

SID 2

Ny substans med lovande effekt på atypiska depressioner

Nytt antidepressivum redan i sen Fas III

SID 3

Poop-out

Riskgrupper och behandlingsförslag

Europas snabbast växande forskningscentrum inom neurovetenskap.

Forskningscentret i Newhouse, Skottland, är läkemedelsföretaget Organons senaste satsning i strävan att bli ett av världens ledande företag inom antidepressiva och neuroleptiska läkemedel.

– Vi arbetar just nu hårt med utvecklingen av nästa generations läkemedel mot depressioner och psykoser, säger David Hill, forskningschef vid det nya centret.

Organon Newhouse invigdes så sent som i oktober 2000, men är redan Europas snabbast växande forskningscentrum för utveckling av nya läkemedel inom CNS. Satsningen har hittills kostat ca 150 miljoner kronor.

Organon var tidigt ute med att introducera den nya generationen antidepressiva läkemedel. 1994 kom det första NaSSA-preparatet (Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant) ut på marknaden. Utvecklingen av NaSSA bygger på insikten att den antidepressiva effekten ökar om två

slags neurotransmittorer – noradrenalin och serotonin – utsätts för samtidig påverkan.

Framtidens läkemedel finns redan i datorerna

– Upptäckt av nya läkemedel börjar numera med att man tittar på gener som kan vara inblandade i de fysiologiska processer som styr sjukdomen, berättar David Hill. Det är genernas produkter – för det mesta proteiner – som får bli måltavlor för de nyframtagna substanserna. Organon kallar det ”reverse pharmacology”.

Forskarna har i dag en gedigen förståelse av de biologiska processerna. I kombination med nya vetenskapliga tekniker och informationsteknologi möjliggör det ett mer rationellt sökande efter nya substanser. Gårdagens ”pröva-och-se-metoder” är för långsamma och osäkra för att tillämpas i det nya millenniet.

Arbetet är uppdelat på tre huvudriktningar; att upptäcka nya måltavlor för läkemedel; att upptäcka nya substanser; att modifiera och optimera de nya molekylerna. – Kartläggningen av det mänskliga

genomet ger oss mellan 3 000 och 10 000 potentiella måltavlor för nya läkemedel. Dessa kommer nog att identifieras inom de närmaste åren, säger David Hill.

Forskarna måste uppfinna sina egna metoder

I Newhouse finns en hel avdelning som enbart sysslar med att upptäcka nya måltavlor på molekylplanet: Target Discovery Department.

För att upptäcka nya substanser krävs att forskarna själva utvecklar de metoder som ska tillämpas. Kemisterna arbetar såväl med



FORTS NÄSTA SIDA



LEDARE

Organon, ett växande CNS-företag

"Vad har ni i pipe-line?" Det är en av de vanligaste frågorna man som anställd på ett forskande läkemedelsföretag, får från läkare.

För att kunna ge ett riktigt bra svar på detta besökte jag vårt nya forskningscenter i Newhouse, Skottland. Där fann jag en febril aktivitet och många spännande projekt. Läs mer om vad som är på gång på följande sidor.

DualPress, som du håller i din hand, är ett nyhetsbrev från oss på Organon CNS i Sverige. Ambitionen är att några gånger per år kortfattat sprida information om såväl ämnet CNS med tonvikt på depressionsbehandling, som de produkter och forskningsprojekt vi på Organon arbetar med.

Vi är därför tacksamma för dina idéer och önskemål om intressanta ämnen eller infallsvinklar inom dessa områden. Ta gärna kontakt med oss på telefon 031-720 65 00 eller via e-post cns@organon.se

På återhörande!

Jiri Prochazka
Medical Adviser CNS,
Organon AB
jiri.prochazka@organon.se



Jiri Prochazka

FORTS FRÅN FÖRRA SIDAN

traditionella syntetiseringsmetoder som med "kombinatorisk kemi" – en metod som utnyttjar datateknik för att skapa stora bibliotek av substanser vars molekyler skiljer sig minimalt från varandra. En annan teknik kallas "datakemi" och används när man medvetet försöker konstruera ett läkemedel genom att utgå från molekylstrukturen hos en viss substans och modifiera den.

Target Discovery Department utvecklar även snabba metoder för datorscreening av substanser som relateras till olika molekylära måltavlor. I händelse av "träffar" beskriver programmet molekylstrukturen hos en viss substans och förutsäger de kemiska egenskaper som en sådan struktur indikerar. Några av de substanser som datorn fastnat för väljs ut för optimering dvs. finjustering.

För detta arbete finns flera avdelningar i Newhouse där både farmakologiska och kemiska metoder används för finjustering av de nyupptäckta substanserna som kan utvecklas vidare till läkemedel.

Parametrar som undersöks på ett mycket tidigt utvecklingsstadium är biotillgänglighet, stabilitet,



Europas modernaste anläggning för upptäckt och utveckling av nya läkemedel inom CNS finns i en liten stad på vägen mellan Glasgow och Edinburgh i Skottland.

löslighet och förmåga att passera biologiska membran/fettlöslighet. Läkemedlets upptagning i kroppen,

så tidigt som möjligt kan vi gardera oss mot produkter som senare skulle visat sig mindre lämpliga för våra

syften, säger David Hill. Det är bara de mest lovande läkemedelskandidaterna från forskningsstadiet som släpps ända fram till prekliniska

och kliniska tester. Och bara ett fåtal av testade substanser når vården i form av nya läkemedel.

Frisk satsning som fått snabb effekt

Ny substans med effekt på atypiska depressioner

Just nu finns en rad lovande substanser i pipe-line.

Forskningschef David Hill berättar om en ny substans, gepiron, ett nytt antidepressivum som beräknas nå vården 2003.

Gepiron är en sk serotoninerg agonist med stimulerande verkan på 5-HT_{1A}-receptorn.

Det anses allmänt att serotoninreceptorn 5-HT_{1A} spelar en viktig roll vid depression. En oundviklig slutsats av detta var att en agonist på receptorn skulle bli ett effektivt antidepressivum – med lindrigare

biverkningar än SSRI och framför allt frånvaro av sexuell dysfunktion.

De kliniska prövningarna med gepiron är i Fas III och håller just på att avslutas. Preparatet har visat sig särskilt effektivt för patienter med "atypiska depressioner", t ex ätstörningar som bulimi eller onormalt högt sömnbbehov.



PoOp-out

Denna artikel är ett referat hämtat ur skriften "APA, kongressrapport från en svensk delegation 13-18 maj 2000". Beställ hela skriften via svarstalongen.

Evidensbaserad depressionsbehandling kan synas vilatryggt i vårdprogrammets och guidelinens högborg, men fundamentet står på tre svaga ben:

- Ett stort antal personer som lider av klinisk depression får inte rätt diagnos och terapi (se figur nedan)
- 50–80% av patienter som behandlats, tillfrisknat och avslutat terapi efter 6–8 månader återfaller; 50% redan inom två år
- Patienter som svarat på behandling och uppnått remission, kan återfalla under pågående läkemedelsterapi

Det senare fenomenet har inom depressionsforskningen blivit ett kärt barn med många namn: antidepressant tachyphylaxis, antidepressant breakthrough, antidepressant tolerance och nu, antidepressant poop-out.

Engelskans "poop" har många betydelser: akter på en båt, dumbom m fl. Men i detta sammanhang kommer nog förklaringen tappa andan, ge upp och utmattning närmast.

Ökad risk

Docent Isabel T. Lagomasino vid Charles R. Drew University i Los Angeles, konstaterade under APA år 2000 att risken för poop-out ökar med antalet depressioner patienten tidigare haft och visade tydliga data från en naturalistisk femårs uppföljning, där patienterna delats in i fem grupper efter antalet genomgångna depressioner¹. Tidigare studier² har funnit att 33% i en patientgrupp som svarat väl på behandling tappat effekt av sitt antidepressivum och återfaller, trots pågående behandling, inom 2 år. För den grupp som överfördes till placebo var siffran, inte oväntat, högre; 85%.

Riskgrupper

Riskgrupper för "genombrott" eller återfall under pågående behandling har sedan flera år ansetts vara patienter med:

- tre eller flera tidigare depressions-episoder
- två eller flera episoder de senaste fem åren

• två eller flera episoder tillsammans med kända riskfaktorer som tidig eller sen debut, lång sjukdomstid, svår och allvarlig symtombild, känd hereditär belastning och psykiatrisk komorbiditet som dystymi och ångestsjukdom.

Flera förklaringar

1. Patienter med bristande compliance har 77% större risk för relapse eller senare återfall³.
2. Patienter med snabbt placebo-svar tenderar att återfalla i större utsträckning⁴.
3. Kvarstående symtom/residualsymtom förefaller vara en stark prediktor för återfall senare i förloppet, så stark att den kan vara viktigare än antalet genomgångna depressioner⁵.
4. Förvärvat tolerans för läkemedlet är ett omdebatterat ämne.
5. Förändring i grundsjukdomen är naturligtvis en möjlig utveckling.
6. Medicinsk eller psykiatrisk komorbiditet kan utvecklas plötsligt eller under en längre tidsperiod. Här finns anledning att påminna om alkoholens inverkan; vid till-

tagande konsumtion kan symtombilden ibland misstolkas som återfall i grundsjukdomen.

Olika behandlingsförslag

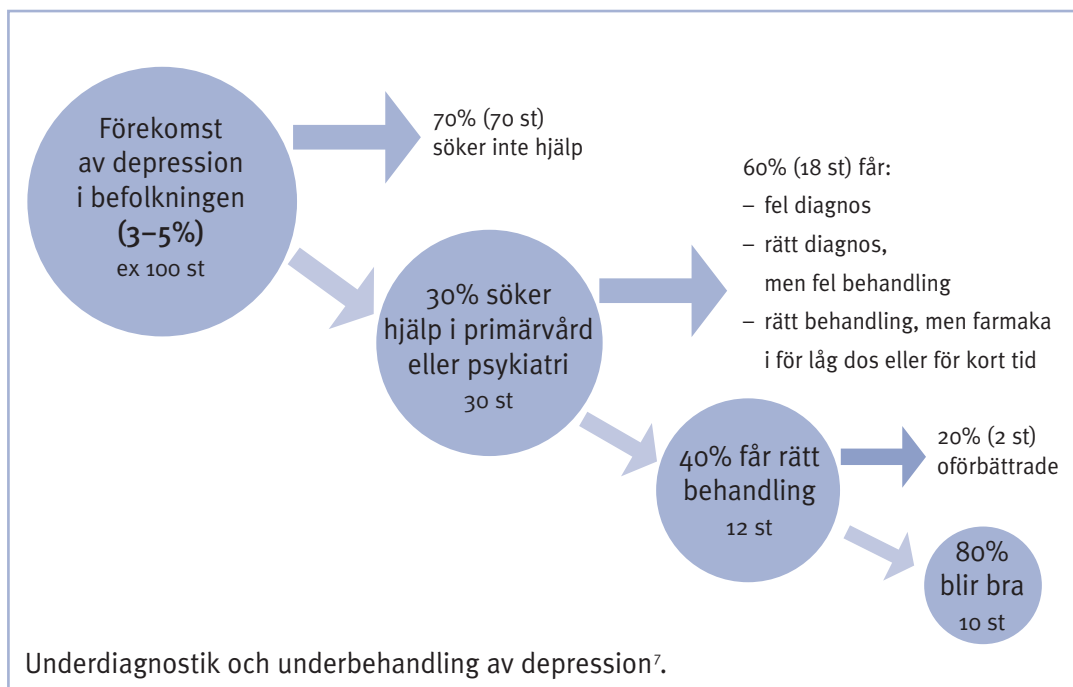
Behandlingen vid poop-out blir naturligtvis beroende av om någon direkt orsak som är åtgärdbar, går att identifiera. De terapier som diskuteras under symposiet följde ganska välkända mönster som optimering av pågående antidepressiv terapi, olika kombinationsbehandlingar, byte till annat antidepressivum, psykoterapi och ECT.

I en studie förbättrades 2/3 av patienterna vid återfall då man höjde dosen fluoxetin från 20 mg till 40 mg. Två patienter återföll även då men förbättrades vid 60 mg. Det sades dock inget om hur stor population som studerades⁶.

För att ytterligare komplicera tillvaron finns fallstudier publicerade där en minskning av SSRI dosen lett till förbättring av symtombilden. Serotonerg överstimulering ansågs i dessa fall vara orsaken⁷.

Att byta från ett SSRI till ett bredare terapi med "dual action" verkan är också en möjlighet som starkt måste övervägas, liksom tillägg med litium, buspiron, pindolol eller ibland thyreoidea-hormon.

Kombination av olika antidepressiva preparat verkar hos många kliniker bli allt vanligare. Några kontrollerade studier på olika strategier finns dock inte.



Ref:

- 1) Solomon et al. Am. J Psychiatry, 2000
- 2) Byrne&Rothschild 1998
- 3) Melfi et al. Arch Gen Psychiatry, 1998
- 4) Stewart et al. Arch Gen Psychiatry, 1998
- 5) Judd et al. J Affect Disorder 1998
- 6) Fava et al. Clin Psychiatry, 1995
- 7) Spitzer et al 1994; Svanborg & Åsberg, 1995; Lepine et al, 1997; Bodlund 1999 & 2000 m fl.



Ny marknadschef för Svenska Organon AB

JanEric Lindén heter vår nye marknadschef inom psykiatri och gynekologi här på Organon. Han kommer närmast från Pharmacia där han var försäljningschef. Dessutom har han varit produktchef inom såväl psykiatri som gynekologi på Upjohn AB.

Dubbelverkande antidepressivum med snabb effekt

Organons senaste antidepressivum Remeron tillhör den nya generation av "dubbelverkande" antidepressiva läkemedel. Remeron ökar nivåerna av såväl serotonin som noradrenalin i hjärnan och verkar dessutom specifikt på serotonerga subreceptorer genom att blockera 5-HT₂ och 5-HT₃. Det har medfört fördelar beträffande tolerabiliteten, som frånvaro av sexuell dysfunktion, illamående och huvudvärk. Blockaden bidrar även till tidig förbättring av oro och sömn.

Kliniska forskningsprojekt inom CNS i Sverige

För närvarande pågår två kliniska multicenterprövningar med Remeron i Sverige, initierade av Organon.

TDM studien

TDM står för Therapeutic Drug Monitoring och innebär att man följer plasmakoncentrationen av ett visst läkemedel under behandling och försöker utröna om det finns ett samband mellan denna, den kliniska effekten och eventuella biverkningar. Man försöker se om det finns ett optimalt terapeutiskt fönster med lagom nivåer av läkemedlet. Hypotesen är att en för hög koncentration kanske ökar risken för biverkningar utan att nödvändigtvis leda till bättre effekt, medan en för låg koncentration kanske inte är tillräcklig för att uppnå tröskeln för optimal effekt.

Studien har förberetts i samarbete med psykiatriker och kliniska farmakologer vid universitetsklinikerna i Lund och Linköping och genomförs på ett antal psykiatriska och allmänläkarmottagningar runt om i landet. Patienter med diagnostiserad depression får en flexibel

dos av Remeron. Behandlingen följs upp till ett år med hjälp av både kliniska parametrar (psykiatriska skattningsskalor samt förekomst av biverkningar) och med upprepade plasmakoncentrationsbestämningar.

En grupp av patienter får endast använda Remeron, medan man i en annan grupp studerar Remeron i kombination med andra läkemedel, för kroppsliga och/eller psykiatriska sjukdomar. Detta för att kunna bedöma eventuella interaktioner mellan Remeron och övriga läkemedel.

Rapid studien

Medan ovanstående TDM studie är icke-jämförande, dvs man endast studerar effekt och biverkningsprofil av Remeron, pågår det parallellt en direkt jämförande studie mellan Remeron och ett sk SSRI preparat. Syftet är att utröna skillnaden i den antidepressiva effekten och biverkningar. Man är även intresserad av att bekräfta eventuell skillnad i när patienten först upplever den stämningshöjande effekten. I tidigare studier av liknande karaktär har det nämligen visats att Remeron

hade en snabbare effekt jämfört med SSRI-preparat, bl a det i Sverige mest använda citalopram. Därav studiens arbetsnamn Rapid.

I denna studie vill man även titta närmare på om det finns skillnader mellan dessa två antidepressiva läkemedel i förekomst av sexuella biverkningar. Sexuell dysfunktion har på senare år blivit mer och mer uppmärksammasom en av de typiska biverkningarna vid behandling med just SSRI preparat, medan Remeron inte har visat samma tendenser.

Åtta veckors behandling med en flexibel dosering av båda preparaten och en noggrann klinisk uppföljning av deras effekter och biverkningar kommer förhoppningsvis ge kompletterande svar på ovanstående frågor.

Ny beredningsform

I Rapid-studien testas också kliniskt en ny beredningsform av Remeron. Det är en snabbblöslig tablett, kallad SolTab, som kan tas utan vätska. SolTab kommer att komplettera det övriga Remeron-sortimentet.

Kreativt tänkande bådär gott för framtiden

Flera lovande tester på nya sätt att angripa depression har gjorts i Newhouse, däribland försöken att hantera depression som ett ämnesomsättningsproblem i det sk HPA-systemet (hypothalamic-pituitary-adrenal cortex axis).

Här kan ett läkemedel åstadkomma förändringar genom att

blockera receptorer för glukokortikosteroider.

Ett läkemedel med denna verkan skulle framför allt kunna förbättra depressioner som bottnar i långvarig stress eller utbrändhet.

Ett annat sätt att angripa depression är att göra läkemedel innehållande sk jonpumpsmodulatorer.

Det är ämnen som antingen blockerar eller stimulerar flödena i olika jonkanaler i cellernas membran.

Organon har två nyupptäckta substanser som redan testas i fas II. Den ena upptäcktes inom det kardiovaskulära forskningsprogrammet i Newhouse, men befanns passa in bättre i antidepressionsprofilen.



Ny handbok:

När tiden inte räcker till



Hur gör man för att få tiden på mottagningen att räcka till? Docent Owe Bodlund som bl a är psykiatrikonsult inom primärvården presenterar en lösning speciellt för dig med många patienter som söker med somatiska symptom men där den rätta diagnosen är psykiatriska besvär.

Medförfattaren Ulf Lindström, distriktsläkare och lärare, ger sin syn på att känna igen och behandla depressioner i primärvården med hjälp av bl a patientfall.

Kongressrapport:

APA i Chicago 2000



Förra årets APA-kongress (American Psychiatric Association) hade temat "The Doctor-Patient Relationship". I denna skrift har en grupp svenska deltagare samlat sina intryck från kongressen.

Du kan läsa ett utdrag på sid 3, Poop-out, författat av Lars Häggström, psykiatriker och chefsöverläkare, Halmstad.



Beställ!

Ja tack! Jag önskar beställa ett ex av:

- APA-skriften
- När tiden inte räcker till

Namn

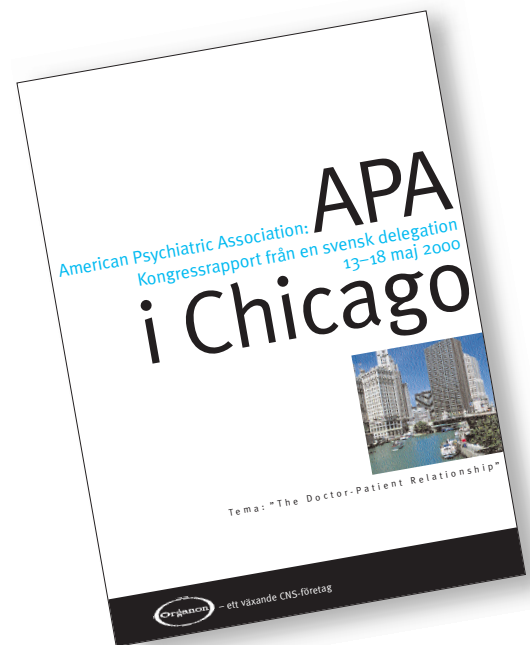
Tjänsteställe

Tjänstadress

Postnr

Ort

Telefon/fax/e-post



Organon AB
AO/CNS
Att: Annika Bengtsson
Svarspost 410295001
426 05 Västra Frölunda



Organon – ett växande CNS-företag

Organon – som är ett av Europas mest forskningsintensiva läkemedelsföretag, satsar på långsiktig innovativ farmakologisk forskning inom depressionsbehandling. Denna aktiva satsning baseras på vår strävan att ta fram originalsubstanser och utbildningsmaterial som höjer livskvaliteten hos patienter med behandlingskrävande depressiv sjukdom.