

# Acamprosato: un ‘compagno’ di viaggio sicuro nella terapia alcol-correlata

Matteo Maggi\*

## Premessa

A livello globale, il consumo di alcol rappresenta il quinto fattore di rischio per carico di malattia.

In Italia, le morti attribuibili all'alcol sono oltre 17.000 ogni anno, prevalentemente per cancro, cirrosi e malattie cardiovascolari (ISS, rapporto 2020).

L'uso problematico di alcol è prevalentemente registrato tra i giovani adulti maschi, ma la quota di donne è in costante aumento.

Nei Servizi per le Dipendenze, si stima che siano trattati il 30% dei pazienti con Disturbo da Uso di Alcol (AUD).

Il timore di reazioni avverse legate alle interazioni polifarmacologiche che tipicamente i soggetti con AUD assumono per concomitante patologia psichiatrica, potrebbero rappresentare una condizione ostativa ad un trattamento adeguato.

L'AUD, inoltre, è una condizione multifattoriale nella quale intervengono più variabili: sesso, età, massa corporea, modalità di assunzione dell'alcol, sistemi enzimatici, poliformismi genetici oltre a fattori ambientali, quali lo status socioeconomico, la familiarità, il consumo precoce.

L'azione dell'alcol a livello neurotrasmettitoriale avviene su più sistemi: glutammato, GABA, dopamina e serotonina; è quindi ipotizzabile che una politerapia sia la strategia da percorrere.

## Acamprosato

Allo stato attuale, l'Acamprosato è uno dei farmaci approvati dall'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) per il trattamento dell'AUD, oltre a Disulfiram, Naltrexone, Nalmefene, Sodio Oxibato.

Sebbene il meccanismo d'azione dell'Acamprosato non sia del tutto chiaro, si ritiene che il farmaco agisca modulando l'attività glutammatergica, in qualità di debole antagonista del recettore NMDA. Ciò comporterebbe una riduzione dell'ipereccitabilità neuronale che si verifica nell'astinenza, agendo così indirettamente sul craving; in particolare, il farmaco sembra agire maggiormente sui pazienti che presentano relief craving, una disregolazione dell'attività GABA e glutammatergica, con ipereccitabilità indotta dal glutammato.

\* Farmacologo e Tossicologo Clinico, Milano.

I soggetti interessati ricercano l'alcol per i suoi effetti sedativi, a scopo di automedicazione.

Due importanti meta-analisi (5, 9), che hanno incluso rispettivamente 24 e 27 trial clinici randomizzati, hanno ribadito la capacità dell'Acamprosato di ridurre il rischio di ricaduta in pazienti che avevano già raggiunto l'astinenza dal consumo, dato non confermato in alcuni studi che hanno, per contro, segnalato un beneficio poco significativo della monoterapia rispetto al placebo. Un'ulteriore meta-analisi pubblicata su JAMA (8) ha incluso 118 studi europei e statunitensi per un totale di 20976 pazienti e ha dimostrato l'efficacia dell'Acamprosato rispetto al placebo nella diminuzione delle ricadute, anche se la riduzione non è risultata significativa nei pazienti heavy drinkers.

Uno dei vantaggi del farmaco è l'ottimo profilo di sicurezza, anche nel paziente epatopatico: solo l'1-2% dei pazienti ha esperienza di effetti collaterali, quali una lieve diarrea e dolori intestinali.

I dati di farmacovigilanza rivelano inoltre come non siano state segnalate reazioni avverse gravi in oltre un milione di assuntori.

Una review italiana del 2018 ha inoltre evidenziato che, mentre Benzodiazepine e Disulfiram sono coinvolti in numerose interazioni, l'Acamprosato non presenta interazioni clinicamente rilevanti con altri farmaci.

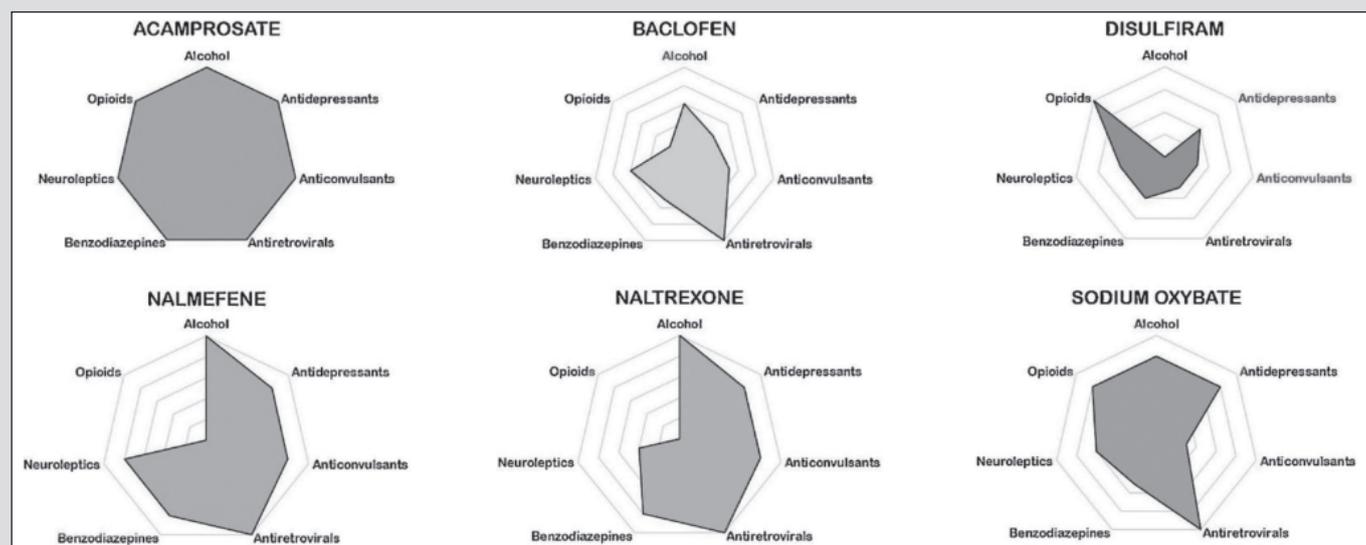
In particolare, l'Acamprosato è stato studiato in pazienti assuntori di triciclici, SSRI, ansiolitici, sedativo-ipnotici e analgesici: può essere utilizzato anche in concomitanza di oppioidi, per i quali è invece controindicata la co-somministrazione di Naltrexone e Nalmefene.

Un trial randomizzato tedesco (6) ha dimostrato una maggiore efficacia della combinazione tra Acamprosato e Naltrexone durante il primo anno di terapia, rispetto al placebo e rispetto alla monoterapia con Acamprosato ma non al Naltrexone assunto singolarmente.

Un'ulteriore review sistematica (7) mostra come l'Acamprosato abbia un maggiore effetto del Naltrexone in monoterapia nel controllo del craving nei pazienti heavy drinkers.

Per contro, il trial randomizzato COMBINE (1) che ha coinvolto 1383 pazienti suddivisi in gruppi di assunzione (Naltrexone, Acamprosato, la combinazione dei due e placebo) pur mostrando, nei primi quattro mesi di terapia, come l'assunzione del Naltrexone corresse con una significativa riduzione delle ricadute e

Fig. 1 - Il grafico mostra il profilo di sicurezza delle possibili combinazioni di farmaci nel trattamento dell'AUD (Guerzoni, 2018)



del ritorno a comportamenti di heavy drinking, tuttavia, l'associazione con Acamprosato non ha dimostrato un miglioramento significativo dell'outcome rispetto al Naltrexone in monoterapia.

## Conclusioni

- I meccanismi alla base dell'AUD sono multifattoriali e, probabilmente, una terapia di combinazione in aggiunta al supporto psico-sociale, è la miglior opzione oltre che economicamente vantaggiosa.
- Una caratterizzazione del paziente (modalità di assunzione della sostanza, tipologia di Craving, Disforia...) ne permetterebbe una ottimizzazione terapeutica.
- L'Acamprosato, antagonista del sistema NMDA, è indicato nei pazienti con disregolazione dei circuiti gabargici e glutammatergici (relief craving) e può essere utile nella prevenzione della ricaduta in associazione a Sodio Oxibato, Naltrexone o Disulfiram.
- L'Acamprosato può inoltre essere utilizzato negli epatopatici (controindicato nell'IRC grave) e presenta effetti collaterali non rilevanti, eccetto la diarrea.

## Riferimenti bibliografici

- (1) Anton R.F., O'Malley S.S., Ciraulo D.A., Cisler R.A., Couper D., Donovan D.M., Gastfriend D.R., Hosking J.D., Johnson B.A., LoCastro J.S., Longabaugh R., Mason B.J., Mattson M.E., Miller W.R., Pettinati H.M., Randall C.L., Swift R., Weiss R.D., Williams L.D., Zweben A. (2006). COMBINE Study Research Group. Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial. *JAMA*, May 3, 295(17).
- (2) Burnette E.M., Nieto S.J., Grodin E.N., Meredith L.R., Hurley B., Miotto K., Gillis A.J., Ray L.A. (2022). Novel Agents for the Pharmacological Treatment of Alcohol Use Disorder. *Drugs*, Feb, 82(3): 251-274.
- (3) Guerzoni S., Pellesi L., Pini L.A., Caputo F. (2018). Drug-drug interactions in the treatment for alcohol use disorders: A comprehensive review. *Pharmacol Res.*, Jul, 133: 65-76.
- (4) Epidemiologia e monitoraggio alcol-correlato in Italia - Rapporto 2020, Istituto Superiore di Sanità.
- (5) Jonas D.E., Amick H.R., Feltner C., Bobashev G., Thomas K., Wines R. *et al.* (2014). Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 311(18): 1889-900.
- (6) Kiefer F., Jahn H., Tarnaske T., Helwig H., Briken P., Holzbach R., Kämpf P., Stracke R., Baehr M., Naber D., Wiedemann K. (2003). Comparing and combining naltrexone and acamprosate in relapse prevention of alcoholism: a double-blind, placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry*, Jan, 60(1): 92-9.
- (7) Maisel N.C., Blodgett J.C., Wilbourne P.L., Humphreys K., Finney J.W. (2013). Meta-analysis of naltrexone and acamprosate for treating alcohol use disorders: when are these medications most helpful?. *Addiction*, Feb, 108(2): 275-93.
- (8) McPheeters M., O'Connor E.A., Riley S., Kennedy S.M., Voisin C., Kuznacik K., Coffey C.P., Edlund M.D., Bobashev G., Jonas D.E. (2023). Pharmacotherapy for Alcohol Use Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA*, Nov 7, 330(17): 1653-1665.
- (9) Rösner S., Hackl-Herrwerth A., Leucht S., Leher P., Vecchi S., Soyka M. (2010). Acamprosate for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev.*, (9), CD004332.