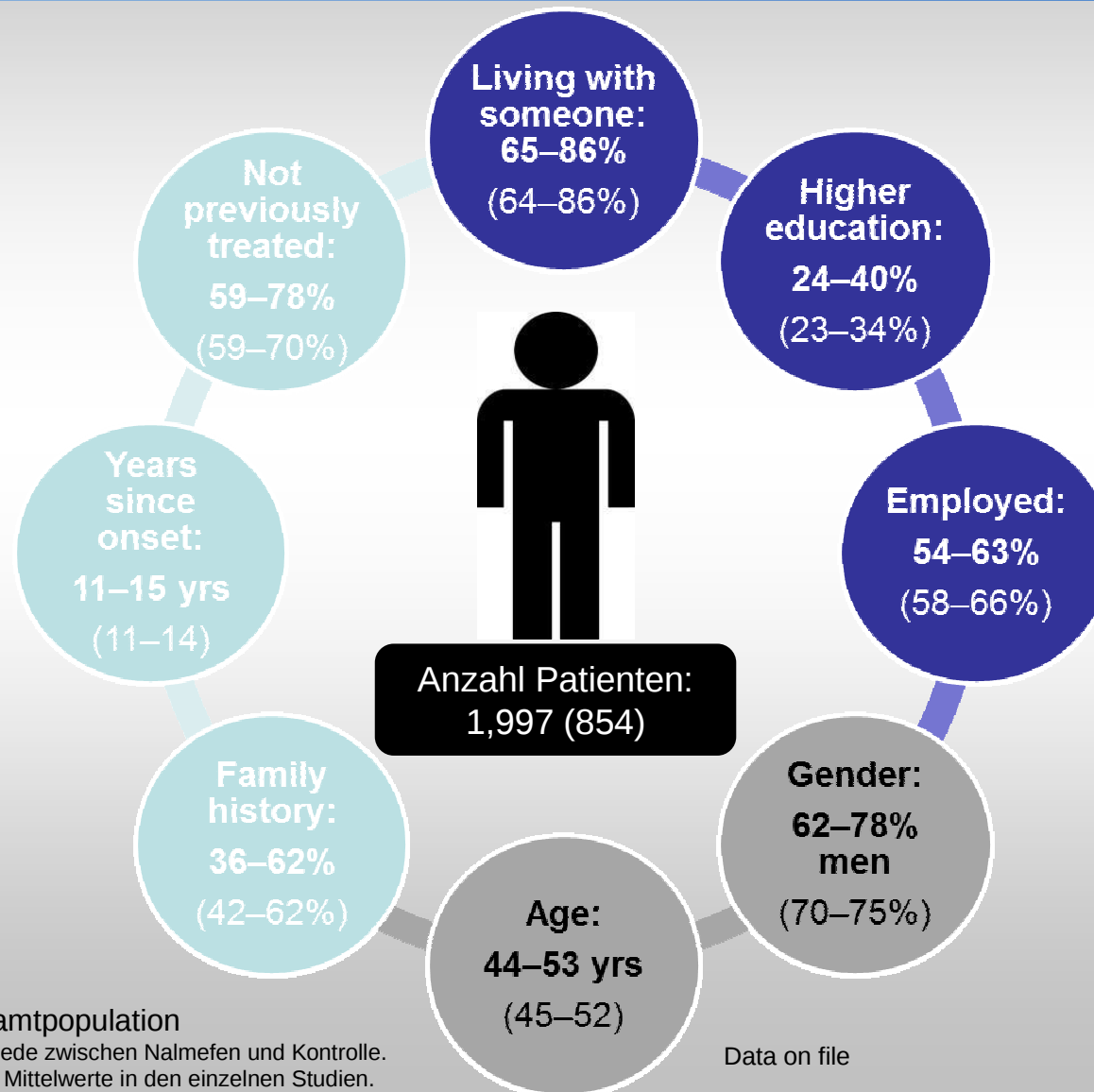
*p<0.05 vs Kontrolle; adjustierte Mittelwerte ± SE

Data on file



Zentralinstitut für
Seelische Gesundheit
Landes- und
Bundesrat
des öffentlichen Rechts

Hohes und sehr hohes Risikoniveau des Alkoholkonsums bei Baseline und Randomisierung – Demographie



Nummern in () = Gesamtpopulation

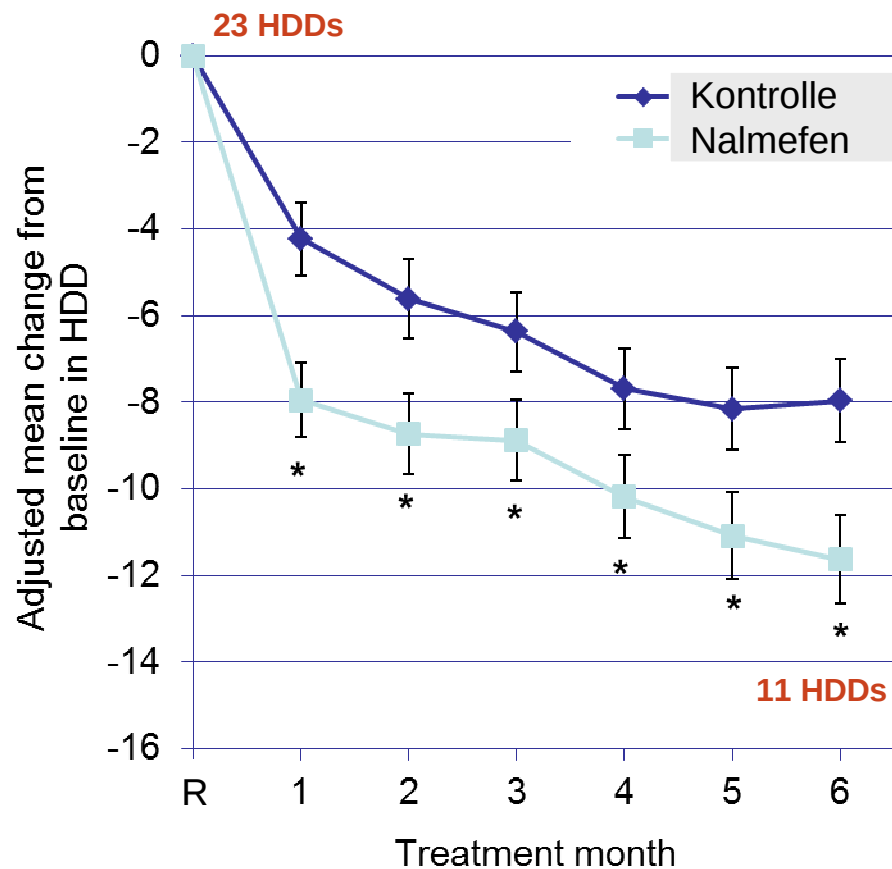
Keine signifikanten Unterschiede zwischen Nalmefen und Kontrolle.
Daten zeigen den Range der Mittelwerte in den einzelnen Studien.



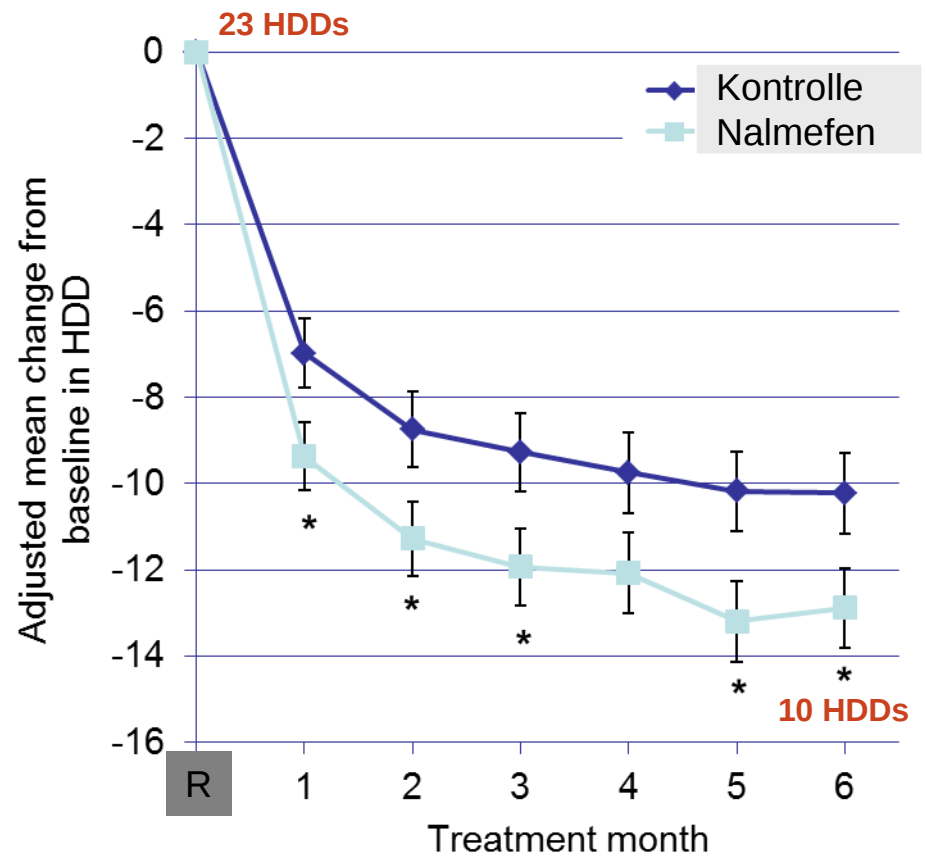
Zentralinstitut für
Seelische Gesundheit
Landes- und
des öffentlichen Rechts

HDD – Veränderung gegenüber Baseline

ESENSE 1

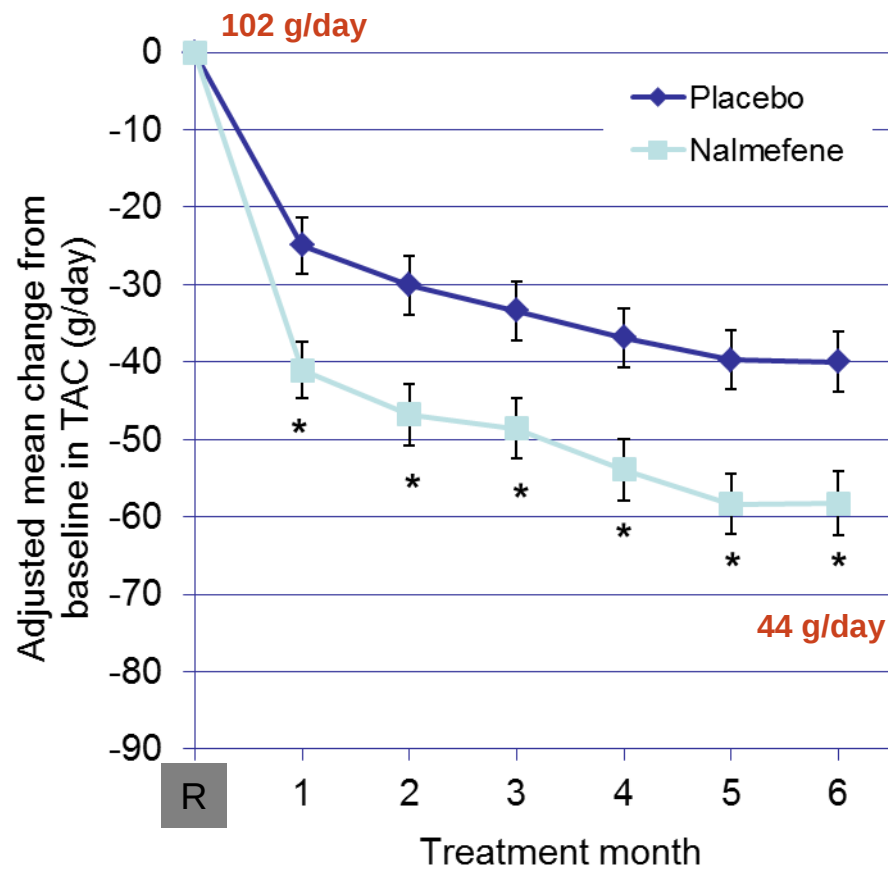


ESENSE 2

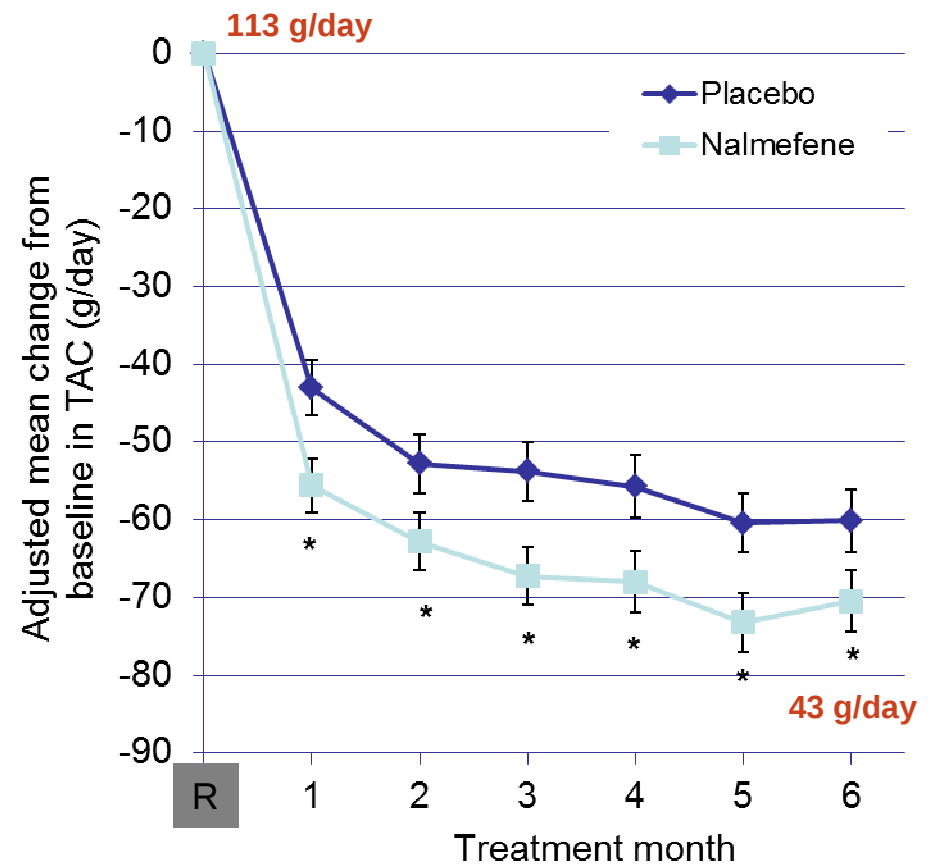


TAC – Veränderung gegenüber Baseline

ESENSE 1

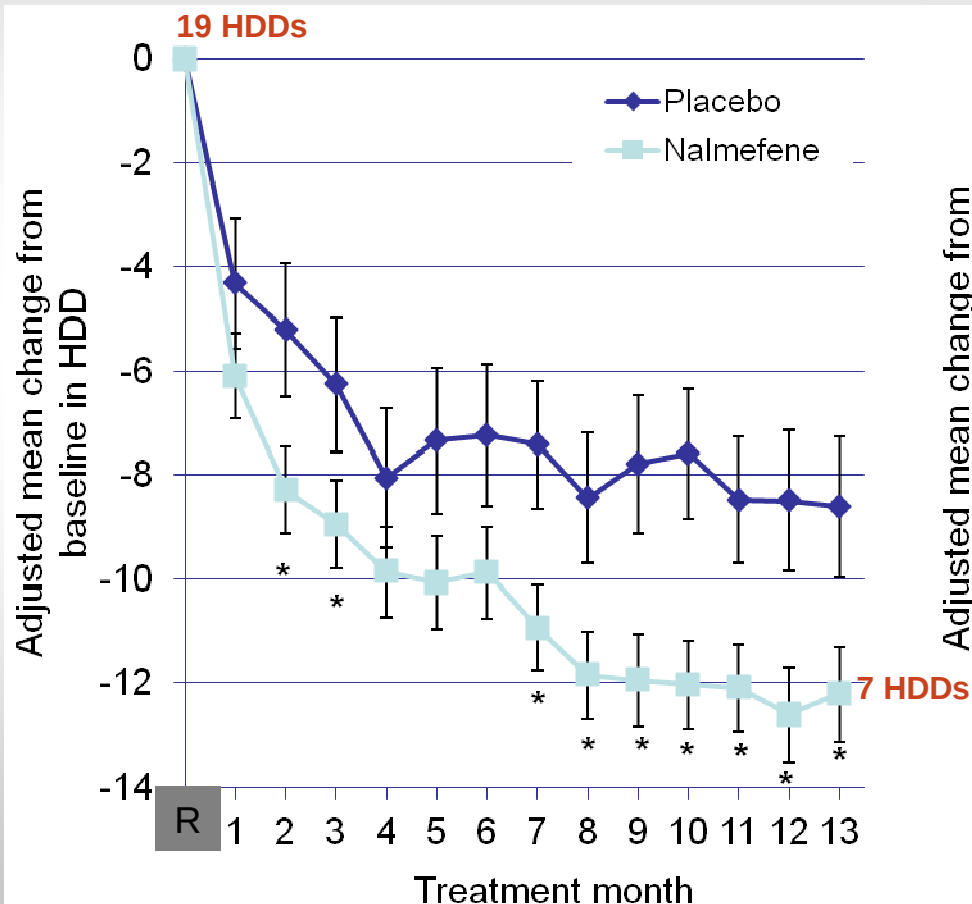


ESENSE 2

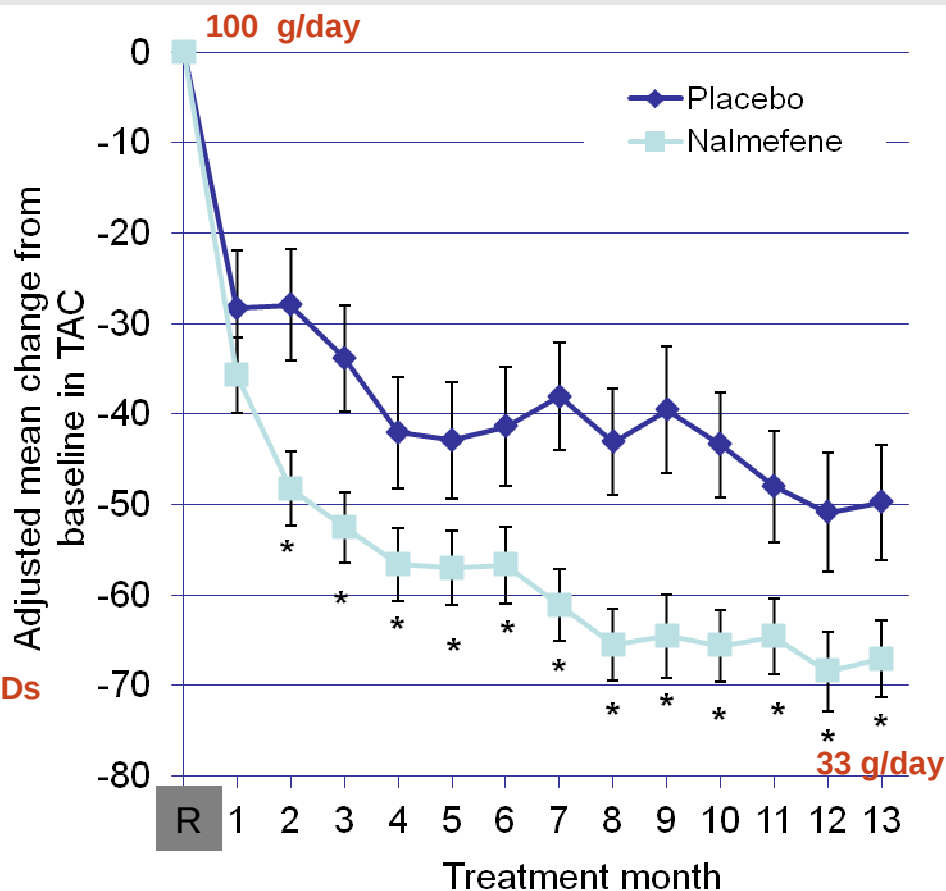


Veränderung von HDD und TAC gegenüber Baseline während der 1-Jahres Studie

SENSE – Veränderung HDDs

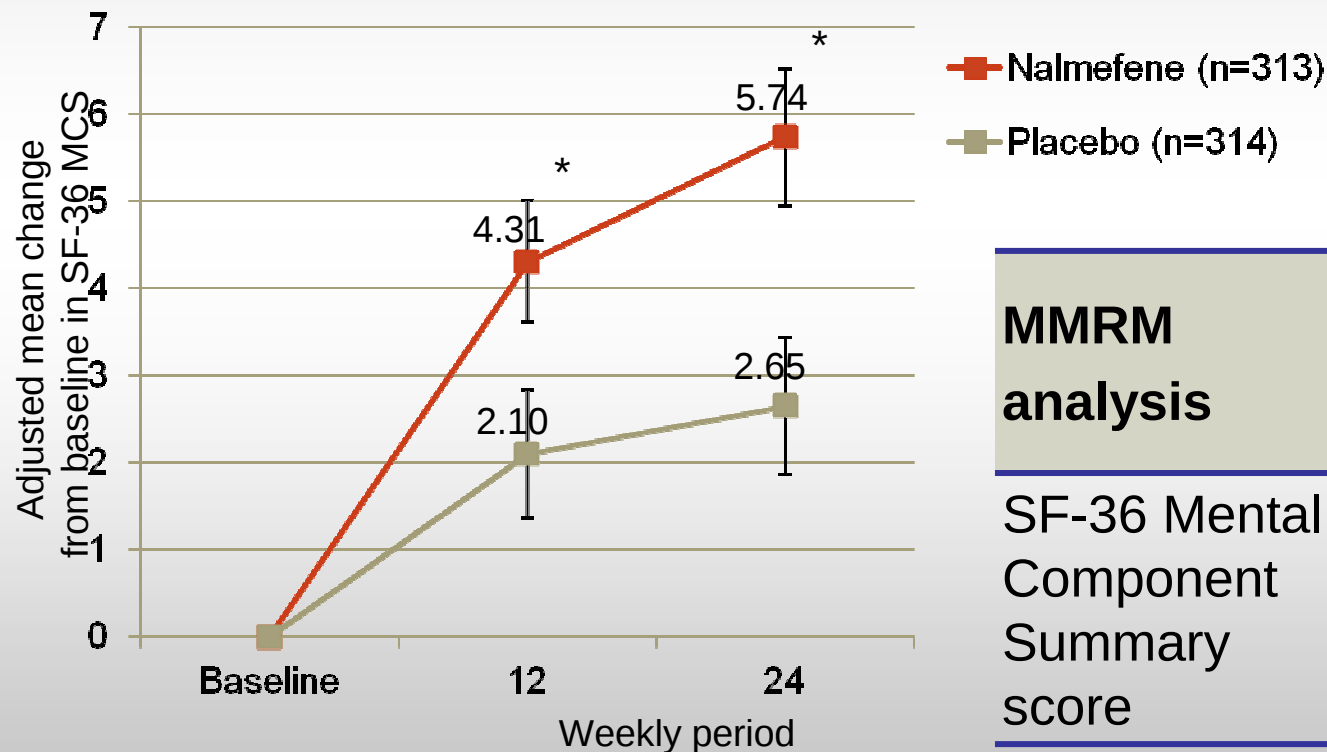


SENSE – Veränderung TAC



Mental component of quality of life (SF-36) in the combined 6-month nalmefene studies (n=653)¹⁻³

The MCS improvement at Week 24 was significantly correlated to the reduction of HDD and TAC ($p < 0.0001$), and was significantly larger for the nalmefene group compared to placebo¹



MMRM analysis	Difference to placebo	
	Mean	95% CI
SF-36 Mental Component Summary score	3.09	1.29–4.89

*p < 0.05 vs placebo;
NMF=nalmefene; PBO=placebo; MSC=Mental Component Summary;
SE=standard error; CI=confidence interval; MMRM= mixed-effect
model repeated measure; data pooled from ESENSE 1 & ESENSE 2

Häufigste Nebenwirkungen

(– alle Patienten; Inzidenz $\geq 5\%$)

Adverse events were transient, mostly mild or moderate, occurred shortly after the first dose and did not re-occur

Preferred term	Placebo (n=797)		Nalmefene (n=1,144)	
	n	%	n	%
Patients with AEs	500	62.7	855	74.7
Nausea	47	5.9	253	22.1
Dizziness	44	5.5	208	18.2
Insomnia	43	5.4	153	13.4
Headache	66	8.3	141	12.3
Nasopharyngitis	73	9.2	107	9.4
Vomiting	18	2.3	100	8.7
Fatigue	37	4.6	95	8.3
Somnolence	23	2.9	59	5.2

Zusammenfassung II

Trinkmengenreduktion empirisch belegt:

- für Plazebo plus Beratung
- signifikant besser für Nalmefen plus Beratung
- gezeigt in 3 neuen RCTs mit knapp 2000 Patienten und in anderen Psycho- und Pharmakotherapiestudien

**Leichterer Einstieg in die Behandlung (Hausarzt besser beteiligt)
(z.B. 30% statt 10% der Patienten erreichen)**

Abstinenz bleibt das übergeordnete Langzeitziel

Langfristig Einsparung von Kosten?



Predict Study Research Group

PI: Karl Mann
Co PI: Michael Smolka
Coordinator: Falk Kiefer
Biometry: Stefan Wellek
Freiburg: Michael Berner
Riggo Brueck
Martin Härter
Tübingen: Anil Batra
Mannheim: Bernhardt Croissant
Alexander Diehl
Wiesloch: B. Richter
M. Kluge
Emmendingen: F. Hagenbuch
Regensburg: N. Wodarz
M. Johann

Clinical Staff

Tagrid Leménager
Derik Hermann
Rosemarie Krämer
Anke Zimmer
Oliver Klein

Imaging:

Michael Smolka
Karl Mann
Andreas Heinz
Sabine Klein

Genetics

Gunter Schumann,
Falk Kiefer

Preclinical Studies

Rainer Spanagel

Health Economy

Hans Salize
Silke Merkel
Klaus Stamm

Monitoring

Martin Wehling
Armin Schultz

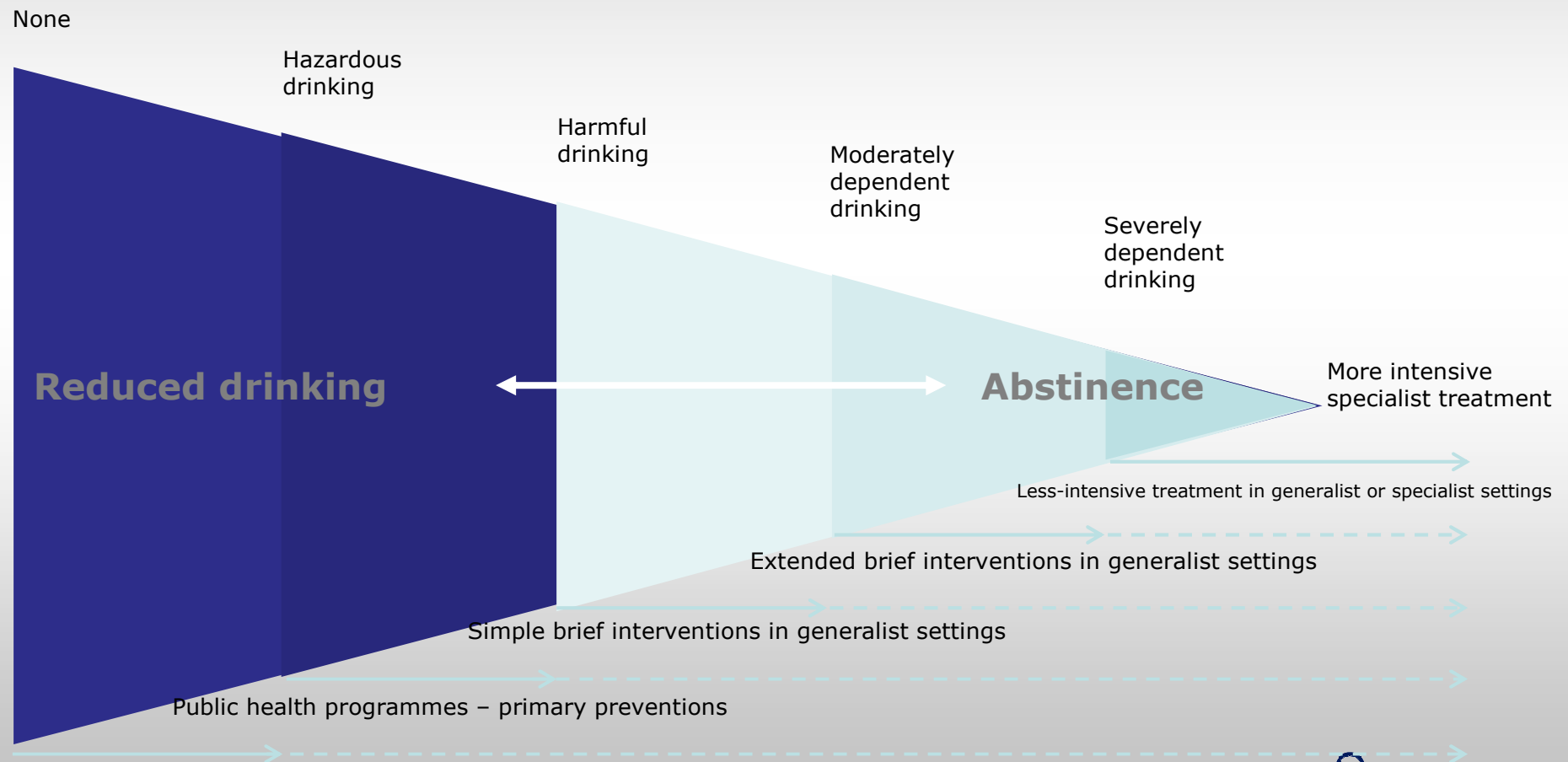


Bundesministerium
für Bildung
und Forschung



Zentralinstitut für
Seelische Gesundheit
Landes- und
des öffentlichen Rechts

Intervention je nach Schwere der Alkoholprobleme



Rastrick et al. 2006; Adapted from Institute of Medicine, 1990



Zentralinstitut für
Seelische Gesundheit
Landes: für g
des öffentlichen Rechts

Verstärkte Therapieangebote retten Leben: EU/Männer

