Akamprosát : Komu, prečo, kedy a ako...

MUDr. Eduard Višňovský
ADDICT spol. s r.o. Nitra

Akamprosát a liečba

- Podporuje abstinenciu obnovením rovnováhy N-metyl D- aspartátom mediovanej glutamatergickej neurotransmisie, ktorá je dysregulovaná u závislosti od alkoholu a pri odvykaní

Mason BJ, Heyse CJ: Acamprosate: a prototypic neuromodulator i the treatment of alcohol dependence. CNS Neurol Disord Drug Target, 2010, 9 (1) 23- 32

Akamprosát

- Akamprosát navyše upravuje poruchy spánkovej architektúry – konzumom alkoholu navodené (verifikované polysomnograficky)
- ALE aj u komorbidných porúch:
- Poruchy spánku u PTSD, porúch úzkostného spektra a depresívnej poruchy

Mason: Acamprost, Alcoholism, and Abstinence, Foc. on Adiction Commentary,2015

Metaanalýzy štúdií akamprosátu

- Metaanalýzy: Akamprosát signifikantne významne v porovnaní s placebom zvyšuje počet abstinujúcich dní a odďaľuje relaps

rovnako mužov a žien, AJ KEĎ:

- u žien v anamnéze je signifikantne viac anxiety, depresie, suicidálnych pokusov, sociálnej izolácie a vyššie hepatálne poškodenie, než u mužov

Mason: Acamprost, Alcoholism, and Abstinence, Foc. on Adiction Commentary,2015

Compliance

- Vedľajšie účinky a tolerabilita je rovnaká u mužov a žien
- Akamprosát vykazuje signifikantne vyšší počet ukončených liečení a udržania sa v liečbe oproti placebo rovnako u žien a mužov

Mason, BJ, Lehert P. Acamprosate for alcohol dependence: a sex - specific metaanalysis based on individul patient dta. alcohol Clin Exp Res. 2012, 36(3) 497 -508

Higuchi štúdia – Sunrise Study

- 24 týždňová multicentrická randomizovaná štúdia, double blind, PK štúdia
- Akamprosát podávaný 1998 mg/die
- 34 center v Japonsku
- 327 pacientov s alkoholovou závislosťou
- Primárne hospitalizácia

Higuchiho štúdia – závery

- Signifikantne vyšší počet kompletne abstinujúcich pacientov po ukončení podávania akamprosátu oproti placebu (47,2 % vs 36 %)

- „Posttreatment follow up“ – efekt akamprosátu a potrebu podávania aspoň 1 rok po poslednom drinku

Higuchi S, for the Japanese Acamprosate Study Group. Efficacy of acamprosate for the treatment of alcohol dependence long after recovery rom withdrawal syndrome: a randomized, double blind, placebo - controlled study in Japan (Sunrise Study), J. Clin. Psychiatry 2015,76, 181 - 188

Bezpečnosť liečby

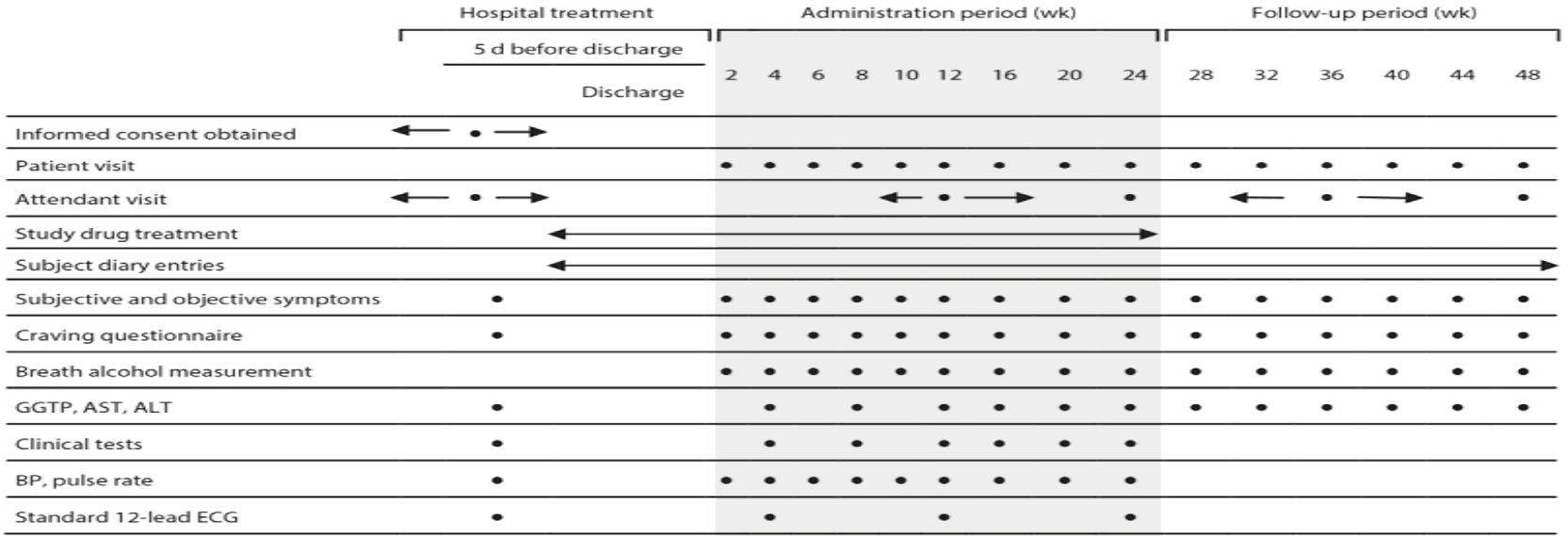
- Ani akamprosát, ani gabapentin nie sú metabolizované pečeňou
- oba sú bezpečné pri podávaní somatickej komedikácie
- Bezpečne aplikovateľné pri hepatálnom poškodení (aj cirhóze heparu) – na rozdiel od nalmefénu, naltrexonu , kde je „ black box warning“ pre hepatotoxicitu
- Pacienti pred transplantáciou pečene

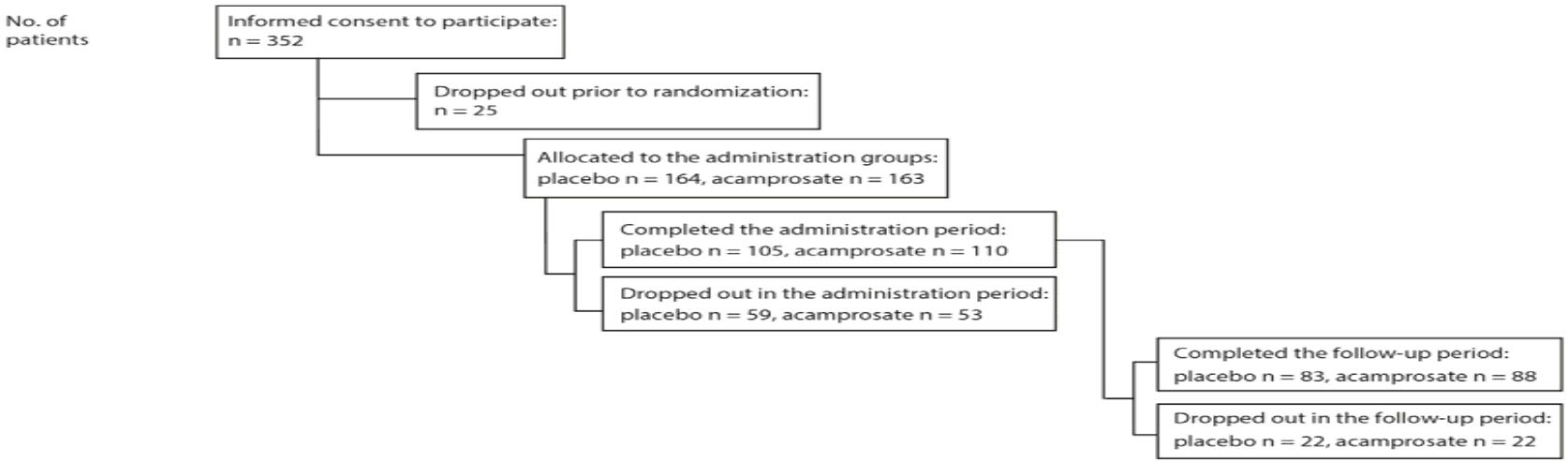
Mason BJ, Quello S, Goodell V, et al. Gapanetin trestment for alcohol dependence: a randomized clinical trial. JMA Intern Med. 2014, 174(1) 497-508

Špecifickosť Higuchiho štúdie

- Všetci pacienti boli najprv 2 mesiace hospitalizovaní, akamprosát podávaný až v čase prepustenia po 2 mesiacoch (v US štúdie len „outpatients“ s krátkou dobou abstinencie
- Prešli iniciálnou farmakoterapiou odvykania
- Denný záznam užívanie / konzumu / okolností relapsu a supervízia
- Štúdie v USA a EU robili interview rodinných príslušníkov, japonská to odmietla
- Kontroly striktne u psychiatra / napriek odberom /, nie iné odbory – redukovať posilnenie „placebo“ efektu

Figure 1. Study Schedule, Numbers of Patients, and Inclusion and Exclusion Criteria





Inclusion criteria	Those who (1) met the diagnostic guidelines of dependence syndrome specified in *ICD-10* and were diagnosed with alcohol dependence, (2) were willing to remain abstinent, (3) were 20 years or older, (4) had a fixed address, and (5) could have constant contact with the medical institution during the clinical study period.
Exclusion criteria	Those who (1) had a history of use of stimulants, cannabis, or narcotics (excluding therapeutic use); (2) had a history of abuse of psychotropic drugs, organic solvents, or antipyretic/analgesic/antiphlogistic drugs; (3) also suffered from a psychiatric disorder requiring treatment with antidepressants, antipsychotic drugs, antiepileptic drugs, or antimanic drugs; (4) had epilepsy; (5) had a history of attempted suicide; (6) also suffered from a serious renal disorder or hepatopathy; (7) had undergone intestinal resection; (8) had chronic pancreatitis; or (9) had been admitted to a transitional facility.

Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase, AST = aspartate aminotransferase, BP = blood pressure, ECG = electrocardiogram, GGTP = γ-glutamyl transpeptidase.

Dizajn štúdií, kde vyšiel akamprosát negatívne

- Vstupné kritériá nevyžadovali abstinenciu
- Vstupné kritériá nevyžadovali splnené kritériá závislosti
- Povolené „ľahké verzie“ poruchy (napríklad nemusel byť v anamnéze odvykací stav)
- objekty v štúdii COMBINE v USA boli získané na základe inzerátov ako aj referencií 11 klinických miest, ale iba 2,3 % z nich vyžadovalo liečbu odvykacieho akútneho syndrómu

Mason: Acamprost, Alcoholism, and Abstinence, Foc. on Adiction Commentary,2015

Základné charakteristiky súboru

Table 1. Demographic and Other Baseline Characteristics of the Efficacy Analysis Set

Characteristic	Placebo (n = 164)	Acamprosate (n = 163)
Age, mean ± SD, y	53.1 ± 12.2	51.7 ± 12.4
Sex, n (%)		
Male	145 (88.4)	141 (86.5)
Female	19 (11.6)	22 (13.5)
Length of dependence, n (%)		
Under 10 y	89 (54.3)	88 (54.0)
10 y or more	75 (45.7)	75 (46.0)
History of inpatient treatments for alcohol dependence, n (%)		
Once	93 (56.7)	107 (65.6)
Twice	36 (22.0)	24 (14.7)
Three times or more	35 (21.3)	32 (19.6)
Delirium tremens, n (%)	51 (31.1)	39 (23.9)
Withdrawal spasms, n (%)	25 (15.2)	23 (14.1)
GGTP,[a] mean ± SD, U/L	59.2 ± 61.6	50.7 ± 45.5
AST,[a] mean ± SD, U/L	24.5 ± 10.4	23.7 ± 13.5
ALT,[a] mean ± SD, U/L	23.8 ± 14.4	24.5 ± 24.2

[a]Placebo group: n = 161.
Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase, AST = aspartate aminotransferase, GGTP = γ-glutamyl transpeptidase.

Higuchi S, for the Japanese Acamprosate Study Group. Efficacy of acamprosate for the treatment of alcohol dependence long after recovery rom withdrawal syndrome: a randomized, double blind, placebo - controlled study in Japan (Sunrise Study), J. Clin. Psychiatry 015,76, 181 - 188

Benefit z akamprosátu – závery metaanalýzy

- Tí, ktorí majú výrazné zastúpené symptómy závislosti
- Ktorí vyžadujú detoxifikáciu
- Ktorí abstinovali na začiatku liečby – bez ohľadu na pohlavie a históriu psychopatológie
- (v niektorých štúdiách sa potvrdila neúčinnosť naltrexonu u alkoholovo závislých žien)

Maisel NC, Blodgett JC, Wilbourne PL, et al. Meta - analysis of naltrexon and acamprosate for treating alcohol use disorders, when are these medications more helpful? Addiction, 2013, 108 (2), 275 - 293

Abstinujúci v Higuchi štúdii

Table 2. Complete Abstinence Rates

Treatment	Complete Abstinence n	Complete Abstinence %	Relapse n	Relapse %	Unknown[a] n	Unknown[a] %	Difference in Complete Abstinence Rates %	Difference in Complete Abstinence Rates 95% CI	χ^2 Test (complete abstinence vs relapse)
Placebo (n = 164)	59	36.0	98	59.8	7	4.3	11.3	0.6–21.9	$P = .0388$
Acamprosate (n = 163)	77	47.2	79	48.5	7	4.3			

[a]Subjects who dropped out without relapse.

Efficacy of Acamprosate for the Treatment of Alcohol Dependence Long After Recovery From Withdrawal Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Conducted in Japan (Sunrise Study), Journal of Clinical Psychiatry, vol 76, 02

Závery Higuchiho štúdie:

- Pacient s akamprosátom má o 11,3 % väčšiu pravdepodobnosť, že bude abstinovať aspoň 6 mesiacov, ak bude liečený akamprosátom vs placebo
- H. štúdia vysoko tranferovateľná do klinickej praxe
- denný zápis dávkovaniam záznamu abstinencie a okolností spojených s konzumom pomáha zlepšovať výsledky liečby
- Používal blistre pripomínajúce pridelené užitie

Higuchi S, for the Japanese Acamprosate Study Group. Efficacy of acamprosate for the treatment of alcohol dependence long after recovery rom withdrawal syndrome: a randomized, double blind, placebo - controlled study in Japan (Sunrise Study), J. Clin. Psychiatry 015,76, 181 - 188

Porovnanie kompletne abstinujúcich – forma liečby

Table 3. Proportion of Subjects Achieving Complete Abstinence According to Type of Psychosocial Therapy Received in the Treatment Period

	Placebo (n = 164)		Acamprosate (n = 163)			
Treatment	%	n/N	%	n/N	Difference (%)	95% CI
Individual psychotherapy	31.3	21/67	36.0	18/50	4.7	−12.7 to 22.0
Individual and group psychotherapy	27.3	3/11	56.3	9/16	29.0	−6.8 to 64.8
Individual psychotherapy and participation in self-help group	37.7	23/61	45.6	31/68	7.9	−9.1 to 24.9
Individual and group psychotherapy and participation in self-help group	48.0	12/25	65.5	19/29	17.5	−8.6 to 43.6

Efficacy of Acamprosate for the Treatment of Alcohol Dependence Long After Recovery From Withdrawal Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Conducted in Japan (Sunrise Study), Journal of Clinical Psychiatry, vol 76, 02

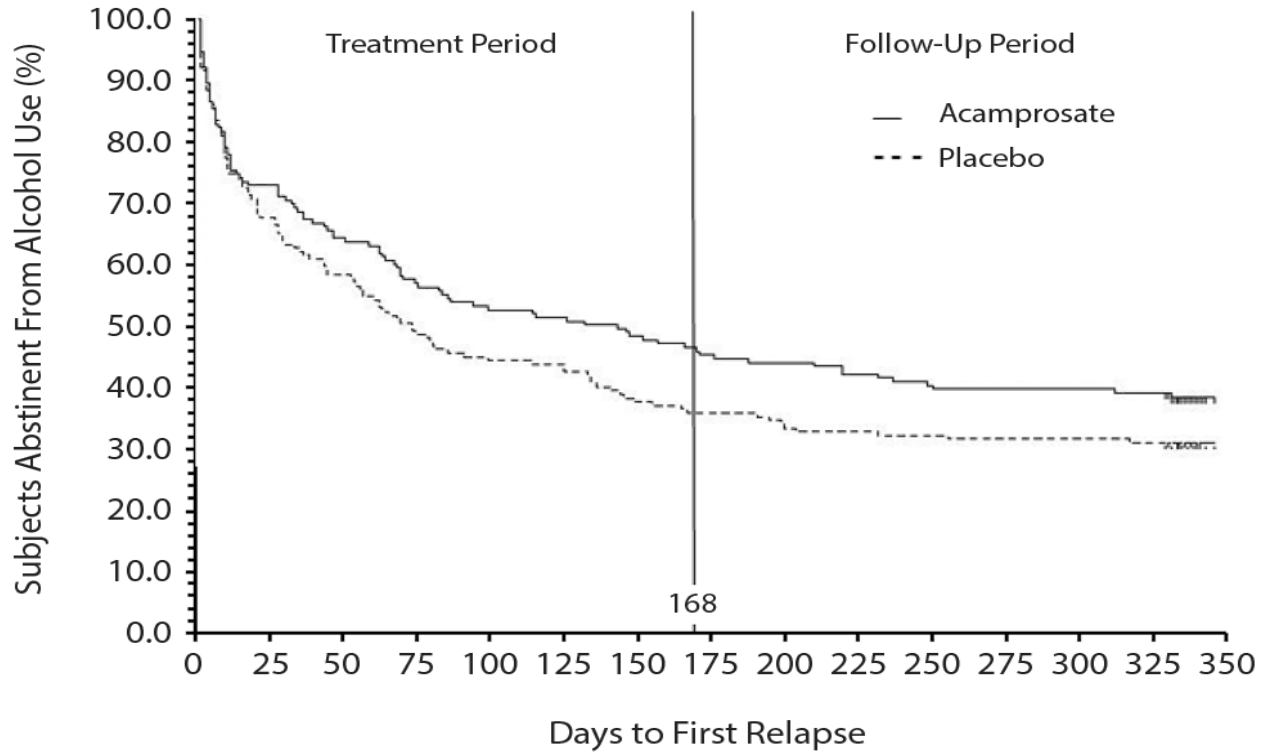
Závery Higuchiho štúdie:

- Potvrdzuje závery iných metaanalýz, že akamprosát + psychosociálna podpora je úspešnejšia v liečbe, než psychosociálna podpora + placebo
- Efekt akamprosátu v udržaní dlhodobej abstinencie oproti placebo je výraznejší, ak:
- trvanie abstinencie pred úvodom liečby akamprosátom je dlhšie – špecificky 5 dní (v priemere 0 – 21 dní)
- Korešponduje to so závermi 11 európskych štúdií

Maisel NC, Blodgett JC, Wilbourne PL, et al. Meta - analysis of naltrexon and acamprosate for treating alcohol use disorders, when are these medications more helpful? Addiction, 2013, 108 (2), 275 - 293

Čas do 1. relapsu – HŠ

Figure 2. Time to First Relapse in the Full Analysis Set Including the Follow-Up Period[a]



[a]Treatment period: $P = .060$, treatment period + follow-up period: $P = .123$ (log-rank test).

Efficacy of Acamprosate for the Treatment of Alcohol Dependence Long After Recovery From Withdrawal Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Conducted in Japan (Sunrise Study), Journal of Clinical Psychiatry, vol 76, 02

Akamprosát a neuroprotekcia

- Aktuálne EEG dáta potvrdzujú, že akamprosát redukuje neuronálnu excitabilitu počas odvykania

- Akampropsát redukuje excitotoxicky podmienenú neuronálnu smrť počas odvykania.

De Witte et al: Neuroprotective and Abstinence-Promoting Effects of Acamprosate, CNS Drugs 2011; 19 (6): 517-537

1. Komu?

- Tomu, kto konzumuje alkohol „sebamedikačne“ ako prevencia odvykacieho stavu
- Pacientovi, ktorého históriu odvykania nepoznáme alebo ešte nenastala a je dg. Alkoholová závislosť – história „ nepopísanej strany“
- pacientovi s poškodením pečene
- aj komorbidnému pacientovi v rámci látkových závislostí) ako aj pri inej psychiatrickej komorbidite
- aj ak je v anamnéze odvykací stav s kŕčmi (resp. aj s delíriom)

Lesch, Walter, 2012

Komu?

- Jedinečnosť pozície akamprosátu u PWS – „protracted“ odvykaní – PWS

- Alebo ak je zastúpený len určitý počet symptómov – napr. iba uvedomovaný craving

Komu ?

- Akamprosát – účinnejší u tých, ktorí abstinujú kratšie, než týždeň pred zahájením liečby, hlavne kde BMI je normálny
- hypotéza: táto skupina má intenzívnejšiu glutamaterickú hyperaktivitu,
- hladina lieku v plazme je vyššia pre ich nižší BMI
- Účastníci štúdií v EÚ (69,3 kg – Paile, 73,1 – Sass) a Japonsku (60 kg) boli ľahší, než tí v COMBINE štúdii v USA (81,5 kg)

Gueorguieva R et al: analysis of COMBINE Study: study: Identifying subgroups of patients who benefit from acamprosate, European Neuropsychopharmacology,2015

Komu?

- Somatická komedikácia a veľa stravy vzhľadom k BMI redukuje absorpciu akamprosátu
- Efektívnejší, ak je krátky čas od posledného konzumu u BMI v norme a nižšej
- Efektívnejší u vyššieho veku pri nasadení – nad 45 rokov

Gueorguieva R et al: analysis of COMBINE Study: study: Identifying subgroups of patients who benefit from acamprosate, European Neuropsychopharmacology,2015

Polymorfizmus a akamprosát

- Efektivita v súvislosti polymorfizmom génov glycínovej a glutamatergickej transimsie

- rs13273672SNP / sigle nucleotid polymorfizmus génu pre GATA-binding protein 4 (GATA4), je asociovaný s relapsom do 90 dní, predovšetkým u pacientov , liečených akamprosátom

Karpyak VM, Biernacka JM, Geske JR, et al: Genetic markers associated with abstinence lenght in alkohol dependent subject treated with acamprosate Trn Psychiatry 2014,4 e 462

ANP transkripčný faktor

- Promotéri atriálneho natriuretického peptidu sú modulovaní GATA4 (GATA-binding protein 4), ktorí determinujú hladinu atriálneho natriuretického peptidu (ANP) v plazme
- – koncentrácia ANP je rozdielna u rôznych genotypov GATA
- Genetické variácie GATA 4 môžu ovplyvniť odpoveď na akamprosát v liečbe závislého cez moduláciu hladín ANP v plazme

F Kiefer Involvement of the atrial natriuretic peptide transcription factor GATA4 in alcohol dependence, relapse risk and treatment response to acamprosate

Akamprosát „off label“

- Akamprosát bol skúšaný aj v „off label“ indikáciách:
- Liečba patologického hráčstva
- Úzkostná porucha
- Tinnitus
- (išlo o malé štúdie s 50 pacientmi)

Plosker, GR: Acamprosate: A Review of Its Use in Alcohol Dependence ADIS DRUG EVALUATION 2015, 1255 - 1268

Prečo?

- Akamprosát evidentne symptómovo zjemňuje odvykanie, odďaluje relaps, je vhodný aj pre ambulantnú liečbu alkoholovo závislého, ktorý nikdy nebol hospitalizovaný.

- U typu I podľa Leschovej typológie je v terapii unikátny a obyčajne po celé obdobie ambulantnej liečby ani nevyžaduje komedikáciu.

.

Lesch, O.M, Walter, H:: Alkohol und Tabak, Medizinische und Soziologische Aspekte von Gebrauch, Missbrauch und Abhgaengigkeit Springer WienNew York,209, s. 32-58

Prečo?

- Je ideálny na zmiernenie symptómov „ Protracted Withdrawal“
- Možné podávať aj pri hepatálnom poškodení
- Neinterferuje s inými farmakami / ani opioidmi /
- Neuroprotektívny efekt
- Vylučuje sa obličkami

.

Mason, B.J : Acamprosate, Alcoholism, and Abstinence, J. Cllin. Psychiatry 76:2, February 2015, s. 224 – 225

Prečo?

- Akamprosát zmierňuje anxietu počas odvykacieho stavu
- Metaanalýza efektu akamprosátu 6915 účastníkmi:
- Akamprosát signifikantne redukuje risk akéhokoľvek pitia a zvyšuje CAD.

Kotlinska, Bochenski 2008 in Kranzler, H.R et al, : Clinical Manual of Addiction Psychopharmacology, 2 nd Edition, American Psychiatric Publishing, 2014, s. 18.- 25

Kedy?

- Akamprosát by mal byť podávaný čo najskôr ako sa len dá – aby redukoval craving
- Aby chránil mozog pred neurónovou smrťou resp. synaptickou hyperexcitabilitou
- Limitovať „synaptic remodelling“, kt. vyplýva s excitotoxicity
- mal by sledovať odvykanie
- Podávaný aspoň 1 rok – aby sa excitabilita mohla redukovať na požadované niveau
- Podávať aj napriek relapsom, aby sa predišlo ich opakovaniam

De Witte et al: Neuroprotective and Abstinence-Promoting Effects of Acamprosate, CNS Drugs 2011; 19 (6): 517-537

Kedy?

- Potreba podávať ešte v štádiu odvykacieho stavu – zistenia – resp. v štádiu doznievania etylizácie/ De Witte, 2011 /
- Dávkovanie 1998 mg/die (resp. 1332 /die), p.p.zvyšovať prechodne na 2997 mg/die
- Pri recidíve kontinuácia v podávaní, analýza recidívy, analýza cravingu
- Akamprosát optimálny aj pri „relief“ / „reward“ cravingu pri zachovanej introspekcii
- Súčasne podporná, racionálna psychoterapia, KBT

De Witte et al: Neuroprotective and Abstinence-Promoting Effects of Acamprosate, CNS Drugs 2011; 19 (6): 517-537

Ako?

- EU, USA, Japonsku :
- Počas jedla / po jedle / 3 x 666 mg –pri hmotnosti nad 60 kg
- Do 60 kg - denne 1332 mg v dávkovaní 2-1-1 á 333 mg tbl
- Dávkovanie p.p. zvyšovať prechodne na 2997 mg/die
- Pri recidíve kontinuácia v podávaní, analýza recidívy, analýza cravingu
- Súčasne podporná, racionálna psychoterapia, prvky z KBT

Plosker, GR: Acamprosate: A Review of Its Use in Alcohol Dependence ADIS DRUG EVALUATION 2015, 1255 - 1268

Ako?

- EÚ – odporučená doba liečenia je aspoň jeden rok, v Japonsku – 24 týždňov, resp. možné predĺžiť užívanie

- v USA – preskripčná informácie pre pacientov s miernou až stredne závažnou renálnou insuficienciou (CLCR 30–50 mL/
- min) – štartovacia dávka 3 x 333 mg/die
- KI: u RI u pacientov v ťažkom stupni (CLCR 30 mL/min)

Plosker, GR: Acamprosate: A Review of Its Use in Alcohol Dependence ADIS DRUG EVALUATION 2015, 1255 - 1268

Ako?

- Odporučuje sa vysadenie akamprosrátu, ak po jeho nasadení nedochádza k zastaveniu pitia do 4 – 6 týždňov
- Neznižovať dávkovanie pod klinicky zodpovedajúce dávky (inefektivita)
- Vplyv aj na komplikácie alkoholovej dependencie vrátane porúch spánku

Plosker, GR: Acamprosate: A Review of Its Use in Alcohol Dependence ADIS DRUG EVALUATION 2015, 1255 - 1268

13 rokov liečby akamprosátom

- Za 13 ročné obdobie zahájilo liečbu akamprosátom 2042 pacientov
- Z nich bez akejkoľvek PA hospitalizácie 613 pacientov (30,01 %)
- Abstinovalo aspoň 1 rok 46,2 % pacientov
- Priemerný vek 43,8 u mužov/ 41,2 u žien
- Priemerná dĺžka užívania 14,2 mesiaca
- Pokračovanie , napriek recidíve – 169 pacientov

Závery:

- akamprosát u prvovyšetreného s neznámou anamnézou odvykania, rizika užitia opioidu
- Prednostne u pacientov s anamnézou výrazného odvykacieho stavu (s kŕčmi, delíriom)
- Prednostne u plne – viac symptómovo – rozvinutej alkoholovej závislosti
- U uvedomovaného cravingu
- U „ protracted withdrawal“, ak sa manifestuje
- U prítomných porúch spánku, komorbidity úzkostného spektra a depresie

Závery:

- Popisovaný ako účinnejší u stredného veku, rovnako u žien ako mužov, u BMI – norma a nižším
- Nasadiť bezprostredne po odvykaní, resp. počas
- Možnosť komedikcáie s pacifikačnou terapiou aj somatickými liekmi
- Dobrá tolerabilita
- Možnosť podávanie aj u hepatálneho poškodenia

Ďakujem za pozornosť !

