

Nuova

Alcologia

RIVISTA QUADRIMESTRALE

Dai problemi alcol correlati alla promozione della salute

Publicata con il patrocinio della Società Italiana di Alcologia e di Eurocare Italia

SPECIALE ALCOHOL HUB

ALCOL E FEGATO

Società Italiana di Alcologia



Awareness Week on Alcohol Related Harm

16 - 20 November 2020

#awarh20
www.awarh.eu

A cura di
Gianni Testino
Fabio Caputo
Valentino Patussi
Emanuele Scafato

Alcologia * N. 42 * 2020

Alcologia

Editor in chief/ Direttore responsabile: Valentino Patussi

Assistant Editor in chief/ Assistente Direttore responsabile: Donatello Cirone

**Assistant Editors/ Comitato di direzione
Fabio Caputo, Emanuele Scafato, Gianni Testino**

**Advisory Board/ Comitato di redazione
Franco Marcomini (Eurocare Italia)
Tiziana Fanucchi (SOD Alcologia AOU Careggi)
Raffaella Rossin (Referente SIA)
Fabio Voller (ARS Toscana)
Donatello Cirone (AOU Careggi/ CART)**

**Tobacco Section Chief/ Sezione tabacco
Mateo Ameglio, Giuseppe Gorini**

**Gambling Section Chief/ Sezione gioco d'azzardo
Adriana Iozzi, Aniello Baselice**

**Nutrition Section Chief/ Sezione alimentazione
Alessandro Casini, Andrea Ghiselli, Francesco Sofi**

**English Section Chief/ Sezione inglese
Fabio Caputo**

**Traslation inglese/italiano
Susan West**

**Editorial Office/ Segreteria di redazione
Martina Cianti**

**Past Editor/ Editori precedenti
Giovanni Gasbarrini, Remo Naccarato, Mario Salvagnini, Giuseppe Francesco Stefanini, Calogero Surrenti**

**International editorial board
Henry-Jean Aubin, Jonathan Chick, Michel Craplet, Philippe DeWitte, James C. Garbut, Antoni Gual, Paul Haber, Susumo Higuchi, Evgeny Krupitsky, Lorenzo Leggio, George Kenna, Otto Michael Lesch, Jannis Mouzas, Jurge Rehm, Katrin Skala, Rainer Spanagel, Robert Swift, Nicolas Tzavaras, Henriette Walter, Marcin Wojnar, Tomas Zima**

**National editor board
PierLuigi Allosio, Giovanni Addolorato, Roberta Agabio, Maria Francesca Amendola, Patrizia Balbinot, Claudio Annovi, Giovanni Aquilino, Mauro Bernardi, Mauro Cibin, Roberto Ciccocioppo, Paolo Cimarosti, Giancarlo Colombo, Giuseppe Corlito, Giovanni Corrao, Elia Del Borrello, Cristina Di Gennaro, Marco Domenicali, Fulvio Fantozzi, Angelo Fioritti, Diego Fornasari, Lucia Golfieri, Giovanni Greco, Simona Guerzoni, Luigi Janiri, Ina Hinnenthal, Ilaria Londi, Mario Maggi, Filomena Maggino, Patrizia Malaspina, Franco Marcomini, Fabio Marra, Giovanni Martinotti, Cristina Meneguzzi, Davide Mioni, Maria Cristina Morelli, Luca Morini, Antonio Mosti, Umberto Nizzoli, Andrea Noventa, Daniela Orlandini, Giuseppe Palasciano, Michele Parisi, Raimondo Pavarin, Francesco Piani, Luigi Alberto Pini, Antonio Daniele Pinna, Massimo Pinzani, Doda Renzetti, Fabio Roda, Raffaella Rossin, Maria Teresa Salerno, Bruno Sciutteri, Saulo Sirigatti, Stefano Taddei, Federica Vigna-Taglianti, Teo Vignoli, Valeria Zavan**

**Local editorial board
Mateo Ameglio, Ioannis Anifantakis, Gabriele Bardazzi, Marco Becattini, Massimo Cecchi, Valerio Cellesi, Ugo Corrieri, Paolo Costantino, Paolo Eduardo Dimauro, Fabrizio Fagni, Susanna Falchini, Fabio FalomI, Angela Guidi, Guido Guidoni, Guido Intaschi, Adriana Iozzi, Dino Lombardi, Mario Lupi, Antonella Manfredi, Henry Margaron, Milo Meini, Daniela Monali, Donatella Paffi, Patrizia Panti, Mario Pellegrini, Ellena Pioli, Andrea Quartini, Lamberto Scali, Graziella Soluri, Maura Tredici, Paola Trotta, Tommaso Vannucchi, Maurizio Varese**

INDICE

Gianni Testino, Fabio Caputo	5
ALCOHOL HUB: ALCOL E FEGATO	
Emanuele Scafato, Claudia Gandin, Silvia Ghirini, Alice Matone, Valentino Patussi, Fabio Caputo, Gianni Testino	8
ALCOL E MALATTIE EPATICHE: LA NECESSITÀ E L'URGENZA DI UN CAMBIO DI PARADIGMA DI CURA E PREVENZIONE	
Gianni Testino, Rinaldo Pellicano, Valentino Patussi, Emanuele Scafato, Fabio Caputo	16
DISTURBO DA USO DI ALCOL E DANNO EPATICO: NECESSITÀ DI IDENTIFICAZIONE PRECOCE	
Patrizia Balbinot, Gianni Testino,	30
INTRODUZIONE DEL FACILITATORE AI GRUPPI DI AUTO-MUTUO-AIUTO E DI CAREGIVERS INFORMALI. RISULTATI PRELIMINARI	
Fabio Caputo, Lisa Lungaro, Eleonora Zoli, Giacomo Ismaele Caio, Roberto De Giorgio, Giorgio Zoli	37
ALCOHOL HUB: IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DEI DISORDINI DA USO DI ALCOL	
Teo Vignoli	65
TRATTAMENTO DELLA SINDROME DI ASTINENZA DA ALCOL IN PAZIENTE CON EPATITE ACUTA ALCOLICA SU CRONICA ED ENCEFALOPATIA EPATICA COVERT- CASE REPORT-	
Rinaldo Pellicano	73
ENCEFALOPTIA EPATICA: UNA COMPLICANZA DELLA CIRROSI EPATICA ALCOLICA	
Marco Domenicali	79
TRATTAMENTO DELL'EPATITE ACUTA ALCOLICA - CASE REPORT -	

Alcologia intende promuovere uno scambio di opinioni e di informazioni su patologie e problemi alcol-relati, comportamenti e stili di vita. Particolare attenzione viene data a questi argomenti dal punto di vista medico, sociologico, psicologico, epidemiologico economico, legale e di igiene pubblica. La rivista pubblica articoli originali, la loro pubblicazione è di competenza del Comitato di Redazione e degli Esperti, individuati di volta in volta, che collaborano nella valutazione dei testi. Alcologia ha sottoscritto il Farmington Consensus Statement, pertanto anche gli autori degli articoli sono tenuti al rispetto dei principi in esso contenuti.

Inoltro dei lavori

I lavori, in lingua italiana o in inglese, dovranno essere all'indirizzo

e-mail rivistaalcologia@aou-careggi.toscana.it

(Referenti Dr. Valentino Patussi e Dr.ssa Tiziana Fanucchi).

In caso di accettazione tutto il materiale pubblicato resterà di proprietà esclusiva della rivista e sarà sottoposto alla revisione editoriale.

Per ogni articolo i tempi di validazione scientifica saranno contenuti entro le 12 settimane, qualora la revisione del testo comporti un riesame completo, la risposta sarà inoltrata entro 4 settimane.

La pubblicazione dei contributi avverrà entro 12 mesi dal loro invio.

I lavori non pubblicati verranno restituiti agli Autori.

Si raccomanda di conservare una seconda copia del lavoro, in quanto la Rivista non si ritiene responsabile dell'eventuale smarrimento dell'originale.

Norme editoriali

✓ **Editoriali:** non devono superare i 15.000 caratteri e devono essere così strutturati:

Carattere Helvetica 11 spazio 1,5

1. titolo
2. cognome e nome dell'autore, qualifica, indirizzo a cui inviare la corrispondenza (anche e-mail)
3. presentazione o premessa
4. oggetto della trattazione
5. discussione
6. conclusioni
7. bibliografia in ordine di citazione nel testo

✓ **Articoli:** non devono superare i 30.000 caratteri e devono essere così strutturati:

1. Pagina introduttiva

- Titolo del lavoro
- Cognome e nome degli autori
- Istituti di appartenenza
- Cognome e nome, indirizzo, numero di fax e indirizzo e-mail dell'Autore a cui dovrà essere inviata la corrispondenza

2. Riassunto e parole chiave, in italiano e in inglese

Deve essere conciso, comunque inferiore ai 1.000 caratteri, e riportare gli scopi, i risultati e le conclusioni del lavoro. Evitare abbreviazioni, note in calce, riferimenti bibliografici. Vanno completati con le parole chiave, in italiano ed in inglese.

3. Testo dell'articolo

- introduzione
- materiale e metodi
- risultati
- discussione
- conclusioni

4. Bibliografia

- Le voci bibliografiche andranno numerate nell'ordine in cui vengono citate nel testo.
- Quelle riguardanti riviste dovranno essere complete di: cognome, iniziale del nome degli autori, titolo completo del lavoro, nome abbreviato della rivista, volume, prima e ultima pagina, anno di pubblicazione
(es. Kaufman R.H.: Livercopper levels in liver disease. Studies using neutron analysis. Am. J. Med., 65, 607-613, 1978).
- Quelle riguardanti libri, invece, dovranno essere complete di: cognome e iniziale del nome degli Autori, titolo completo del lavoro, titolo del libro in cui è contenuto il lavoro, editore, casa editrice, eventuali pagine, anno di pubblicazione (es. Weinstein M.C., Fineberg H.V.: Clinical diagnostic process: an analysis. In Clinical decision analysis. Eds: Glambos J.T., Williams R., Saunders W.B., Philadelphia, 4-8, 1984).
- Nel caso di citazioni relative a pubblicazioni di atti: titolo, a cura di (cognome ed iniziale nome), casa editrice, pagine citate, anno di pubblicazione (es. Atti Consensus Conference sull'Alcol-Società Italiana di Alcolologia, a cura di Ceccanti M., Patussi V., Scientific Press s.r.l. (FI), p. 49, 1995).
- La bibliografia può contenere un elenco dei Siti web consultati con la denominazione dell'ente di riferimento o persona fisica (es. Nel caso di Blog) e la data dell'ultima consultazione (gg/mm/aaaa).
- Esempio di corretta formulazione: Siti web consultati: www.alcolonline.it ultima consultazione 8/02/2019.

5. Figure e tabelle

- Figure e tabelle dovranno essere numerate con numeri arabi e citate nel testo
- Ogni figura deve avere la propria legenda, breve e specifica

✓ **Altri contributi** (segnalazioni, recensioni, documenti, lettere): Non devono superare i 5.000 caratteri.

Note

L'Editore non può essere ritenuto responsabile per errori o qualunque azione derivante dall'uso di informazioni contenute nella rivista; le opinioni espresse non riflettono necessariamente quelle dell'Editore. È condizione necessaria per la pubblicazione che gli articoli inviati non siano già stati pubblicati altrove e che non vengano inviati contemporaneamente ad altre testate.

Gli articoli pubblicati sono coperti da Copyright, pertanto qualunque forma di riproduzione, totale o parziale, deve essere autorizzata dall'Editore con documento scritto.

Gianni Testino, Presidente Nazionale della Società Italiana di Alcolologia (SIA)
Fabio Caputo, Vice- Presidente Nazionale della Società Italiana di Alcolologia (SIA)

ALCOHOL HUB: ALCOL E FEGATO



Mercoledì 23 Settembre 2020

Nel 2019 la Società Italiana di Alcolologia (SIA) ha deciso di organizzare la I edizione del corso Alcohol Hub dedicato al rapporto consumo di alcol e danno epatico. Quest'anno è stata organizzata la seconda edizione. Hanno partecipato agli incontri colleghi di diverse città: Bologna, Cosenza, Padova, Piacenza, Roma, Terni, Torino, Palermo con un'ottima partecipazione (175 corsisti durante la I edizione 2019 e 125 durante la II edizione 2020).

La scelta dell'argomento "Alcol e Fegato" è stata effettuata per diverse ragioni:

- 1) L'epatopatia alcol correlata (*Alcohol related Liver Disease - ALD*) è la patologia più frequente fra i pazienti affetti da disturbo da uso di alcol (DUA). Circa il 60% dei decessi per cirrosi epatica è infatti alcol-correlato [1]

- 2) Con l'introduzione nella pratica clinica dei nuovi farmaci antivirali, l'epatite C verrà in parte sconfitta e, quindi, il consumo di alcol e la sindrome metabolica saranno le cause più frequenti di danno epatico
- 3) Già ora i DUA sono la prima causa di inserimento in lista per trapianto di fegato [2]
- 4) L'ALD rispetto alle epatopatie per altre cause è diagnostica troppo tardivamente [3]. Le motivazioni di tale ritardo sono certamente di ordine culturale ed organizzativo. Le alcologie non identificano precocemente il danno epatico e le epatologie spesso non identificano un DUA
- 5) Per la ragione precedente è opportuno che gli operatori sanitari e sociosanitari dialoghino, ma soprattutto acquisiscano delle conoscenze comuni per meglio gestire questo tipo di paziente
- 6) Considerando che circa 8 milioni di Italiani consumano alcol in modo rischioso [1] e che una percentuale considerevole svilupperà ALD è evidente che i reparti di epatologia e di medicina interna dovranno ristrutturare culturalmente i servizi con la presenza di medici esperti nei due settori (epato-alcolologo) [4]

Durante tale percorso sono state fornite le più recenti acquisizioni strumentali e farmacologiche ed, inoltre, sono state proposte le raccomandazioni della SIA per la gestione del paziente con DUA correlato o correlabile al trapianto di fegato [2,5].

Uno degli obiettivi principali è certamente la identificazione precoce di pazienti con ALD in fase iniziale [6]. Sono stati proposti semplici algoritmi applicabili nei servizi di epato-alcologia. L'identificazione precoce è importante non solo per la qualità di vita dei pazienti, ma anche per il contenimento dei costi. È noto infatti che un paziente con scompenso epatico costa da 400 a 3.000 euro/mese [7].

Un altro obiettivo è stato quello di proporre un modello di integrazione fra servizi e familiari che si prendono cura del paziente (caregivers informali) [8]. Tale modello migliora la qualità di vita della famiglia che trova nel servizio un punto di riferimento sicuro e, inoltre, migliora l'aderenza terapeutica. È noto infatti che per inadeguata aderenza terapeutica circa un terzo dei pazienti accede nuovamente in ospedale entro un mese. In oltre il 45% dei casi per encefalopatia epatica [9].

Si evince pertanto che una buona integrazione ospedale-territorio, attraverso una riduzione di ricoveri e ricoveri impropri, riduce i costi sanitari e sociosanitari.

Parole Chiave: Alcohol Hub, Alcohol Related Liver Disease, Caregiver, Disturbo da Uso di Alcol

Per Corrispondenza:

Segreteria SIA, Viale A. Oriani 2, Bologna, tel: 051-263703

segreteria@mccstudio.org , www.alcologiaitaliana.com (sito Società Italiana di Alcologia)

Bibliografia

- 1) Scafato E, Ghirini S, Gandin C, Vichi M, Scipione R e il Gruppo di Lavoro CSDA (Centro Servizi Documentazione Alcol). Epidemiologia e monitoraggio alcol-correlato in Italia e nelle Regioni. Valutazione dell'Osservatorio Nazionale Alcol sull'impatto del consumo di alcol ai fini dell'implementazione delle attività del Piano Nazionale Alcol e Salute. Rapporto 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020 (Rapporti ISTISAN 20/7)
- 2) Testino G, Vignoli T, Patussi V, Scafato E, Caputo F and SIA board. Management of end-stage alcohol related liver disease and severe acute alcohol-related hepatitis: position paper of the Italian Society on Alcohol (SIA). *Dig Liver Dis* 2020; 52: 21-32
- 3) Shah ND, Ventura-Cots M, Abrales JG, Alborae M, Alfadhli A, Argemi J et al. Alcohol-related liver disease is rarely detected at early stages compared with liver diseases of other etiologies worldwide. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 2320-29
- 4) Caputo F, Domenicali M, Bernardi M. Diagnosis and treatment of alcohol use disorder in patients with end-stage alcoholic liver disease. *Hepatology* 2019; 70: 410-17
- 5) Caputo F., Agabio R., Vignoli T et al. Diagnosis and treatment of acute alcohol intoxication and alcohol withdrawal syndrome: position paper of the Italian Society on Alcohol. *Intern Emerg Med* 2019;14:143-160
- 6) Scafato E, Caputo F, Patussi V, Balbinot P, Addolorato G, Testino G. The undertreatment of alcohol related liver diseases among people with alcohol use disorder. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2020; 24: 974-982
- 7) Buscarini E, Conte D, Cannizzaro R et al, Italian Association of Hospital gastroenterologists and Endoscopists (AIGO), Italian Society of Endoscopy (SIED), Italian Society of Gastroenterology (SIGE). White paper of Italian Gastroenterology: delivery of services for digestive diseases in Italy: weaknesses and strengths. *Dig Liver Dis* 2014; 46: 579-89; doi: 10.1016/j.dld.2014.02.019
- 8) Balbinot P, Leone S, Testino G, Caputo F. Hospital readmission of patients with hepatic encephalopathy: is the introduction of the formal caregiver useful in care management? *Dig Liver Dis* 2020; 52: 358-9
- 9) Gaspar R, Rodrigues S, Silva M et al. Predictive models of mortality and hospital readmission of patients with decompensated liver cirrhosis. *Dig Liver Dis* 2019; 51: 1423-9

Emanuele Scafato, Osservatorio Nazionale Alcol, Centro OMS per la Promozione della Salute per la Ricerca sull'Alcol e le problematiche Alcolcorrelate (ITA-79). Istituto Superiore di Sanità. Roma

Claudia Gandin, Osservatorio Nazionale Alcol, Centro OMS per la Promozione della Salute per la Ricerca sull'Alcol e le problematiche Alcolcorrelate (ITA-79). Istituto Superiore di Sanità. Roma

Silvia Ghirini, Osservatorio Nazionale Alcol, Centro OMS per la Promozione della Salute per la Ricerca sull'Alcol e le problematiche Alcolcorrelate (ITA-79). Istituto Superiore di Sanità. Roma

Alice Matone, Osservatorio Nazionale Alcol, Centro OMS per la Promozione della Salute per la Ricerca sull'Alcol e le problematiche Alcolcorrelate (ITA-79). Istituto Superiore di Sanità. Roma

Valentino Patussi, SOD di Alcologia, Centro Alcologico Regionale Toscano, Ospedale Policlinico Careggi, Firenze

Fabio Caputo, SC Medicina Interna, Ospedale di Cento (Fe) e Università di Bologna

Gianni Testino, SC Patologia delle Dipendenze ed Epatologia/Centro Alcologico Regionale Ligure ASL3 Liguria (presso IRCCS Ospedale Policlinico San Martino), Genova

ALCOL E MALATTIE EPATICHE: LA NECESSITÀ E L'URGENZA DI UN CAMBIO DI PARADIGMA DI CURA E PREVENZIONE

Le malattie epatiche correlate all'alcol (ALD) rappresentano, in tutto il mondo, un grave problema di salute pubblica e la principale causa di cirrosi a livello globale. Le ALD comprendono uno spettro di condizioni che spaziano dalla steatosi/fegato grasso, alla steatoepatite sino alla cirrosi con l'ampio spettro delle sue complicanze. La steatosi è osservata nel 90% dei forti bevitori ed è solitamente sottovalutata a causa della sua natura asintomatica e reversibilità con l'astinenza; tuttavia, la steatosi rappresenta uno stress metabolico che aumenta il rischio di forme più gravi di malattia del fegato e i pazienti con steatosi hanno una sopravvivenza a lungo termine ridotta rispetto ai controlli astinenti. Tra i pazienti con steatosi, circa il 35% progredisce verso la steatoepatite e il 10% circa sviluppa cirrosi. Pertanto, nonostante il preciso legame epidemiologico tra alcol e malattia del fegato, una minoranza relativa di consumatori di alcol sviluppa una malattia del fegato clinicamente rilevante, comunque reversibile se intercettata agli stadi iniziali e contrastata attraverso l'astinenza nella sua evoluzione.

La proporzione dei consumatori di quantità elevate di bevande alcoliche rappresenta uno tra i principali fattori che a livello di popolazione influenza il peso di questa diffusa condizione epatica di stato più avanzato. In tale ottica si è reso da tempo indispensabile procedere, a cura delle principali istituzioni sanitarie pubbliche, allo sviluppo di una serie di politiche di sanità pubblica volte a ridurre l'uso eccessivo e dannoso (*harmful and hazardous*) di alcol e quindi i suoi effetti negativi sulla salute. Queste politiche hanno considerato numerose misure rivolte alla regolamentazione della disponibilità fisica ed economica delle bevande alcoliche (*availability e affordability*), alle politiche dei prezzi, di tassazione e ad una più rigorosa regolamentazione della pubblicità secondo azioni di salute pubblica invocate anche dalle nazioni afferenti all'OMS nella più recente Assemblea Mondiale della Sanità nel maggio 2020 in cui si è convenuto sulla necessità di accelerazione delle politiche sull'alcol a livello globale e di maggiore impegno e formalizzazione di obiettivi realistici da introdurre in una rinnovata Global Strategy on Alcohol e nel nuovo European Alcohol Action Plan.

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, i più alti livelli di consumo pro-capite di alcol si osservano nei Paesi della Regione Europea e in allarmante aumento nei Paesi in via di sviluppo. Secondo il Global Burden of Diseases, le ALD sono tra i principali contributori al carico di mortalità prematura, disabilità e malattia cronica di lunga durata attribuibili all'alcol. Insieme a cancro e incidentalità stradale, la cirrosi rappresenta una delle tre principali cause di mortalità alcolcorrelate completamente evitabile e insieme, alle altre due condizioni contribuisce a poco meno del 90 % dell'intero impatto sanitario e sociale attribuibile al consumo dell'alcol espresso in termini di quantità/volume, frequenza e concentrazione episodica di consumo eccedentario.

Le ALD, intese come elementi di una più ampia gamma di disturbi da abuso di alcol, sono frequentemente associate a comorbidità psichiatriche e sono la più frequente causa di morbidità, utilizzo dei servizi sanitari e la mortalità nei disturbi da uso di alcol.

A livello globale, il 7,7% dei decessi negli uomini è attribuibile all'alcol e il consumo rischioso e dannoso di alcol è la principale causa di morte tra gli uomini di età compresa tra 25 e 45 anni. Un totale di 3,3 milioni di decessi l'anno sono associati al consumo di alcol. Oltre alla mortalità, l'alcol è anche una delle principali cause di morbidità e disabilità. Per la popolazione di età compresa tra 15 e i 49 anni, l'alcol rappresenta il 10% degli anni di vita persi per la disabilità negli uomini.

L'ALD è una delle conseguenze dannose più note del consumo dannoso e rischioso di alcol ed è la principale causa di DALYs (Disability Adjusted Life Years) negli adulti europei. A livello globale, il disturbo da uso di alcol è il disturbo da uso di sostanze più comune con oltre un milione di casi e 99 milioni di anni di vita persi nel 2016 a causa dell'uso di alcol. Dopo il fumo e l'ipertensione, l'alcol è la causa più frequente di morte completamente prevenibile.

Nell'Unione Europea, il 41% della mortalità per malattie del fegato è attribuibile all'alcol rappresentando una parte rilevante del carico complessivo di malattie epatiche. Tale quota è da considerarsi sottostimata poiché una percentuale significativa della mortalità correlata al fegato e classificata come di eziologia sconosciuta potrebbe non essere correttamente attribuita all'alcol qualora sfugga la raccolta della storia del consumo di alcol o venga nascosta dal paziente o, ancora, da parte dei medici dovesse derivare una non accurata menzione dell'uso di alcol nei certificati di morte anche a causa di vari problemi socio-culturali e, non infrequentemente, assicurativi.

Negli Stati Uniti, le forme gravi di ALD, come quelle da epatite alcolica, sono significativamente aumentate nell'ultimo decennio e, in Inghilterra, i tre quarti della mortalità correlata al fegato derivano dal consumo di alcol e i tassi di mortalità standardizzati per malattie epatiche sono aumentati di 4 volte dal 1970.

In Italia, con l'avvento della vaccinazione per l'epatite e delle terapie antivirali rese disponibili per il trattamento di diffuse forme di epatite cronica che oggi trovano eradicazione in proporzioni prossime al 90 %, l'alcol rappresenta la prima *noxa* patogena con un'attribuibilità di espressione del danno epatico in oltre il 65 % di tutte le ALD giunte a osservazione clinica.

In Italia la proporzione di alcol-attribuibilità della cirrosi epatica è aumentata dal 57,6 % al 71 % dal 2010 al 2016 con un tasso di 11.1 casi di cirrosi epatica per 100.000 abitanti tra gli uomini di età superiore ai 15 anni e di 5.5 per 100.000 abitanti per le donne. In media l'1.7 % tra i maschi e l'1 % tra le donne (con una media dell'1,3 %) è affetta da AUD (Alcohol Use Disorders) e non meno di circa 700.000 individui sono i consumatori con danno già instaurato da alcol, poco o nulla intercettati dal Servizio Sanitario Nazionale, verificato che ad oggi solo il 9 % giunge all'osservazione clinica per una qualche forma d'intervento. Non è nota la quota di epatopatici tra i circa 67.000 alcolodipendenti in carico ai servizi ma è nota essere ampia la quota dei consumatori a rischio in Italia e pari a oltre 8,7 milioni di persone.

Sebbene la quantità di assunzione di alcol influenzi le sue conseguenze deleterie, non è chiara una soglia precisa associata a una maggiore morbilità e mortalità. Molti studi recenti hanno dimostrato che anche basse dosi di assunzione di alcol, spesso considerate "protettive", aumentano la mortalità per tutte le cause. Tra i vari fattori che influenzano il rischio di sviluppare ALD, i più importanti sono la quantità e la durata dell'assunzione di alcol. I primi studi francesi suggerivano che 80 g al giorno rappresentasse la dose "cirrogena" sebbene studi successivi abbiano mostrato una soglia molto più bassa in particolare nelle donne ; studi italiani hanno dimostrato una correlazione lineare tra la dose di alcol e il rischio di malattie epatiche e cirrosi e i dati aggregati derivati da vari studi epidemiologici mostrano che il consumo giornaliero di almeno 30 g / giorno di alcol per le donne (UK Million Women Study) e 50 g / giorno per gli uomini per una durata di 5 anni può portare a una malattia epatica clinicamente significativa . Sebbene sia stata chiaramente dimostrata una relazione dose-effetto tra consumo di alcol e malattie del fegato, non ci sono prove concrete dietro un limite di sicurezza del consumo di alcol. È da precisare, anche come contributo essenziale di contrasto a una crescente diffusione delle *fake news* che l'assunzione di alcol influenza anche il rischio di ALD nei bevitori di solo vino. Differenze culturali, religiose che insieme ai fattori individuali, allo stato socioeconomico e a fattori genetici esercitano un rilevante impatto sul consumo di alcol influenzando l'estrema variabilità e suscettibilità anche individuale allo sviluppo e al peso del disturbo da uso di alcol (AUD).

Identificare i fattori che influenzano il consumo dannoso di alcol a livello individuale e di popolazione è il primo passo per progettare politiche di salute pubblica efficaci e, tra questi, il fattore principale che influenza il carico di ALD di grado avanzato, la cirrosi, è il numero di consumatori che beve regolarmente seconde modalità rischiose o dannose e che in Italia, dopo una riduzione registrata nel corso degli ultimi venti anni, ha ripreso a salire come riportato annualmente dal Ministro della Salute al Parlamento ai sensi della Legge 125/2001 sulla base dei dati dell'Osservatorio Nazionale Alcol dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) elaborati nel SISMA, Sistema di Monitoraggio Alcol, sorveglianza epidemiologica formale trasferita con DPCM del marzo 2007 alle responsabilità dell'organo di ricerca e di consulenza del Servizio Sanitario Nazionale.

L'ISS, insieme ad altri istituti di ricerca, ha contribuito negli anni a evidenziare che i livelli giornalieri di assunzione di alcol e gli episodi di *binge drinking* a livello di popolazione (consumare in un'unica occasione di consumo di circa due-tre ore più di 5-6 unità alcoliche di circa 12 grammi di alcol) possano predire l'impatto sull'incidenza di nuovi casi di epatopatia e di cirrosi alcolica in coerenza con i risultati di alcuni studi che hanno dimostrato che l'uso eccessivo di alcol è il più forte fattore di rischio associato all'ALD (odds ratio = 6,17).

Anche l'avvio precoce al consumo di alcol può influenzare lo sviluppo dell'ALD nell'adulto in funzione di una più prolungata esposizione a quantità che in giovane età hanno effetti più incisivi su organi e apparati, in funzione della relativa incapacità metabolica propria degli adolescenti e dei giovani, con un rischio dose-dipendente ma senza un chiaro effetto soglia. Ciò implica che le misure educative e normative volte a ridurre il carico di ALD dovrebbero essere rivolte in primo luogo alla popolazione giovanile specialmente quella femminile considerando che un altro rilevante fattore che predispone gli individui all'ALD è il genere. È da anni acquisita l'evidenza che le donne che sviluppano ALD possono aver sperimentato un regime di consumo alcolico significativamente inferiore rispetto agli uomini, nonostante una durata simile in anni di assunzione di alcol, supportando l'ipotesi che le donne abbiano una maggiore suscettibilità all'ALD.

In conclusione, vi è una forte evidenza che agire a livello di popolazione con una prevenzione di carattere universale mirata a ridurre il consumo medio pro-capite rappresenta il target centrale per la riduzione dell'impatto alcolcorrelato nella società, dei DUA (Disturbi da Uso di Alcol) e dello sviluppo delle ALD, influenzando significativamente anche nella progressione di stati più lievi di epatopatia alcolica verso la cirrosi, integrando interventi d'identificazione precoce e intervento sulla massa critica di pazienti non ancora intercettati dalle strutture e dalle competenze specifiche del SSN.

L'integrazione della valutazione routinaria in Primary Health Care del livello del rischio attraverso strumenti standardizzati come l'AUDIT (Alcohol Use Disorder Identification test) rappresenta una delle sfide globali per ridurre il peso, l'intensità e la gravità dell'ALD; è stato, infatti, dimostrato che malattie epatiche correlate all'alcol sono quelle in cui si osserva la maggior parte dei pazienti in stadi di progressione già avanzati, motivo per il quale campagne specifiche rivolte alla diagnosi precoce della fibrosi epatica, utilizzando test non invasivi tra le popolazioni a maggior rischio, rappresentano una priorità di salute pubblica da gestire

attraverso *equipe* e *team* multidisciplinari che includano, in maniera non esclusiva, specialisti nel trattamento delle ALD in un approccio sempre più integrato con quelli della dipendenza da alcol che è la prima condizione a dover essere affrontata se si vuole conseguire l'ambizioso risultato della cessazione del consumo ricordando che l'astinenza, in qualsiasi momento nella storia naturale della malattia, riduce il rischio di progressione e complicanze e che le prime fasi dell'ALD possono regredire con l'astinenza.

L'OMS prevedeva una riduzione della mortalità per cirrosi da ALD a meno di 3,2 per 100.000 abitanti entro il 2020. Al momento questo obiettivo non è stato raggiunto. Inoltre, la riduzione della mortalità nella cirrosi è rimasta tra le principali cause di morte alcolcorrelata, insieme a cancro e a incidentalità stradale, da abbattere rafforzando la prevenzione, tanto quanto la cura delle ALD.

La tossicità dose-dipendente del consumo di alcol esiste non solo a livello individuale ma anche a livello di popolazione con tendenze nazionali del consumo di alcol che non sono avulse dalla mortalità correlata al fegato.

Le barriere alla riduzione del consumo di alcolici sono prevalentemente di natura economica e l'industria dell'alcol agisce con attività di lobbying che la prevenzione non potrà mai permettersi tanto finanziariamente, quanto persuasivamente rispetto a un processo di *policy making* influenzato e condizionato da una logica delle convenienze che la stessa Organizzazione Mondiale della Sanità ha denunciato come ostacolo fondamentale allo sviluppo di necessarie politiche alcolologiche più incisive che includono un aumento sistematico della tassazione, prezzo unitario minimo, restrizioni pubblicitarie, regolamenti di marketing, riduzione della disponibilità fisica ed economica delle bevande alcoliche, tutte misure ampiamente più efficaci nell'immediato di un "semplice" ricorso ad una prevenzione povera di risorse e ancor più impoverita nella cultura della tutela della salute mai prevalente rispetto ad una (dis)economia che non è ricchezza lì dove non riesce neppure a coprire i 25 miliardi di euro di costi sanitari e sociali che l'alcol impone di pagare alla società.

La strategia dell'UE sull'alcol si era impegnata a misurare i danni e il consumo correlati all'alcol, promuovere la regolamentazione a livello nazionale e riunire esperti di salute e l'industria delle bevande per impegnarsi ad azioni volontarie per ridurre i danni correlati all'alcol, con un piano per introdurre una regolamentazione efficace se questa fosse insufficiente. Dopo un decennio, la comunità scientifica si è disimpegnata quando è diventato chiaro che la Commissione Europea non era pronta ad attuare politiche efficaci. La strategia EU si è conclusa senza giungere a riscontri oggettivi che una qualunque forma di decesso correlato all'alcol fosse stata prevenuta.

I responsabili politici non sono riusciti a reagire, tanto a livello europeo, quanto nazionali e continuano a essere fortemente influenzati dall'industria risultando ancora assente qualunque forma di rinnovato impegno nonostante le prove schiacciante fornite che le politiche di salute pubblica legate all'alcol possono prevenire un numero considerevole di morti premature a livello di popolazione, ridurre i costi economici e migliorare le disuguaglianze in salute.

Lo stesso settore di cura, le reti curanti, sono in affanno e rischiano di non poter contribuire alla prevenzione delle ALD come delle numerose patologie legate ai disturbi da uso di alcol.

Manca l'adozione programmata di linee guida omogenee e condivise nonostante le società scientifiche come la SIA, Società Italiana di Alcolologia e l' AISF, Associazione Italiana Studio del Fegato, le abbiano predisposte sia in termini funzionali che d'intervento e management terapeutico, condividendo le evidenze scientifiche proposte dal NICE e da numerose società scientifiche europee ed internazionali, sviluppate anche in collaborazione con l'Osservatorio Nazionale Alcol e il Centro dell'OMS per la promozione della salute e la ricerca sull'alcol dell'Istituto Superiore di Sanità.

Mancano gli approcci di prevenzione digitale, gli interventi forniti tramite computer e *smartphone* che è dimostrato possono anche ridurre il consumo di alcol nei bevitori pericolosi e dannosi e che si stanno sperimentando in due diversi studi pilota nelle attività finanziate dalla Commissione Europea (DEEP SEAS e FAR SEAS) che vedono la leadership dell'ISS ad esprimere la competenza ventennale e l'autorevolezza dell'Italia nel settore.

Manca l'integrazione della rilevazione del rischio alcolcorrelato nella pratica clinica; in ambito ospedaliero è stato, ad esempio dimostrato che è possibile, nel corso del ricovero ospedaliero, identificare le persone a rischio alcolcorrelato, per sollecitare un intervento breve precoce o indirizzare il paziente a un operatore sanitario adeguatamente formato ad un uso professionale del colloquio motivazionale; parte integrante di un approccio di ampio respiro è la disponibilità garantita di consigli da parte di uno specialista delle malattie del fegato raggiungendo l'obiettivo di sensibilizzare e ottenere la riduzione dell'assunzione di alcol in un'elevata percentuale di pazienti. Questi risultati hanno portato la Commissione Lancet a proporre un modello di team per la cura dell'alcol nel 2014. I team dedicati all'identificazione precoce sono anche molto efficaci nel ridurre i futuri ricoveri ospedalieri, l'assistenza primaria e il miglioramento della qualità della vita.

Ma i medici possono avere un impatto enorme anche e soprattutto fuori dall'ospedale, nella *Primary Health Care*, potendo attraverso le attività tipiche del Medico di Medicina Generale sottoporre in un unico anno a screening con l'AUDIT l'intero bacino professionale di utenza, integrando l'identificazione precoce e l'intervento breve (IPIB) nella pratica clinica quotidiana, contribuendo con un tempo di 10 minuti ed un costo virtuale per paziente stimato dall'ISS in 50 euro, alla riduzione sostanziale, nel corso di 30 anni di scenario di attività ipotizzato da modelli validati in Europa dall'ISS, al numero di ospedalizzazioni, alla quota di disabilità e di mortalità alcolcorrelata, incrementando contestualmente la qualità della vita e la speranza di vita libera da malattia attribuibile all'alcol se solo si investisse anche economicamente sugli incentivi dei professionisti dedicati a tale, efficace forma di prevenzione. Non esistono oggi trattamenti sicuramente efficaci per tutte le forme di ALD e la maggior parte dei pazienti giunge troppo tardi all'osservazione clinica

per riuscire a modificare tempestivamente la progressione della malattia e quella dell'incidenza di recidive; ma le ALD sono prevenibili nelle fasi iniziali e di esordio motivo per il quale "prevenire è meglio che curare".

È pertanto urgente e necessario che si recuperi e s'innovi la cultura della multidisciplinarietà clinica del paziente con ALD, valorizzando la prevenzione nel settore di assistenza primaria, rafforzando il territorio, attuando la rete integrata di competenze, rispondendo adeguatamente alle sfide nel trattamento dei disturbi da uso di alcol e delle ALD (SUD), popolazione ad alto rischio, resa ancor più vulnerabile dopo la pandemia.

Occorre incrementare le soluzioni digitali e di *e-health* di supporto, garantendo servizi che sappiano curare ma anche prendersi cura, nell'accezione più ampia, dei pazienti tenendo conto della peculiarità del paziente con disturbi da uso di alcol che è destinato a rappresentare il paradigma della ALD e delle loro complicanze verso cirrosi ed epatocarcinoma.

Corre l'obbligo per la classe medica e per i decisori politici di concentrarsi nuovamente sulle priorità che rispettivamente devono poter mettere in campo per cogliere l'opportunità di rimodellare e aggiornare l'organizzazione, la funzionalità delle strutture e delle *equipe* deputate al trattamento sia dei DUA e dell'alcoldipendenza che della cura della ALD, realizzando la rete curante ideale in una sintesi che oggi manca.

È una nuova cultura da creare e condividere specie nell'era post-Covid in cui sistemi di trattamento rinnovati dovrebbero essere basati su settori che a livello europeo la ricerca indipendente ha identificato in (1) telemedicina e soluzioni digitali, (2) gestione dei ricoveri a domicilio, (3) riorganizzazione dei servizi clinici, di assistenza primaria, per i disturbi da alcol e per l'alcoldipendenza, implementazione dei servizi di collegamento e di consultazione, (4) attivazione del *case management* integrato al *disease management* (5) valorizzare l'assistenza centrata sulla persona, (6) garantire nuove forme di cura integrata della dipendenza.

Per i *policy makers*, i tre "migliori acquisti" dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (riduzione della disponibilità, aumento dei prezzi e divieto di pubblicità) sono ancora centrali. Inoltre, devono essere implementate nuove strategie per contrastare sistematicamente la diffusione di notizie false, le *fake news* riguardanti l'alcol e garantire un'adeguata analisi della diffusione di informazioni scientifiche controverse.

L'obiettivo finale è l'*empowerment* di pazienti spesso negletti anche perché stigmatizzati, garantendo la riduzione di un evidente componente di disuguaglianza che accompagna la storia naturale di questi malati la cui cura può rappresentare il momento cardine di un rinnovamento sociale e culturale capace di influenzare

positivamente non solo una categoria di malattie sensibilmente prevenibile ma anche garantire stili di vita e comportamenti più salutari per le generazioni future.

Per Corrispondenza:

Emanuele Scafato, Osservatorio Nazionale Alcol – Centro OMS ITA per la promozione della salute e la ricerca sull'alcol, Istituto Superiore di Sanità, Roma. Società Italiana di Alcologia

E -mail e.scafato@iss.it

Gianni Testino, SC Patologia delle Dipendenze ed Epatologia alcol correlata – Centro Alcolologico Regionale Ligure, ASL3 Liguria c/o IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova
Rinaldo Pellicano, Clinica Gastroenterologica, Ospedale Policlinico Le Molinette, Torino
Valentino Patussi, SOD di Alcologia/ Centro Alcolologico Regionale, Ospedale Policlinico Careggi, Firenze
Emanuele Scafato, Istituto Superiore di Sanità, Roma
Fabio Caputo, UOC di Medicina Interna, Ospedale di Cento (Fe) e Università di Ferrara

DISTURBO DA USO DI ALCOL E DANNO EPATICO: NECESSITÀ DI IDENTIFICAZIONE PRECOCE

Riassunto

Il 47.9% dei decessi per cirrosi epatica è alcol-correlato. Il 73% dei pazienti ricoverati per epatopatia alcol correlata (*alcohol related liver disease* – ALD) non è consapevole di avere un disturbo da uso di alcol. La fibrosi epatica è il parametro prognostico più significativo. La sua identificazione precoce consente di intraprendere un idoneo percorso di disintossicazione.

Attraverso l'*alcohol use disorder identification test* (AUDIT) è opportuno identificare precocemente i soggetti con consumo rischioso di alcol e sottoporli a valutazione elastografica.

Viene pertanto proposto un algoritmo diagnostico.

Parole Chiave

Diagnosi Precoce, Disturbo da Uso di Alcol, Elastografia, Epatopatia Cronica Alcol Correlata, Fibrosi

Abstract

Cirrhosis due to alcohol-related liver disease is responsible for 0.9% of global deaths and 47.9% of cirrhosis-related deaths.

73% of patients hospitalized for the first time with cirrhosis or liver failure are not aware of the problem. This suggests that most patients are diagnosed at an advanced stage.

Fibrosis is the most significant long-term survival predictor. Its identification helps to promote the reduction of alcohol consumption. For the reasons set out above on the alcohol consumption/ fibrosis ratio, risky consumption should be identified early. For this purpose, the alcohol use disorder identification test (AUDIT) can be used. In case of risky consumption, in this paper we propose a diagnostic algorithm.

Key Words:

Alcohol Related Liver Disease, Alcohol Use Disorder, Elastography, Early Diagnosis, Fibrosis

La Classificazione Internazionale per le patologie (*International Classification of Diseases 11 th revision* [ICD- 11]) pubblicata nel maggio 2019 riporta che per 200 diverse patologie il consumo di alcol è un rischio evitabile. Fra queste sono incluse disordini neuropsichiatrici, patologie croniche, neoplasie e incidenti con disabilità permanente [1-4].

L' Unità Alcolica (AU) in Europa è costituita da 12 grammi di etanolo che convenzionalmente corrispondono a: 125 ml di vino al 12% (12 gradi alcolici), 330 ml di birra al 4.5% (4.5 gradi alcolici), 80 ml di aperitivo o cocktail al 18% (18 gradi alcolici), 40 ml di liquore al 36% (36 gradi alcolici).

Il consumo di alcol è responsabile del 5.9% di tutti i decessi e del 5.1% del carico globale delle patologie. Fra i 15 e i 64 anni è stimato un decesso su sette nei maschi e uno su tredici nelle femmine per consumo di alcol.

La patologia epatica alcol correlata è una delle 30 cause più frequenti di morte nel mondo e la mortalità dovuta ad epatopatia è strettamente correlate al consumo di bevande alcoliche [5].

La cirrosi relata all'epatopatia alcol correlata (*Alcohol Related Liver Disease – ALD*) è responsabile dello 0.9% dei decessi globali e del 47.9% dei decessi per cirrosi [6].

Le cause più frequenti di trapianto di fegato (TF) sono l'associazione alcol/virus dell'epatite (HCV) o alcol isolatamente. Il 30-40% dei pazienti con ALD è affetto da HCV e il 70% dei pazienti con HCV ha una storia di consumo rischioso/dannoso (rischio medio-alto) di alcol [7].

In presenza delle due condizioni morbose la progressione a cirrosi ed epatocarcinoma (HCC) è significativamente aumentata e tale probabilità aumenta anche in caso di associazione ALD e fegato grasso da sindrome metabolica (SM) [8].

Con l'introduzione nella pratica clinica dei nuovi farmaci antivirali (direct antiviral agents - DDAs) nei prossimi anni i disturbi da uso di alcol (DUA) saranno la prima causa di epatopatia e di TF [9- 11].

Dosaggio Alcolico e Rischio di ALD

Seitz et al. [12] affermano che un consumo superiore a 40 gr alcol puro/die (corrispondente a 375 ml di vino a 13 gradi e a circa un litro di birra a 5 gradi) per un periodo prolungato di tempo costituisce un elevato rischio di ALD.

Una recente meta-analisi condotta attraverso studi di coorte ha rilevato per un drink/die un incremento di rischio relativo (RR) pari a 1.40 (95% CI 1-1.97) per le donne, mentre per gli uomini per due drink/die un RR pari a 1.4 (95% CI 1-1.97) [13].

Come già detto in precedenti studi [14] il consumo di non accettabilità è determinato dalla valutazione dell'“*acceptable daily intake*” (ADI). Tale soglia di sicurezza deriva dalla cominazione

della curva dose-risposta con un “*safety factor*” (vedere *World Health Organization Programme on Chemical Safety* per la metodologia) [15]. L'ADI calcolato per l'etanolo (morbilità/ mortalità per cirrosi epatica) è 2.6 gr/die [15, 16].

Lo spettro delle alterazioni istologiche della ALD è caratterizzato da steatosi, steatoepatite (flogosi soprattutto intralobulare), evoluzione fibrotica, cirrosi ed epatocarcinoma (HCC).

Non sono necessariamente stadi distinti e possono essere presenti contemporaneamente nello stesso individuo.

Non esiste un dosaggio sicuro per l'insorgenza di steatosi (> 5-10%), tuttavia nei soggetti che consumano più di 40- 60 gr/ die è presente in oltre il 90% dei casi. Dopo 4-6 settimane di astensione è possibile la regressione. Numerosi studi hanno dimostrato come in corso di steatosi-steatoepatite vi possa essere evoluzione fibrotica e cirrosi nel 5-15% dei soggetti nonostante l'astensione [14, 17].

Così come accade nei casi di “*non alcoholic fatty liver disease*” (NAFLD) e “*non alcoholic steato hepatitis*” (NASH), anche in caso di ALD la fibrosi inizia a livello perivenulare.

Fibrosi perivenulare e deposizione di fibronectina sono presenti, infatti, in circa il 60% dei soggetti che consumano oltre 40 gr/ die per circa 25 anni. Dal 20 al 40% dei casi la steatosi evolverà in steatoepatite (*alcoholic steatohepatitis* - ASH) e l'8-20% direttamente in cirrosi.

Il 20-40% dei casi di ASH evolverà in cirrosi ed il 2-4% in epatocarcinoma (HCC). La cascata di eventi richiede dai 5 ai 40 anni. Questa variabilità è in rapporto al pattern genetico del soggetto (soprattutto polimorfismi genetici correlati al metabolismo dell'etanolo, dell'acetaldeide o dei prodotti della lipoperossidazione lipidica o dei radicali liberi dell'ossigeno) ed alla presenza di fattori di rischio o co-morbilità associate (fumo, carenze alimentari, sindrome metabolica, ecc.) [14].

Numerose novità sono state introdotte in letteratura relativamente alle varianti genetiche.

La maggior parte sono state identificate in caso di NAFLD, tuttavia alcune sono importanti anche in caso di ALD [18].

Tre varianti genetiche sono state associate alla progressione dell'ALD.

La variante meglio studiata è la *patatin-like phospholipase domain containing-3* (PNPLA3). Tale fosfolipasi favorisce accumulo di trigliceridi (TG), infiammazione epatica, progressione di malattia e insorgenza di HCC [19, 20].

La seconda variante genetica è la *transmembrane 6 superfamily member 2* (TM6SF2) *gene* [18]. Favorisce accumulo di TG e colesterolo in sede epatica ed aumento delle lipoproteine plasmatiche. La variante omozigote TM6SF2k favorisce steatosi epatica, fibrosi e progressione di malattia [18].

La terza variante è la *membrane bound o-acyltransferase domain containing 7-transmembrane channel-like 4* (MBOAT7). Favorisce progressione di malattia ed HCC [21].

In associazione alle varianti genetiche sono state descritte quelle epigenetiche.

Pazienti con ALD progressiva presentano cambiamenti nella metilazione di CpGs all'interno di un gene che altera la fibrogenesi. È descritta anche ipermetilazione della peroxisome *proliferator-activated receptor alpha e delta* (geni antifibrogenici) e ipometilazione di geni fibrogenici come TGFbeta1 e PDGF-alpha [22].

Un'altra variante epigenetica è la miR-122, sotto regolata in corso di ALD. La sottoregolazione è associata a steatosi, aumento della lipogenesi, alterata secrezione lipidica. Inoltre, favorisce incremento della permeabilità intestinale con traslocazione di lipopolisaccardi. Questi ultimi determinano flogosi epatica.

La sovra regolazione di miR-155 è relata ad una ridotta espressione epatocitaria di PPAR-alpha e ad un aumento dell'espressione di geni coinvolti nel metabolismo lipidico e nell'uptake di quest'ultimi (*low-density lipoprotein receptor, fatty acid binding protein 4, acetyl-CoA carboxylase 1*) [23].

Il “*binge drinking*” (BD) rappresenta una modalità di consumo estremamente dannosa in sede epatica. Il *National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism* (Bethesda, Maryland, USA) definisce il BD come il consumo di quattro o più UA in circa due nelle donne e di cinque o più UA negli uomini [24, 25].

In sede sperimentale è stato rilevato come ripetuti episodi di BD (circa 4) determinino un danno mitocondriale significativo. La fibrogenesi viene sostenuta in concomitanza di un'alterazione del sistema respiratorio mitocondriale.

L'associazione BDs settimanali/SM aumenta significativamente il rischio di sviluppare quadri avanzati di fibrosi [26].

Identificazione Della Fibrosi

La biopsia epatica rappresenta certamente il *gold standard*. La limitazione è la sua invasività e la sua ridotta rappresentazione del quadro istologico (1:50000). Gli effetti collaterali sono caratterizzati da dolore (84%) e ipertensione, sanguinamento (0.5%) e danno al sistema biliare. Il tasso di mortalità è dello 0.01% [14, 27].

È bene ricordare come spesso vi siano delle limitazioni tecniche correlate alla quantità del materiale raccolto. È noto come risultati soddisfacenti si raggiungano con un'ampiezza del pezzo di almeno

20 mm con 11 spazi portali. A questa limitazione si aggiunge anche la variabilità interosservatore [28] e l'errore di campionamento del 30% [29].

Per tali motivazioni sono state introdotte metodiche laboratoristiche non invasive utilizzando marcatori laboratoristici diretti che riflettono il turnover della matrice extra cellulare (ECM) e indiretti (molecole rilasciate in circolo e che rappresentano alterazioni della funzione epatica) [28, 30, 31].

L'elastografica è al momento una tecnica facilmente utilizzata nei centri accreditati. La variante più studiata è la *transient elastography* (TE - fibroscan). Sono identificabili però diversi fattori confondenti: infiammazione-congestione, inesperienza, consumo alcolico attivo, obesità, colestasi, amiloidosi [29].

Uno studio tedesco ha dimostrato che livelli di AST in ALD > 100 U/L impediscono una diagnosi corretta [32]. L'influenza delle ALT sullo *stiffness* è dovuta alla presenza di infiammazione e congestione e dal consumo alcolico attivo.

È opportuno precisare come i valori elastografici si riducano in modo significativo dopo circa una settimana di astensione. La sovrastima in corso di consumo attivo è da mettere in relazione appunto alla cito-necrosi e alle alterazioni vascolari [33, 34].

Tuttavia, questo aspetto può essere sfruttato a scopo motivazionale. Infatti, un dato oggettivo che migliora può essere per molti pazienti un fatto rilevante per raggiungere la motivazione al cambiamento.

Una recente meta-analisi [35] (1026 pazienti con ALD) ha rilevato che livelli più elevati di 38.7 U/L di AST sono associati con un livello di *stiffness* epatico (LS) significativamente più elevato (cutoff value: $F > 1$).

Nguyen-Khac et al. [35] attraverso lo studio di 1026 pazienti hanno determinato i valori di *cutoffs* per F uguale o superiore a 3 e F uguale a 4: rispettivamente 12.1 e 18.6 kPa (valori di AUROC di 0.90 e 0.91 rispettivamente).

È possibile utilizzare altre tecniche come l'ARFI (*acoustic radiation force imaging*) e 2D-shear wave elastography (SWE).

ARFI garantisce una migliore performance in caso di ascite e obesità.

Una metanalisi [36] ha dimostrato l'accuratezza diagnostica della 2D-SWE in corso di epatite virale e NAFLD. Anche uno studio in caso di ALD ne ha dimostrato l'efficacia [37].

In caso di fallimento della TE, la 2D-SWE è una valida alternativa.

È stata rilevata corrispondenza fra SWE, ARFI, fibroscan e score istologico di fibrosi. Tuttavia, la SWE ha un'accuratezza maggiore rispetto al fibroscan per la diagnosi di fibrosi severa (F3-F4) ed un'accuratezza maggiore rispetto all'ARFI per fibrosi significativa (F2) [38].

Thiele et al. (39) hanno studiato pazienti affetti da ALD. Tutti i pazienti sono stati sottoposti lo stesso giorno a *enhanced liver fibrosis* (ELF), FibroTest, TE and 2D-SWE. ELF, FibroTest ed elastografia (TE and SWE) attraverso un *intention to treat analyses* hanno dimostrato un'eccellente accuratezza diagnostica senza differenze statisticamente significative. Attraverso analisi *per-protocol* l'elastografia si è dimostrata superiore.

In questo lavoro la lunghezza media del frustolo epatico dopo biopsia è stata di oltre 10 mm con la presenza di oltre 5 spazi portalici. La fibrosi è stata stadiata in accordo alla classificazione di Kleiner: F0 no fibrosi, F1 fibrosi portale o periportale, F2 fibrosi perisinusoidale in combinazione con fibrosi portale o periportale, F3 presenza di *bridging fibrosis* and F4 presenza di cirrosi. Tali dati sono stati confermati più recentemente.

SWE consente la valutazione della fibrosi in concomitanza della valutazione ultrasonografica.

Sempre Nguyen-Khac et al. (35) hanno determinato i *cutoff* del LS in accordo allo stage istologico: 7.0 kPa per F uguale/superiore a 1; 9.0 kPa per F uguale/superiore 2, 12.1 kPa per F uguale/superiore a 3; 18.6 kPa per F uguale a 4. In caso di kPa superiore a 20 è mandatoria l'ecotomografia per escludere HCC e l'endoscopia del tratto digestivo superiore per la ricerca di varici esofagee e gastriche.

Identificazione Precoce Di ALD

Il 73% di pazienti ricoverati in ospedale per la prima volta con cirrosi o insufficienza epatica non è a conoscenza del problema. Ciò suggerisce che la maggior parte dei pazienti è diagnosticato in fase avanzata [40]. ALD e HCC sono raramente diagnosticati in fase precoce [41, 42].

La fibrosi è il fattore predittivo più significativo di sopravvivenza a lungo termine. La sua identificazione aiuta a promuovere la riduzione del consumo alcolico [41].

Nelle fasi iniziali ALD è silente. Per tale ragione è opportuno identificare precocemente i soggetti con consumo rischioso di alcol e sottoporli a identificazione precoce di fibrosi.

Parker et al [43] attraverso una revisione sistematica (valutati 27 studi con 7528 partecipanti) hanno riscontrato, fra i pazienti con consumo rischioso di alcol, un danno istologico in elevata percentuale: 15% dei casi con istologia normale, 27% con steatosi, 24% con steatoepatite e 26% con cirrosi. Sempre in questo studio è stata valutata la mortalità annuale: 6% (4-7%) in caso di steatosi, 8% (5-13%) in caso di cirrosi. Nei pazienti ospedalizzati con diagnosi biotipica di steatoepatite la mortalità

ad un anno è particolarmente elevata: 15% (8-26%). Tale dato si riduce al 5% (2-10%) nei pazienti seguiti ambulatoriamente.

Viene confermato da questo studio che la steatosi/steatofibrosi non è una condizione benigna. Infatti, si riscontrano elevate percentuali di mortalità da mettere in relazione ad accidenti cardiovascolari o tumorali.

Una diagnosi precoce di fibrosi garantisce una migliore gestione dell'ALD con indubitabili benefici.

Eckstedt et al. [44] hanno rilevato una mortalità a 10 anni del 20% in caso di stadio F3/F4 e NAFLD ed una del 45% in caso di ALD.

Lackner et al. [45] confermano l'importanza di una diagnosi precoce. Tali Autori hanno rilevato una mortalità a 5 anni del 13% in caso di forme precoci/compensate e del 43% nei casi di forme scompensate. Inoltre, la mortalità a 10 anni è stata del 45% nei casi F3-F4 rispetto allo 0% dei casi F0-F1.

Per le ragioni esposte in precedenza sul rapporto consumo di alcol/fibrosi è opportuno identificare precocemente il consumo rischioso di alcol.

Per tale scopo è utilizzabile l'alcool *use disorder identification test* (AUDIT) [46-49].

Recentemente Moehring et al. affermano che l'AUDIT è un adeguato e valido questionario di *screening* per l'identificazione di DUA (in accordo al DSM-5) nella popolazione generale. Ciò è stato confermato anche da altri Autori.

Altresì è stato validato sia in rapporto al genere che alla diversità di popolazione [50]. Inoltre, nei pazienti con disturbi psicotici associati, l'uso di AUDIT-C ed AUDIT è fortemente raccomandato per identificare DUA misconosciuto [51].

In caso di AUDIT con valore inferiore a 8 verranno forniti al soggetto semplici informazioni sul consumo di alcol valorizzando l'utilità dell'astensione.

In caso il punteggio sia superiore a 8 (consumo rischioso) è necessario un approfondimento diagnostico epatico. Verrà studiata la funzionalità (spesso silente) e verrà effettuata l'ultrasonografia (US). In caso di HCC verranno seguiti i criteri di Milano [52].

L'elastografia è mandatoria. In caso di valori inferiori a 6kPa verrà proposto al paziente un percorso di disassuefazione. In caso i valori fossero superiori a 6 kPa sarà opportuno valutare la presenza di fattori confondenti. Come già riferito in precedenza la presenza di infiammazione/cito-necrosi e/o il consumo attivo di alcol possono sovrastimare il LS. Per tale ragione dovrà essere ripetuto dopo un congruo periodo di astensione (almeno 15 giorni) oppure potrà essere utilizzato l'*AST-adapted cut-offs* se non è possibile raggiungere in un periodo accettabile astensione alcolica [53]. In caso di

conferma (6-7 kPa) è consigliata una sorveglianza US annuale. Tale raccomandazione non è ancora fondata su evidenza scientifica certa, tuttavia è dettata dalla conoscenza che etanolo e acetaldeide hanno un'azione oncologica diretta, indipendentemente dal grado di fibrosi. Peraltro, in caso di astensione il rischio oncologico si riduce lentamente (15% all'anno) [52, 54] e dall'evidenza che HCC può insorgere in caso di ALD senza cirrosi con percentuali di incidenza dal 7 al 44% [55, 56].

Se i valori di kPa sono superiori, dovrà essere prevista sorveglianza US semestrale e ricerca di varici esofago-gastriche (Figura I).

Jansen et al. [57] hanno riscontrato che l'insieme di SWE-epatica e SWE-splenica correla con la clinica. È stata rilevata una stretta correlazione con il gradiente pressorio. In caso di conferma, questo dato potrebbe essere di grande utilità nella pratica clinica.

CONCLUSIONI

Considerando che secondo i parametri del DSM-5 il 20% della popolazione è affetta da DUA e che spesso a questa patologia si associano numerosi quadri morbosi, è opportuno raccomandare con forza l'identificazione del consumo alcolico e la ricerca precoce dell'eventuale danno epatico [53, 58, 59].

Ad oggi non ci sono linee guida o solide raccomandazioni, ma la *real practice* ci impone di proporre in questo settore un'attività più incisiva.

Il ritardo diagnostico di circa 40 mesi fra insorgenza di ALD e l'invio ad un centro specializzato [59] suggerisce la necessità di un algoritmo diagnostico facilmente utilizzabile.

Ciò deve essere fatto in *primary care*. In caso di consumo rischioso può essere seguito l'algoritmo diagnostico proposto (Figura I).

Tale algoritmo deve essere utilizzato anche in *secondary care* come nelle unità operative alcoliche e psichiatriche. I pazienti che afferiscono in questi centri sono spesso trattati dal punto di vista farmacologico e psicoterapico, ma senza una particolare attenzione all'ALD, spesso del tutto silente.

Certamente questo tipo di pazienti può essere difficile per diverse ragioni: scarsa compliance, problemi familiari, problemi sociali ed altro. Tuttavia, lo stigma è ancora oggi un ostacolo presente e questo si traduce in diagnosi tardive.

È opportuno in questo settore un cambio di paradigma dove le varie componenti specialistiche devono cooperare non solo per affrontare la patologia di base ma identificare precocemente le varie

patologie internistiche correlate e fra queste l'ALD è certamente la più frequente e la più costosa [60].

L'identificazione di ALD in fase precoce può essere uno stimolo motivazionale aggiuntivo per seguire un percorso assistenziale complesso per il raggiungimento dell'astensione e della sobrietà, per una migliore evoluzione prognostica ed una riduzione dei costi [61, 62].

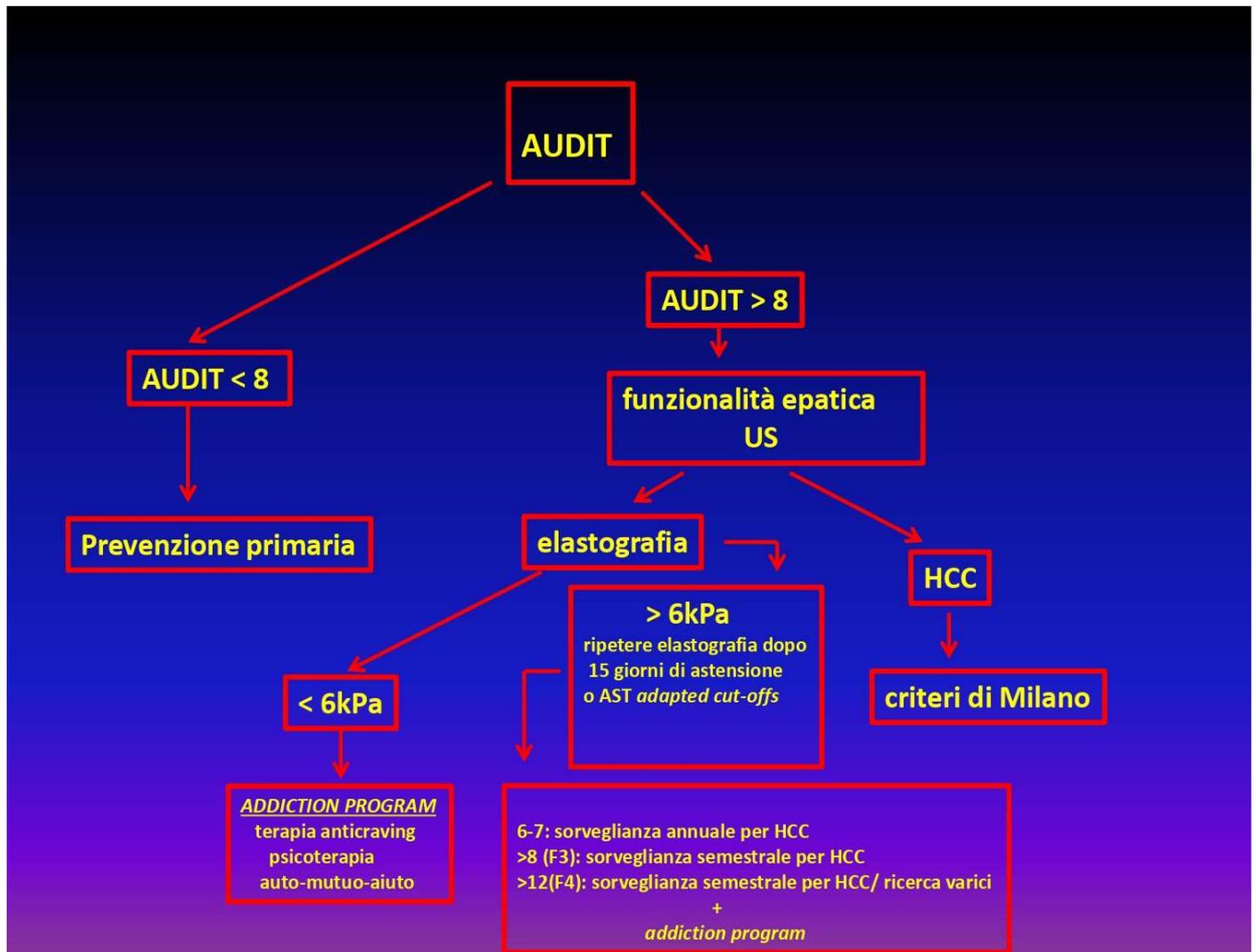


Figura I – Identificazione precoce di epatopatia cronica alcol correlata (ALD): proposta di un algoritmo da applicare nella pratica clinica reale (AUDIT: *alcohol use disorder identification test*, US: ultrasonografia, HCC: carcinoma epatocellulare).

Per Corrispondenza:

Gianni Testino, Centro Alcolologico Regionale ASL3, Padiglione 10 (piano terra), IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Piazzale R. Benzi 10, 16132 Genova

BIBLIOGRAFIA

- 1) Forouzanfar MH, Alexander L, Anderson HR, Bachman VF, Biryukov S, Brauer M, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 *Lancet*, 386 (2015), pp. 2287-2323
- 2) Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V et al. Carcinogenicity of alcoholic beverages *Lancet Oncol* 2007; 8: 292-293
- 3) Shield KD, Parry C, Rehm J. Chronic diseases and conditions related to alcohol use. *Alcohol Res* 2013; 35: 155-173
- 4) B.W. Stewart, C.P. Wild, International Agency for Research on Cancer, et al. *World Cancer Report*, 2014
- 5) Rehm J, Mathers C, Popova S, Thavorncharoensap M, Teerawattananon Y, Patra J. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders *Lancet* 2009; 373: 2223-2233
- 6) Caputo F, Domenicali M, Bernardi M. Diagnosis and treatment of alcohol use disorder in patients with end-stage alcoholic liver disease. *Hepatology* 2019; 70: 410-17
- 7) Fuster D, Sanvisens A, Bolao F, Rivas I, Tor J, Muga R. Alcohol use disorder and its impact on chronic hepatitis C virus and human immunodeficiency virus infection. *World J Hepatol* 2018; 8: 1295-1308
- 8) Testino G. Alcoholic diseases in hepato-gastroenterology: a point of view. *Hepato-Gastroenterol* 2008; 55: 371-77
- 9) Goldberg D et al. Changes in the prevalence of hepatitis C virus infection, non-alcoholic steatohepatitis and alcoholic liver disease among patients with cirrhosis or liver failure on the waiting list for liver transplantation. *Gastroenterology* 2017; doi: 10.1053/j.gastro.2017.01.003
- 10) Williams R, Alexander G, Armstrong I, Baker A, Bhala N, Camps-Walsh G, et al. Disease burden and costs from excess alcohol consumption, obesity, and viral hepatitis: fourth report of the Lancet Standing Commission on Liver Disease in the UK. *Lancet* 2018;391:1097-107.
- 11) Godfrey EL, Stribling R, Rana A. Liver transplantation for alcoholic liver disease. An update. *Clin Liver Dis* 2019; 23: 127-39
- 12) Seitz HK, Bataller R, Cortez-Pinto H, Gao B, Gual A, Lackner C, Mathurin P, Mueller S, Szabo G, Tsukamoto H. Alcoholic liver disease. *Nat Rev – Dis Primers* 2018; 4: 16
- 13) Roerecke M, Vafaei A, Hasa OSM, Chrystoja BR, Cruz M, Lee R et al. Alcohol consumption and risk of liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2019; 114: 1574-1586

- 14) Testino G, Leone S, Fagoonee S, Pellicano R. Alcoholic Liver Fibrosis: Detection and Treatment. *Minerva Med.* 2018 Dec;109(6):457-471
- 15) The myth of 10 (-6) as a definition of acceptable risk. <http://www.safedriver.gr/studies/KINDYNOS/THE%20MYTH%2010-6%20AS%20A%20DWFINATION%20OF%20ACCEPTABLE%20RISK.pdf>
- 16) Rehm J, Lachenmeier DW, Room R. Why does society accept a higher risk for alcohol than for other voluntary or involuntary risks? *BMC Medicine* 2014;12:189.
- 17) Roth NC, Qin J. Histopathology of alcohol related liver disease. *Clin Liver Dis* 2019; 23: 11-23
- 18) Novo E, Bocca C, Foglia B, Protopapa F, Maggiora M, Parola M, Cannito S. Liver fibrogenesis: un update on established and emerging basic concepts. *Arch Biochem Bioph* 2020; 689: 108445
- 19) Anstee QM, Seth D, Day CP. Genetic factors that affect risk of alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2016; 150: 1729-44
- 20) Liu YL, Patman GI, Leathart JB, Piguet AC, Burt AD, Dufour JF et al. Carriage of the PNPLA3 rs738409 C > G polymorphism confers an increased risk of nonalcoholic fatty liver disease associated hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2014; 61: 75-81
- 21) Eslam M, Valenti L, Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: clinical impact. *J Hepatol* 2018; 68: 238-50
- 22) Zeybel M, Hardy T, Robinson SM, Fox C, Anstee QM, Ness T et al. Differential DNA methylation of genes involved in fibrosis progression in non-alcoholic fatty liver disease and alcoholic liver disease. 2015; 7: 25
- 23) Bala S, Csak T, Saha B, Zatsiorsky SJ, Kodys K, Catalano D et al. The pro-inflammatory effects of miR-155 promote liver fibrosis and alcohol-induced steatohepatitis. *J Hepatol* 2016; 64: 1378-87
- 24) NICE Public Health Guidance. Alcohol use disorders: preventing harmful drinking. June 2010. [Guidance.nice.org.uk/ph24](http://www.guidance.nice.org.uk/ph24)).
- 25) Mathurin P, Deltenre P. Effect of binge drinking on the liver: an alarming public health issue? *Gut* 2009; 58: 613-6
- 26) Aberg F, Helenius-Hietala J, Puukka P, Jula A. Binge drinking and the risk of liver events: a population-based cohort study. *Liver Int* 2017;37:1373-81.
- 27) Caviglia GP, Rosso C, Fagoonee S, Saracco GM, Pellicano R. Liver fibrosis: the 2017 state of art. *Panminerva Med* 2017; 59: 320-31

- 28) Horvath B, Allende D, Xie H, Guirguis J, Jeung J, Lapinski I, et al. Interobserver variability in scoring liver biopsies with a diagnosis of alcoholic hepatitis. *Alcohol Clin Exp Res* 2017;41:1568-73.
- 29) Hadeifi A, Degrè D, Trepo E, Moreno C. Noninvasive diagnosis in alcohol-related liver disease. *Health Science Reports* 2020; DOI: 10.1002/hrs2.146
- 30) Borro P, Dellepiane SG, Pellicano R, Gemme L, Fagoonee S, Testino G. Quantification of Ultrasound Imaging in the Staging of Hepatic. *Fibrosis Panminerva Med.* 2018 Jun;60(2):44-51
- 31) Preveden T, Veres B, Ruzic M, Pete M, Lizza F, Pellicano R, Abenavoli L. Noninvasive assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis C virus patients compared to liver biopsy: the experience of tertiary level hospital in Serbia. *Minerva Med* 2020; 111: 197-202
- 32) Mueller S, Millonig G, Sarovska L, Friedrich S, Reimann FM, Pritsch M et al. Increased liver stiffness alcoholic liver disease: differentiating fibrosis from steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 966-972
- 33) Trabut JB, Thepot V, Nalpas B, Lavielle B, Coscone S, Coronge M, et al. Rapid decline of liver stiffness following alcohol withdrawal in heavy drinkers. *Alcohol Clin Exp Res* 2012;36:1407-11.
- 34) Gianni E, Forte P, Galli V, Razzolini G, Bardazzi G, Annese V. Prospective evaluation of liver stiffness using transient elastography in alcoholic patients following abstinence. *Alcohol Alcohol* 2017;52:42-7.
- 35) Nguyen-Khac E, Thiele M, Voican C, Nahon P, Moreno C, Boursier J et al. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis in patients with alcohol-related liver disease by transient elastography: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3: 614-25
- 36) Herrmann E, de Ledinghen V, Cassinotto C, Chu WCW, Leung VYF, Ferraioli G et al. Assessment biopsy-proven liver fibrosis by two-dimensional shear wave elastography: an individual patient data-based meta-analysis. *Hepatology* 2018; 67: 260-272
- 37) Thiele M, Madsen BS, Hansen JF, Detlefsen S, Antonsen S, Krag A. Accuracy of the enhanced liver fibrosis test vs FibroTest, elastography, and indirect markers in detection of advanced fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 2018; 154: 1369-79
- 38) Cassinotto C, Lapuyade B, Mouries A, Hiriart JB, Vergniol J, Gaye D, et al. Non invasive assessment of liver fibrosis with impulse elastography: comparison of supersonic shear imaging with ARFI and Fibroscan. *J Hepatol* 2014;61:550-7
- 39) Thiele M, Detlefsen S, Sevelsted Møller L, Madsen BS, Fuglsang Hansen J, Fialla AD, et al. Transient and 2-dimensional shear wave elastography provide comparable assessment of alcoholic liver fibrosis and cirrhosis. *Gastroenterology* 2016;150:123-33.
- 40) Hazeldine S, Hydes T, Sheron N. Alcoholic liver disease-the extent of the problem and what you can do about it. *Clin Med* 2015; 15: 179-185

- 41) Shah ND, Ventura-Cots M, Abrales JG, Alborai M, Alfadhli A, Argemi J et al. Alcohol-related liver disease is rarely detected at early stages compared with liver diseases of other etiologies worldwide. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 2320-29
- 42) Borro P, Testino G, Pellicano R, Caputo F. Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Alcoholic Liver Disease. *Panminerva Med.* 2019 Oct 25. doi: 10.23736/S0031-0808.19.03763-7
- 43) Parker R, Aithal GP, Becker U, Gleeson D, Masson S, Wyatt JI et al. Natural history of histologically proven alcohol-related liver disease: a systematic review. *J Hepatol* 2019; 71: 586-93
- 44) Ekstedt M, Hagstrom H, Nasr P, Fredrikson M, Stäl P, Kechagias S, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology* 2015;61:1547-54.
- 45) Lackner C, Spindelboeck W, Haybaeck J, Douschan P, Rainer F, Terracciano L, et al. Histological parameters and alcohol abstinence determine long-term prognosis in patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2017;66:610-8.
- 46) Scafato E, Caputo F, Patussi V, Balbinot P, Addolorato G, Testino G. The under treatment of alcohol-related liver diseases among people with alcohol use disorders. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24: 974-82
- 47) Moehring A, Rumpf HJ, Hapke U, Bischof G, John U, Meyer C. Diagnostic performance of the alcohol use disorders identification test (AUDIT) in detecting DSM-5 alcohol use disorders in the general population. *Drug Alcohol Depend* 2019; 204: 107530
- 48) Drummond C, Gual A, Goos C, Godfrey C, Deluca P, Von Der Goltz C, Gmel G, Scafato E, Wolstenholme A, Mann K, Coulton S, Kaner E. Identifying the gap between need and intervention for alcohol use disorders in Europe. *Addiction* 2011; 106: 30-5
- 49) Hagman BT. Performance of the AUDIT in detecting DSM-5 alcohol use disorders in college students. *Subst Use Misuse* 2016; 51: 1521-8
- 50) Connor JP, Haber PS, Hall WD. Alcohol use disorders. *The Lancet* 2016; 387: 988-98
- 51) Preuss UW, Gouzoulis-Mayfrank E, Havemann-Reinicke U, Schafer I, Beutel M, Hoch E, Mann KF. Psychiatric comorbidity in alcohol use disorders: results from the German S3 guidelines. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2018; 268: 219-29
- 52) Testino G., Leone S., Patussi V., Scafato E., Borro P. Hepatocellular carcinoma: diagnosis and proposal of treatment. *Minerva Med* 2016;107:413-426
- 53) Moreno C, Mueller S, Szabo G. Non-invasive diagnosis and biomarkers in alcohol related liver disease. *J Hepatol* 2019; 70: 273-83
- 54) International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans 100E. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2012.

- 55) Desai A, Sandhu S, Lai JP, Sandhu DS. Hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver: a comprehensive review. *World J Hepatol* 2019; 27: 1-18
- 56) Testino G., Leone S., Borro P. Alcohol and hepatocellular carcinoma: a review and a point of view. *World J Gastroenterology* 2014; 20: 15943-54
- 57) Jansen C, Bogs C, Verlinden W, Thiele M, Moller P, Gortzen J et al. Shear-wave elastography of the liver and spleen identifies clinically significant portal hypertension: a prospective multicenter study. *Liver Int* 2017; 37: 396-405
- 58) Singal AK, Bataller R, Ahn J et al. AGA clinical guideline: alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 2018; doi: 10.1038/ajg.2017.469
- 59) Altamirano J, Bataller R, Cardenas A et al. Predictive factors of abstinence in patients undergoing liver transplantation for alcoholic liver disease. *Annals of Hepatology* 2012; 11: 213-221
- 60) Testino G., Balbinot P., Pellicano R. Alcoholology: a medical specialization in real practice. *Minerva Med* 2019; 110: 185-7
- 61) Verrill C, Markham H, Templeton A, Carr NJ, Sheron N. Alcohol-related cirrhosis-early abstinence is a key factor in prognosis, even in the most severe cases. *Addiction* 2009; 104: 768-74
- 62) Scalone L, Faggioli S, Ciampichini R, Gardini I, Bruno R, Pasulo L et al. The societal burden of chronic liver diseases: results from the COME study. *BMJ Open Gastro* 2005; 2: e000025

Patrizia Balbinot, SC Patologia delle Dipendenze ed Epatologia alcol correlata – Centro Alcolologico Regionale Ligure, ASL3 Liguria c/o IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

Gianni Testino, SC Patologia delle Dipendenze ed Epatologia alcol correlata – Centro Alcolologico Regionale Ligure, ASL3 Liguria c/o IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

INTRODUZIONE DEL FACILITATORE AI GRUPPI DI AUTO-MUTUO-AIUTO E DI CAREGIVERS INFORMALI. RISULTATI PRELIMINARI

Riassunto

Il trattamento dei pazienti affetti da disturbo da uso di alcol (DUA) prevede l'astensione come risultato principale.

Le terapie farmacologica e psicoterapica sono strettamente embricate, tuttavia i risultati ad un anno sono ancora insoddisfacenti.

Attualmente lo strumento più efficace per il mantenimento dell'astensione è la frequenza ai gruppi di auto-mutuo-aiuto (SHGs).

Nonostante ciò, ad oggi pochi pazienti frequentano tali gruppi. Per questa ragione abbiamo deciso di introdurre il facilitatore ai gruppi di auto-mutuo-aiuto (SHGF).

I risultati preliminari indicano che la presenza di tale figura ha incrementato il numero di pazienti che frequentano ed inoltre si è rilevata una riduzione del consumo alcolico.

È suggestivo immaginare che un operatore sociale possa migliorare l'andamento clinico a costi presumibilmente inferiori.

Parole Chiave

Associazioni di Auto-Mutuo-Aiuto, Caregiver, Disturbo da Uso di Alcol, Facilitatore ai Gruppi di Auto-Mutuo-Aiuto

Abstract

The introduction of self-help group facilitator: preliminary results

The main outcome of alcohol use disorders (AUDs) treatment is the achievement of abstinence.

Pharmacological and psychosocial activities are strictly imbricated, however the results at one year are still unsatisfactory.

To date, the most effective tool for maintaining abstinence is attendance at self-mutual-help groups (SHGs).

Despite that, to date few patients attend SHGs. For this reason, we have decided to introduce the self-help group facilitator (SHGF) to our service.

After the introducing of SHGF, more patients have attended the SHGs. Moreover, there was an overall reduction in alcohol consumption.

It is suggestive to image how a social health operator in collaboration with SHGs can improve clinical progress, at lower cost.

Key Words

Alcohol Use Disorders, Caregiver, Self Help Group Associations, Self Help Groups Facilitator

Il trattamento del disturbo da uso di alcol (DUA) ha come *outcome* principale l'astensione alcolica.

Il *follow-up* di pazienti non trattati o trattati in strutture non accreditate ha rilevato un'astensione media ad un anno del 21% [1].

Attività farmacologica e psicosociale sono strettamente embricate, tuttavia i risultati ad un anno sono ancora insoddisfacenti. Dopo trattamento formale le metanalisi riscontrano astinenza dal 25 al 43%. Percentuali che variano in rapporto all'intensità del trattamento ed alla lunghezza del *follow-up* [2-6].

La percentuale di astinenza si riduce significativamente con il passare del tempo. Ad oggi lo strumento più efficace per il mantenimento dell'astensione è la frequenza ai gruppi di auto-mutuo-aiuto. L'evidenza scientifica dimostra l'efficacia del metodo anche se non è associato a trattamenti farmacologici e psicoterapici. Inoltre, numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia a lungo termine di tale strumento sia nei confronti della terapia farmacologica, sia della psicoterapia [7-18].

Tali risultati positivi sono stati riscontrati anche in pazienti con comorbidità psichiatrica [14].

Recentemente una revisione sistematica *Cochrane* (27 studi con 10.565 partecipanti; 21 RCTs/quasi-RCTs, 5 studi non randomizzati e uno studio di rilevanza economica) ha evidenziato che la frequenza ad Alcolisti Anonimi (AA) è, relativamente al raggiungimento dell'astensione, più efficace rispetto alle tecniche psicoterapiche come la cognitivo-comportamentale [19].

Nonostante questi risultati, ad oggi pochi pazienti frequentano i gruppi di auto mutuo aiuto (GAMA). Nel 2018, la Relazione al Parlamento del Ministro della Salute Italiano ha dichiarato che solo il 4.8% dei pazienti li frequenta [20].

Nella *real practice* è molto difficile far accedere i pazienti ai gruppi. Le ragioni sono molte. Tuttavia, le più attendibili sono le seguenti: diffidenza da parte dei pazienti e degli stessi operatori sanitari e nella routine quotidiana vi è poco tempo disponibile da dedicare alla descrizione di queste realtà.

È bene sottolineare come sia anche determinante un rapporto costruttivo con il familiare o con chi si prende cura del paziente (*caregiver* informale – CI). Alcune volte tale contatto manca. I componenti della famiglia spesso non hanno più risorse disponibili [21].

Per tale ragione abbiamo deciso di introdurre nel nostro servizio il facilitatore ai gruppi di auto-mutuo-aiuto (*self help group facilitator* - SHGF). Tale figura può essere svolta da un operatore sanitario con esperienza in un servizio di alcologia e con una comprovata conoscenza dei GAMA. Nel nostro servizio il ruolo è svolto da un operatore sociosanitario (PB). Tale operatore organizza e modera (affiancata da un medico) mensilmente i gruppi per CI (ICGs).

METODI

Nella nostra unità operativa il SHGF è stato introdotto in modo sperimentale nel giugno 2019.

I pazienti studiati per questa esperienza sono stati inseriti da gennaio a giugno 2020.

Tutti i pazienti erano affetti da epatopatia cronica alcol correlata e sono stati suddivisi in due gruppi.

Lo studio osservazionale è stato condotto in modo retrospettivo.

Gruppo A: 40 pazienti (12 femmine and 28 maschi; età media 47.5).

Subito dopo la prima visita alcolologica hanno incontrato il SHGF. Gli incontri hanno una durata media di 30'-45'. Durante gli incontri vengono descritti i gruppi (AA e club degli alcolisti/ alcolologici territoriali) e se ne discutono i vantaggi. Inoltre, il SHGF incontra familiari o amici del paziente e chiede di partecipare ai ICGs. In questi gruppi si discute degli eventuali problemi o progressi e dell'aderenza terapeutica.

Il Gruppo A è stato confrontato con il Gruppo B costituito da 40 pazienti (15 femmine e 25 maschi; età media 46) accolti in modo tradizionale nello stesso periodo di tempo. A quest'ultimi pazienti i GAMA sono stati segnalati e gli è stato fornito il recapito mail e/o telefonico.

Tutti i pazienti hanno firmato il consenso a trattare scientificamente i dati in modo anonimo. Tali consensi sono conservati nelle cartelle cliniche.

La diagnosi di DUA è stata effettuata con il *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) 5th Edition Criteria* [22].

Il consumo alcolico mensile è stato valutato attraverso il *Timeline Follow-Back* [23]. Tale metodo consente di determinare il numero di *drink/die*. Una scheda di conversione è stata utilizzata per definire l'Unità Alcolica (UA). La conversione in grammi è stata effettuata con l'ausilio di un programma statistico con la specifica peculiarità: UA = 12 grammi. I pazienti hanno riportato il consumo alcolico quotidiano nel mese precedente (28 giorni consecutivi). Durante le visite successive il paziente ha riportato il consumo a partire dall'ultima visita [24].

La certezza di astensione è data dalla valutazione random della etilgrucuronide urinaria.

Comorbidità psichiatrica maggiore è stata diagnosticata in percentuali sovrapponibili: Gruppo A, 25%; Gruppo B, 20%.

Il percorso è stato comune per tutti i pazienti. Tutti hanno seguito un percorso psicoterapeutico e farmacologico sovrapponibile. Essendo i pazienti portatori di patologia epatica non sono stati sottoposti a terapia avversivante/ *anticraving* con farmaci epatotossici o potenzialmente epatotossici. Solo una parte minoritaria è stata sottoposta a terapia farmacologica (15% nel gruppo di riferimento e 17.5% nel gruppo di controllo). Il *follow up* è stato condotto sino ad Ottobre 2020 (5-9 mesi).

I potenziali *outcomes* da calcolare sono molti. Al momento sono stati valutati i seguenti: frequenza ai GAMA, frequenza ai ICGs e astensione o riduzione del consumo alcolico oltre il 50%.

In considerazione del breve periodo di *follow-up* i casi che hanno raggiunto completa astensione sono stati sommati a quelli con una significativa riduzione del consumo (> il 50%).

Analisi statistica: *Fisher exact test calculator for a 2x2 contingency table*.

RISULTATI

I risultati sono riassunti nelle Tabelle I e II.

Il numero di pazienti che hanno avuto accesso ai gruppi è significativamente maggiore nel gruppo A, così come il numero di pazienti che hanno avuto un CI attivo e collaborativo.

Nel gruppo A si è assistita ad una riduzione complessiva del consumo alcolico rispetto al gruppo B. Nei casi dove c'è la contemporanea frequenza ai GAMA e ai ICGs la riduzione del consumo aumenta in modo altamente significativa rispetto a chi frequenta solo uno dei due o a chi non frequenta nessun gruppo.

CONCLUSIONI

Emerge come una figura dedicata alla gestione del rapporto con i GAMA può essere di aiuto per aumentare il numero dei pazienti che frequentano tali realtà. Se a questo aspetto si aggiunge anche una collaborazione stabile fra famiglia (attraverso i ICGs) e servizio alcolologico, il risultato può essere ancora migliore. Peraltro, è prevedibile che con tale tipo di organizzazione si possa ottenere un rapporto efficacia-costi favorevole.

Nel gruppo di pazienti accolto dal SHGF inoltre si assiste ad una riduzione significativa del consumo alcolico.

È bene precisare che non prevedere a lungo termine l'astensione totale anche per i pazienti più difficili è da ritenersi un comportamento non corretto ed inoltre un modo per venir meno alle aspettative del paziente e della famiglia. Tuttavia, ai casi con totale astensione sono stati aggiunti anche quelli con una riduzione significativa del consumo e cioè oltre il 50%.

La riduzione del consumo, infatti, può avere un significato quando è prevista come *bridge* verso l'astensione o in alcune condizioni cliniche ed ambientali selezionate.

Inoltre, Roereche and Rehm [24] hanno rilevato che la riduzione da 14 a 11 bevande alcoliche al giorno riduce il rischio di mortalità di circa 10 volte, così come accade riducendo da 3 a 0 bevande alcoliche al giorno.

Tali risultati dovranno certamente essere riconfermati su una popolazione di pazienti più vasta, e su un periodo di *follow-up* più lungo. Tuttavia, l'introduzione nelle unità di alcolologia/dipendenze del SHGF può aiutare a gestire meglio pazienti difficili e può rappresentare un confine determinante fra servizio, famiglia e comunità. Si verrebbe così a costituire una vera rete fra paziente, famiglia, associazioni e servizi con indubitabili vantaggi clinici e socio-sanitari [26].

È suggestivo immaginare come nei servizi di alcolologia un operatore socio-sanitario o sociale possa migliorare significativamente l'andamento clinico, peraltro a costi inferiori.

TABELLE:**Tabella I**

SHGF: *Self Help Group Facilitator*, frequenza ai gruppi di auto-mutuo-aiuto (GAMA Freq), frequenza ai gruppi per caregiver informali (ICGs Freq), Astensione (Abs), <50% (riduzione del consumo di oltre il 50%), Cons (non variazioni del consumo)

		GAMA Freq	ICG Freq	Abs	<50%	Abs+<50%	Cons	Cons+<50%
SHGF	40	28 (a)	24 (c)	17	11	28 (e)	12	23
No SHGF	40	4 (b)	2 (d)	16	2	18 (f)	22	24

a-b: <0.00001

c-d: <0.00001

e-f: <0.0411

Tabella II

Rapporto frequenza gruppi di auto-mutuo-aiuto (GAMA) e/o gruppi per caregivers informali (ICGs) e consumo alcolico

		Astensione o riduzione del consumo	Consumo invariato
Frequenza			
GAMA + ICGs	19 a	18/19	1/19
Frequenza			
GAMA or ICGs	18 b	12/18	6/18
Nessuna frequenza	43 c	16/43	27/43

a-c: 0.0002

a-b: 0.0422

b-c: 0.0496

Per Corrispondenza:

Patrizia Balbinot, SC Patologia delle Dipendenze ed Epatologia Alcol Correlata e Centro Alcolologico Regionale Ligure, ASL3 c/o Ospedale Policlinico San Martino, Padiglione 10, Piazzale R. Benzi 10, 16132 Genova, Italy. Tel: 0039-10-5552769, Fax: 0039-10-5556738

E-mail: patrizia.balbinot@hsanmartino.it; patrizia.balbinot@asl3.liguria.it

BIBLIOGRAFIA

- 1) Connor JP, Haber PS, Hall WD. Alcohol use disorders. *The Lancet* 2016; 387: 988-98
- 2) Miller WR, Walters ST, Bennett ME. How effective is alcoholism treatment in the United States? *J Stud Alcohol* 2001; 62: 211-20
- 3) Monahan SC, Finney JW, Explaining abstinence rates following treatment for alcohol abuse: a quantitative synthesis of patient research design and treatment effects. *Addiction* 1996; 91: 787-805
- 4) Berglund M, Thelander S, Jonsson E. Treating alcohol and drug abuse. An evidence-based review. Weinheim: Wiley-VCH, 2003
- 5) Bottlender M, Kohler J, Soyka M. Effektivitat psychosozialer. Behandlungsmethoden zur medizinischen rehabilitation alkoholabhangiger patienten. *Fortsche Neurol Psychiatrie* 2006; 74: 19-31
- 6) Soyka M, Kranzler HR, Berglund M, Gorelick D, Hesselbrock V, Johnson BA, Moller HJ, The WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Substance Use Disorders, World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment for Substance Use and Related Disorders, Part 1: Alcoholism. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2009; 9:1, 6-23
- 7) Kelly JF. Self-help for substance-use disorders: history, effectiveness, knowledge gaps, and research oppurtunities. *Clin Psychol Rev* 2003; 23: 639-63
- 8) Emrik CD, Tonigan JS, Montgomery H et al. Alcoholic Anonymous: what is currently known? In: McCrady BS, Miller WR (Eds). *Research on Alcoholics Anonymous: opportunities and alternatives*. Piscataway NJ: Rutgers Center on Alcohol Studies: 1993; p. 41-76
- 9) Kelly JF, Yeterian JD. The role of mutual-help groups in extending the framework of treatment. *Alcohol Res Health* 2011; 33: 350-55
- 10) Ferri M, Amato L, Davoli M. Alcoholic Anonymous and other 12-step programmes for alcohol dependence. *Cochrane Database 1 Reviews* 2006; (3), Art. No.: CD005032. DOI: 10.1002/14651858.CD005032.pub2
- 11) Moos RH, Moos BS. Partecipation in treatment and Alcoholics Anonymous: a 16-year follow-up of initially untreated individuals. *J Clin Psychol* 2006; 62: 735-50

- 12) Timko C, Moos RH, Finney JW, Lesar MD. Long-term outcomes of alcohol use disorders: comparing untreated individuals with those in Alcoholics Anonymous and formal treatment. *J Study Alcohol* 2000; 6: 529-40
- 13) Karrier-Jaffe K, Klinger JL, Witbrodt J, Kaskutas LA. Effects of treatment type on alcohol consumption partially mediated by Alcoholics Anonymous attendance. *Substance Use and Misuse* 2018; 53: 596-605
- 14) Tonigan JS, Toscova R, Miller WR. Meta-analysis of the literature on Alcoholics Anonymous: sample and study characteristics moderate findings. *J Stud Alcohol* 1996; 57: 65-72
- 15) Forcehimes AA, Tonigan JS. Self-efficacy as a factor in abstinence from alcohol/other drug abuse: a meta-analysis. *Alcohol treat Q* 2008; 26: 480-9
- 16) Humphreys K, Blodgett JC, Wagner TH. Estimating the efficacy of alcoholics anonymous without self-selection bias: an instrumental variables re-analysis of randomized clinical trials. *Alcohol Clin Exp Res* 2014; 38: 2688-94
- 17) Longabaugh R, Donovan DM, Karno MP et al. Active ingredients: how and why evidence-based alcohol behavioral treatment interventions work. *Alcohol Clin Exp Res* 2005; 29: 235-47
- 18) Kownachi RJ, Shadish WR. Does Alcoholics Anonymous work? The results from a meta-analysis of controlled experiments. *Subst Use Misuse* 1999; 34: 1897-916
- 19) Kelly JF, Humphreys K, Ferri M. Cochrane Database of Systematic Reviews. Alcoholics Anonymous and other 12-step programs for alcohol use disorder. *Cochrane Systematic Review* 2020; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012880.pub2>
- 20) Minister of Health. Directorate-General for Health Prevention. Office 6. Report of the Minister of Health to the Parliament on the interventions carried out pursuant to the law 30.03.2001 N. 125 "Framework law on alcohol and alcohol related problems" - Year 2018
- 21) Balbinot P, Leone S, Testino G, Caputo F. Hospital readmission of patients with hepatic encephalopathy: is the introduction of the formal caregiver useful in care management? *Dig Liver Dis.* 2020; 52: 358-9
- 22) American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th Edition. Arlington. NE; 2013
- 23) Sobell LC, Sobell MB. Timeline follow-back: a technique for assessing self-reported ethanol consumption. In: Litten RZ, Allen JP (editors). *Measuring Alcohol Consumption: psychosocial and biological methods*. Totowa, New Jersey: Humana Press, 41-72; 1992
- 24) Mann K, Bladstrom A, Torup L, Gual A, van den Brink W. Extending the treatment options in alcohol dependence: a randomized controlled study of as needed nalmefene. *Biol Psychiatry* 2013; 73: 706-13
- 25) Roerecke M, Gual A, Rehm J. Reduction of alcohol consumption and subsequent mortality in alcohol use disorders: systematic review and meta-analyses. *J Clin Psychiatry* 2013; 74: e1181-9

26) Balbinot P, Testino G. Il caregiver: il “fragile” ma determinante confine della medicina di condivisione. In: Bottaro L.C. Per un nuovo Management socio-sanitario. La medicina di condivisione. Monografia del Caleidoscopio Italiano, Medical Systems Editore, Genova: 2019; Vol. 240: pagg. 57-63 (ISSN: 0394 3291)

Fabio Caputo, Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale SS Annunziata, Cento (Ferrara), Università di Ferrara, Società Italiana di Alcolologia (SIA)

Lisa Lungaro, Dipartimento di Morfologia, Chirurgia e Medicina Sperimentale, Università di Ferrara

Eleonora Zoli, Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale SS Annunziata, Cento (Ferrara), Università di Ferrara

Giacomo Ismaele Caio, Dipartimento di Morfologia, Chirurgia e Medicina Sperimentale, Università di Ferrara

Roberto De Giorgio, Dipartimento di Morfologia, Chirurgia e Medicina Sperimentale, Università di Ferrara

Giorgio Zoli, Dipartimento di Morfologia, Chirurgia e Medicina Sperimentale, Università di Ferrara

ALCOHOL HUB: IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DEI DISORDINI DA USO DI ALCOL

Riassunto

L'uso di bevande alcoliche è responsabile del 5.9% di tutte le cause di morte e del 5.1% di tutte le cause di malattia nel mondo. L'uso cronico di bevande alcoliche può indurre l'insorgenza di un Disturbo da Uso di Alcol (DUA). Nell'ambito del trattamento dei DUA, alcune condizioni, quali l'intossicazione acuta alcolica (IAA), la sindrome da astinenza da alcol (SAA) ed il mantenimento della completa astinenza da alcol possono necessitare di un approccio farmacologico specifico. Le benzodiazepine (BDZs) rappresentano i farmaci di prima scelta per il trattamento della sindrome da astinenza da alcol (SAA). Gli alfa-2-agonisti, i beta-bloccanti, i neurolettici e gli anti-convulsivanti vanno somministrati solo in associazione alle BDZs quando queste non sono sufficienti a controllare la SAA. Altri farmaci sono approvati per il trattamento della SAA: il clometiazolo, il sodio ossibato e la tiapride. Nell'ambito della prevenzione della ricaduta i farmaci approvati dalla Food and Drug Administration sono il disulfiram, il naltrexone, l'acamprosato, in Europa il nalmefene (solo in Europa) e solo in Francia il baclofene. Infine, la sindrome da astinenza protratta è una entità clinica ancora poco conosciuta e studiata, ma potrebbe rappresentare una condizione clinica per la quale il trattamento farmacologico dei DUA potrebbe essere suscettibile di una revisione e rimodulazione.

Parole Chiave

Disturbo da Uso di Alcol; Trattamento Farmacologico; Sindrome da Astinenza; Sindrome da Astinenza Protratta; Mantenimento dell'Astinenza.

Abstract

Drinking alcohol is responsible for 5.9% of all causes of death and for 5.1% of all causes of disease worldwide. Chronic drinking of alcohol can lead to the onset of an Alcohol Use Disorder (AUD). Within the framework of treatments for AUD, some conditions, such as Acute Alcohol Intoxication, Alcohol Withdrawal Syndrome (AWS) and maintenance of complete abstinence from alcohol, can require a specific pharmacological approach. Benzodiazepines (BDZs) are the gold standard for the treatment of AWS. Alpha-2-agonists, beta-blockers, neuroleptics and anticonvulsants should only be administered in association with BDZs when these are not sufficient to control AWS. Other drugs have been approved for the treatment of AWS: clomethiazole, sodium oxybate and tiapride. Drugs approved for the prevention of relapse include disulfiram, naltrexone, acamprosate and nalmefene (only in Europe) and baclofene (only in France). Finally, although few studies have investigated protracted alcohol withdrawal, this clinical condition could mean that the pharmacological treatment of AUD needs to be revised and reconsidered.

Key Works

Alcohol use Disorder; Pharmacological Treatment; Alcohol Withdrawal Syndrome; Protracted Alcohol Withdrawal; Maintenance of Alcohol abstinence

INTRODUZIONE

L'uso di bevande alcoliche è responsabile del 5.9% di tutte le cause di morte e del 5.1% di tutte le cause di malattia nel mondo [1]. L'uso cronico di bevande alcoliche può indurre l'insorgenza di un *Disordine da Uso di Alcol (DUA)* così come definito nella nuova versione del Manuale Diagnostico e Statistico delle Malattie Psichiatriche (DSM-V) che ha eliminato, rispetto alle precedenti edizioni, i termini stigmatizzanti di abuso e dipendenza [2]. Nell'ambito del trattamento dei DUA, alcune condizioni, quali l'*intossicazione acuta alcolica (IAA)*, la *sindrome da astinenza da alcol (SAA)* ed il *mantenimento della completa astinenza da alcol / prevenzione della ricaduta* così come la *riduzione del consumo di alcol ad alto rischio* possono necessitare di un approccio farmacologico specifico.

Trattamento Dell'intossicazione Acuta Alcolica

L'IAA è una condizione intercorrente, potenzialmente transitoria che consegue all'assunzione di una notevole quantità di bevande alcoliche. In questa condizione il rapido attraversamento della barriera emato-encefalica da parte di elevate quantità di etanolo è inizialmente responsabile di alterazioni comportamentali quali euforia, disforia, disinibizione sociale, sonnolenza, belligeranza ed aggressività e, al crescere dell'alcolemia, possono comparire progressivamente letargia, stupor e coma. Può verificarsi un transitorio deficit della memoria, per cui il soggetto tornato sobrio non ricorda l'accaduto. In casi di IAA grave, la depressione respiratoria e l'ipotensione arteriosa possono causare la morte del soggetto. La dose fatale di alcol è molto variabile a causa di differenze individuali nel suo metabolismo. Negli adolescenti, infatti, in considerazione dell'ancora non completo funzionamento degli enzimi deputati al metabolismo dell'etanolo (alcol-deidrogenasi gastrica ed alcol-deidrogenasi ed aldeide deidrogenasi epatiche), l'assunzione anche moderata di alcol può essere responsabile del rapido instaurarsi di uno stato di IAA grave con il rischio di coma. D'altra parte, l'uso cronico di alcol può comportare l'instaurarsi di una tolleranza, cosicché un soggetto affetto da DUA può apparire sobrio con una etanolemia di oltre 5 g/L che, invece, può risultare letale per un soggetto che, al contrario, utilizza bevande alcoliche in maniera occasionale. In caso di IAA è necessario monitorare le funzioni vitali, eseguire un esame obiettivo neurologico accurato, ricercare tracce di traumi recenti e, se necessario, determinare i livelli alcolemici (livelli ematici di alcol <1 g/L causano euforia e disturbi psicomotori; concentrazioni di etanolo >1 g/L inducono i classici sintomi dell'ubriachezza) [3,4]. Occasionalmente, in corso di IAA si possono avere complicanze a carico del sistema nervoso periferico; fra queste, va ricordata la *miopatia acuta* caratterizzata da dolore, flaccidità muscolare e rbdomiolisi con elevati livelli ematici di creatinin-fosfochinasi (CPK) e mioglobinuria. I casi gravi sono potenzialmente letali per l'insorgenza di iperpotassiemia ed insufficienza renale acuta da rbdomiolisi.

In caso di *IAA lieve/moderata (alcolemia <1 g/L)* non è necessario nessun farmaco, ma è sufficiente monitorare le funzioni vitali, se presente disidratazione somministrare liquidi (*1500 ml tra soluzioni glucosata al 5% e salina*) ed osservare il paziente per l'eventuale comparsa di sintomi d'astinenza. In caso di *IAA grave (condizione comatosa/semi-comatosa) (alcolemia >1 g/L)* è importante supportare meccanicamente la ventilazione, individuare eventuali cause addizionali di coma e, correggere, se presenti, l'ipoglicemia (soluzione glucosata al 5%), gli squilibri idro-elettrolitici e l'equilibrio acido-base, somministrare complessi vitaminici del gruppo B insieme ad acido ascorbico (vitamina C), effettuare una lavanda gastrica e somministrare carbone attivo solo entro due ore dal consumo di una notevole quantità di alcol.

Infine, possono essere utilizzati farmaci in grado di ridurre l'alcolemia e l'acetaldeidemia, quali glutatione ridotto 600 mg e.v., S-adenosilmetionina 400 mg e.v. o metadoxina 300-900 mg e.v. diluiti in 500 cc. di soluzione fisiologica o elettrolitica in mono-somministrazione giornaliera per 2-3 gg. [3,4]. In particolare, è stato evidenziato che *900 mg di metadoxina e.v.* sono in grado di accelerare l'eliminazione dell'etanolo e, conseguentemente, di indurre, rispetto al placebo, una risoluzione più rapida dei sintomi da IAA [5].

Alcune ore dopo la cessazione del consumo di alcolici, quando la concentrazione di alcol nel sangue inizia a ridursi, i sintomi da IAA lasciano progressivamente il posto all'insorgenza di una sintomatologia denominata *sindrome post-sbornia (SPS)* [6,7]. La SPS è caratterizzata da una serie di sintomi fisici e psichici:

-sintomi fisici: cefalea, astenia, tremori, sudorazione, arrossamento degli occhi, mialgia, sete, ipertensione arteriosa sistolica e tachicardia;

-sintomi psichici: vertigini, fotofobia, aumentata sensibilità ai rumori, disturbi cognitivi e dell'umore (soprattutto depressione), ansia ed irritabilità.

Il picco della sintomatologia compare quando l'alcolemia si azzera e può continuare per le 24 ore successive. Esistono fattori che aggravano l'intensità della SPS, tra cui il digiuno, la deprivazione di sonno (in senso sia qualitativo che quantitativo) e l'aumentata attività fisica durante l'IAA (per l'accelerato metabolismo dell'alcol). Nell'insorgenza della SPS gioca un ruolo rilevante il tipo di bevanda alcolica consumata: bevande con pochi additivi (vodka, alcol puro e gin) si associano ad una più bassa incidenza di SPS, al contrario bevande alcoliche contenenti molti additivi (vino rosso, brandy e whisky) sono associate ad una più alta incidenza di tale sindrome. La SPS regredisce generalmente entro 8-24 ore. L'assunzione di alcol per il trattamento della SPS è controindicata, in quanto crea un circolo vizioso che intensifica la sintomatologia e la tossicità dell'etanolo [8].

Trattamento Della Sindrome Da Astinenza Da Alcol

Fisiopatologia

Dal punto di vista fisiopatologico, l'esposizione cronica all'uso di bevande alcoliche induce significative modificazioni nei sistemi recettoriali presenti nel sistema nervoso centrale (SNC). In particolare, si assiste ad una riduzione nel numero, nelle funzioni e nella sensibilità del *recettore GABA_A* all'*acido gamma idrossibutirrico (GABA)* (il maggiore sistema inibitorio presente nel SNC) chiamata *down-regulation* ed un incremento nel numero, nella sensibilità e nell'affinità del sistema del glutammato (maggiore sistema eccitatorio presente nel SNC) ai recettori *N-metil-D-aspartato (NMDA)* chiamata *up-regulation*. La brusca riduzione o sospensione del consumo di alcol in un soggetto affetto da DUA severo spesso provoca l'insorgenza della SAA [4,9,10]. Questa sindrome è caratterizzata da riduzione dell'attività GABA e da incremento dell'azione glutammatergica con ipereccitabilità e sviluppo della sindrome. I sintomi possono iniziare nelle prime ore dopo l'ultima assunzione di alcol. Inoltre, la sovra regolazione del sistema dopaminergico e noradrenergico potrebbe essere responsabile dello sviluppo, rispettivamente, di allucinazioni ed iperattività autonoma. Il meccanismo del *kindling* (innesco, accensione) è rappresentata da un incremento dell'eccitabilità e della sensibilità neuronale che avviene nel SNC dopo ripetuti episodi di SAA; questo meccanismo è stato proposto come fattore di rischio per la progressione dalle forme lievi verso le forme più severe di SAA. Infatti, i soggetti che hanno presentato nel tempo ripetuti di episodi di SAA sono più a rischio di insorgenza di SAA di intensità più grave e ad insorgenza più rapida.

Diagnosi

I primi sintomi della SAA sono rappresentati da tremore, nausea, vomito, insonnia, agitazione, delirio ed allucinazioni visive (macro e micro-zoopsie) o uditive (voci), o altri disturbi percettivi. A questi si aggiungono sintomi da iperattività autonoma: rossore al volto, tachicardia, sudorazione profusa, ipertensione ed ipertermia. I sintomi generalmente compaiono 6-8 ore dopo la sospensione dell'introito alcolico e raggiungono l'apice dopo 24-72 ore. Da 6 a 48 ore dopo l'ultima assunzione di alcol possono manifestarsi *convulsioni* che, in assenza di patologia neurologica sottostante, solitamente sono generalizzate. Lo stato di male epilettico è raro. I soggetti con crisi epilettica in corso SAA non devono essere considerati affetti da "epilessia latente" e non necessitano di terapia anticonvulsivante cronica. Traumi, stress, infezioni intercorrenti e malnutrizione, ma anche un trattamento farmacologico non adeguato, possono far progredire la SAA verso la sua complicanza più drammatica, il *delirium tremens (DTs)* [10-12]. In particolare, il DTs è una condizione clinica caratterizzata da disturbo cognitivo e dell'attenzione ad insorgenza rapida e fluttuante, talvolta caratterizzata anche da allucinazioni [4,12]. Il DTs nell'80% dei casi, se trattato farmacologicamente, regredisce in 72 ore ed il paziente spesso non ricorda l'accaduto.

Raramente possono verificarsi una o più ricadute intervallate da periodi di lucidità totale o parziale; pertanto, il periodo di malattia può durare complessivamente da alcuni giorni a 4-5 settimane. Fino a qualche anno fa, la mortalità per DTs era del 5-15% per l'instaurarsi di ipertermia, collasso cardiocircolatorio, infezioni, traumi o per cause non note. Dopo l'avvento dei farmaci specifici per il trattamento del DTs, la mortalità si è ridotta a non più dell'1% [13].

Trattamento Non Farmacologico

L'obiettivo principale del trattamento della SAA è di minimizzare la severità dei sintomi al fine di prevenire le complicanze più severa di tale sindrome, ovvero, le convulsioni ed il DTs e di migliorare la qualità di vita del paziente.

L'approccio non farmacologico risulta di fondamentale importanza in quanto, in alcuni casi, risulta sufficiente a risolvere la SAA. Questo, include un supporto infermieristico finalizzato alla gestione dei parametri vitali (pressione arteriosa, frequenza cardiaca e temperatura corporea) ed alla continua rassicurazione del paziente; se disponibile, una stanza tranquilla senza rumore non eccessivamente illuminata o eccessivamente scura risulta molto utile.

L'idratazione (se necessario) fino a 1500-2000 cc con *soluzioni glucosata al 5% e salina* insieme alla somministrazione di complessi vitaminici, in particolare, di *Vit B₁ (tiamina) (250 mg di Vit B₁ i.m. o e.v./die, per 3-5 gg.)*, Vit B₆ e B₁₂, vitamina C e folati per prevenire l'insorgenza del quadro clinico di *encefalopatia di Wernicke* è considerato l'approccio più adeguato. La malattia di Wernicke è caratterizzata da *oftalmoplegia del VI nervo cranico, atassia e confusione mentale*; in caso di diagnosi certa di encefalopatia di Wernicke il trattamento prevede l'utilizzo di una dose maggiore di tiamina (*500 mg i.m. o e.v. tre volte al giorno per almeno 2 giorni*) insieme a Vit B₆ e B₁₂ e Vit C [14]. Dal momento che la somministrazione di glucosio e.v. può far precipitare o peggiorare una sindrome di Wernicke, la tiamina va somministrata prima di ogni infusione di glucosio. In caso di neuropatia, è opportuno proseguire con il trattamento orale con Vit B₁ alla dose di 300 mg/die fino al raggiungimento del miglioramento clinico [4,13,15].

Infine, durante la SAA, il magnesio agirebbe modulando in senso inibitorio la neurotrasmissione del glutammato inducendo, quindi, una riduzione dell'ipereccitabilità del sistema NMDA. Tuttavia, una recente Cochrane ha dimostrato che non esiste una sufficiente letteratura che supporti l'utilizzo del magnesio come profilassi o nel trattamento della SAA [16]. Tuttavia, in considerazione del fatto che l'uso cronico di bevande alcoliche e la SAA sono strettamente correlate al prolungamento dell'intervallo QT con rischio di aritmie [17], è suggerito controllare i valori sierici di magnesio e, se ridotti, integrarli.

Trattamento Farmacologico

Il processo decisionale che guida l'intervento farmacologico della SAA si basa sulla valutazione della reale necessità di trattamento e sui ripetuti controlli clinici che pongano l'indicazione o meno a proseguire la terapia. La sorveglianza si avvale dell'impiego di scale di misurazione di facile somministrazione, ripetibili e sensibili. La scala più comunemente utilizzata è denominata *Clinical Institute of Withdrawal Assessment for Alcohol Scale (CIWA-Ar)* [18]. Questa scala è utilizzata per determinare la severità della SAA. La scala CIWA-Ar esamina 10 parametri: nausea e vomito, agitazione, ansia, disturbi uditivi, disturbi visivi, alterazione del sensorio, mal di testa, sudorazione delle estremità, disturbi tattili e tremori. La scala può essere somministrata al letto del paziente in circa 5 minuti; importante è somministrare frequentemente la scala per intraprendere, quando necessario, il trattamento farmacologico. Il CIWA-Ar permette di identificare tre categorie di SAA:

-SAA *lieve (CIWA-Ar <8 punti)*: il paziente non necessita di terapia farmacologica, ma di monitoraggio dei sintomi astinenziali per almeno 24 ore durante le quali il punteggio della scala CIWA-Ar, somministrata ogni 8 ore, non dovrà superare i 10 punti;

-SAA *di intensità moderata (CIWA-Ar 8-15 punti)*: il trattamento farmacologico con idonea terapia farmacologica anti-astinenziale è appropriato ed il CIWA-Ar andrebbe somministrato ogni ora per valutare l'efficacia del trattamento;

-SAA *di intensità grave (CIWA-Ar >15 punti)*: il trattamento farmacologico con idonea terapia farmacologica anti-astinenziale è fortemente suggerito in quanto è una condizione predittiva di sviluppo di convulsioni e DTs e la scala andrebbe somministrata ogni ora per valutare l'efficacia del trattamento [4,12].

Inoltre, alcuni *fattori di rischio risultano essere responsabili dell'insorgenza di SAA di grado severo o del DTs* [4,12,15] e, pertanto, se presenti, vanno tenuti in seria considerazione al fine di intraprendere il più precocemente possibile il trattamento farmacologico. Questi fattori, sono rappresentati da: precedenti episodi di SAA (disintossicazione, riabilitazione, convulsioni, DTs); concomitante utilizzo di farmaci sedativi del SNC come benzodiazepine (BDZs) e barbiturici; concomitante utilizzo di sostanze illecite; elevati livelli di alcolemia (>200 mg/dl); iperattività autonoma (pressione arteriosa sistolica >150 mmHg, temperatura corporea >38 C°); soggetti anziani; patologie concomitanti (infezioni, epatopatia, infezioni del SNC, squilibri elettrolitici, ipoglicemia); traumi e recenti interventi chirurgici ed ortopedici; DUA di grado severo; incremento significativo delle AST; recente episodio di IAA; sesso maschile.

Le *BDZs* rappresentano il "*gold standard*" per il trattamento farmacologico della SAA in quanto hanno dimostrato un'efficacia simile ai neurolettici, clonidina, beta-bloccanti ed anti-convulsivanti nella risoluzione dei sintomi astinenziali. Inoltre, le *BZDs* rappresentano l'unica classe di farmaci di

sicura efficacia nel prevenire lo sviluppo delle complicanze della SAA con una riduzione dell'incidenza di convulsioni (84%), del DTs e dell'associato rischio di mortalità [4,9,11]. Nessuno studio ha mostrato una chiara superiorità di una benzodiazepina rispetto ad un'altra nel trattamento della SAA. L'efficacia delle BDZs nel trattamento della SAA sembra essere mediata dalla stimolazione dei recettori GABA_A con proprietà, quindi, alcol-mimetiche. L'effetto clinico delle BDZs è legato al farmaco *di per sé* ed ai suoi metaboliti prodotti dall'ossidazione epatica successivamente resi inattivi ed eliminati. Il *diazepam* rappresenta la BDZ di prima scelta nel trattamento della SAA. Infatti, le evidenze scientifiche più rilevanti sull'efficacia delle BDZs sono state riscontrate per quelle a lunga emivita come il *clordiazepossido* ed il *diazepam* per la modesta sintomatologia astinenziale che inducono nel soggetto a cui vengono somministrate. Tuttavia, in considerazione dell'aumentato rischio di eccessiva sedazione, disturbi della memoria e del movimento e depressione respiratoria, va posta particolare attenzione all'utilizzo delle BDZs a lunga emivita nei pazienti anziani ed in quelli con insufficienza epatica, preferendo, in questi casi, l'utilizzo di BDZs a breve emivita come l'*oxazepam* (15 mg, 1 o 2 volte al giorno e, se necessario, aumentare con cautela fino a 15 mg in 3 o 4 somministrazioni giornalieri) ed il *lorazepam* (1-2 mg, 1 o 2 volte al giorno e, successivamente, adattare il dosaggio in base alla tollerabilità ed alla risposta del paziente) anche per il fatto che queste molecole non vengono sottoposte a meccanismo ossidativo epatico con successiva formazione di metaboliti attivi [13,15,19].

Qualora, le BDZs non assicurino la completa risoluzione della SAA, possono essere utilizzati altre categorie di farmaci come gli *alfa-2-agonisti*, i *beta-bloccanti*, i *neurolettici* e gli *anti-convulsivanti* che vanno somministrati *solo in associazione alle BDZs* quando queste ultime non sono sufficienti a controllare la SAA, in particolare, i sintomi di ipereccitabilità autonoma come l'ipertensione arteriosa e la tachicardia, quelli da iperattività dopaminergica come le allucinazioni uditive e visive e le convulsioni [4,12].

Due modalità di trattamento farmacologico della SAA vengono, comunemente, utilizzate e sono quella al bisogno o all'insorgenza del sintomo e quella con schema predefinito.

Nella *modalità con schema predefinito*, la BDZs deve essere somministrata ad intervalli regolari indipendentemente dai sintomi del paziente riducendo la dose del 25% ogni giorno a partire dalla 4° fino alla 7° giorno di trattamento, giorno della sospensione [10,11]. Dosi aggiuntive possono essere somministrate se i sintomi non sono adeguatamente controllati. Questo approccio è molto efficace ed è preferibile il suo utilizzo nei pazienti a rischio di sviluppo di SAA di grado severo oppure in quei pazienti con storia di convulsioni e DTs. Tuttavia, i pazienti vanno strettamente monitorati per il rischio di insorgenza di eccessiva sedazione o di depressione respiratoria.

La *modalità al bisogno o all'insorgenza del sintomo*, è fondata sulla somministrazione delle BDZs se il punteggio CIWA-Ar è superiore a 8-10 punti; la severità dei sintomi viene misurata ogni ora e

la dose delle BDZs viene adeguata in base alla severità dei sintomi e può essere ripetuta ogni ora finché il punteggio del CIWA-Ar risulta <8.

Anche se gli studi pubblicati in letteratura non hanno dimostrato differenze significative tra le due modalità di approccio al trattamento della SAA, la modalità al bisogno ha dimostrato di ridurre il consumo totale di BDZs e la durata del trattamento nei confronti della modalità con schema predefinito nei pazienti a basso rischio di SAA di grado severo. Dal punto di vista pratico, in un paziente in regime di ricovero dove è possibile uno stretto monitoraggio delle condizioni cliniche, lo schema al bisogno potrebbe essere preferibile al fine di ottenere l'effetto clinico con la minima somministrazione di BDZs.

Esiste una ulteriore modalità di trattamento da adottare, però, solo in pazienti ricoverati e se abbiamo a disposizione una unità di terapia intensiva. Trattasi della *strategia di trattamento con la dose di carico*. Questa modalità richiede la somministrazione di dosi moderate di una BDZs a lunga emivita (es.: diazepam 10-20 mg o clordiazepossido 100 mg ogni 1-2 h) al fine di indurre sedazione; le dosi del farmaco si auto-riducono attraverso il metabolismo stesso. Il rischio di tossicità è alto durante le fasi iniziali del trattamento ed i pazienti richiedono uno stretto monitoraggio; tuttavia, questo approccio sembra essere la modalità più veloce di trattamento e quella capace di ridurre il rischio di SAA di grado severo promuovendone la sua risoluzione [20].

Infine, la condizione di DTs richiede un trattamento farmacologico con somministrazioni elevate, ripetute e ravvicinate nel tempo allo scopo di indurre nel paziente uno stato di "dormi-veglia" [4,12] utilizzando diazepam o lorazepam secondo i seguenti schemi:

a) *diazepam (I modalità)*: 10-20 mg e.v. o per os ogni 1-4 ore, se necessario; *diazepam (II modalità)*: 5 mg e.v. (2.5 mg/min), poi, se necessario, ripetere la dose 10 minuti più tardi e se, ulteriormente necessario, somministrare 10 mg e.v. ogni 10 minuti (massimo 50 mg) fino al controllo della sintomatologia e, al persistere di essa, continuando con la somministrazione di 5-20 mg ogni ora;

b) *lorazepam (I modalità)*: 8 mg e.v., i.m. o per os ogni 15 minuti se necessario e, se raggiunti i 16 mg senza regressione del DTs, somministrare 8 mg in bolo e.v.; *lorazepam (II modalità)*: somministrare da 1 a 4 mg e.v. ogni 5-15 minuti fino al controllo della sintomatologia.

In alternativa alle BDZs, alcuni studi hanno sperimentato l'impiego di altre molecole come il sodio ossibato, il baclofene, alcuni anticonvulsivanti, alcuni anestetici, il clometiazolo e la tiapride.

I farmaci *GABA_B-ergici* come il *baclofene* ed il *sodio ossibato* sono stati sperimentati per il trattamento della SAA. Il baclofene non presenta indicazione alla prescrizione per il trattamento della SAA è, quindi, fuori tabellario, mentre il sodio ossibato è approvato in Italia ed in Austria per il trattamento della SAA.

Il *baclofene* è una molecola che presenta una azione sul sistema GABA_B ed ha l'indicazione per il controllo della spasticità [21]. Il baclofene è capace di ridurre i SAA. Infatti, uno studio randomizzato in singolo cieco che comparava il baclofene (10 mg t.i.d. per 10 giorni) verso il diazepam (0.5-0.75 mg/kg/die per 6 giorni, poi ridotto del 25 % al giorno dal 7 al 10 giorno) per il trattamento della SAA, non ha evidenziato differenze tra le due molecole nella riduzione del punteggio del CIWA-Ar e, quindi, nella soppressione dei sintomi astinenziali [22]. Il baclofene è maneggevole e ben tollerato e non presenta rischio di abuso. Sebbene i dati siano incoraggianti, ulteriori conferme cliniche saranno necessarie per stabilire il ruolo del baclofene nel trattamento della SAA. Inoltre, il baclofene ha dimostrato di essere efficace nella prevenzione della ricaduta [23,24] suggerendo un suo ruolo non solo nella SAA, ma anche nel mantenimento dell'astinenza a lungo termine. Lo scarso metabolismo epatico rende questa molecola [25] potenzialmente sicura nei pazienti con epatopatia cronica [26,27].

Il *sodio ossibato* (SO) chiamato anche acido gamma-idrossibutirrico, è un acido grasso a catena corta presente fisiologicamente nel SNC, in particolare nel talamo, nell'ipotalamo e nei gangli della base. Il SO è strutturalmente simile al neurotrasmettitore GABA e si lega al recettore GABA_B [28-31]. Per il suo effetto alcol-mimetico nel SNC [32], è stato sperimentato in ambito pre-clinico e clinico per il trattamento della SAA con risultati soddisfacenti [30,33]. Una meta-analisi Cochrane ha mostrato che il SO al dosaggio di 50 mg/kg al giorno suddiviso in 3-6 somministrazioni giornaliere è più efficace rispetto al placebo e presenta una efficacia comparabile a quella delle BDZs (diazepam) e del clometiazolo nella riduzione dei sintomi da astinenza da alcol [29]. In particolare, possiede una maggiore velocità d'azione rispetto al diazepam nel sopprimere alcuni dei sintomi della SAA quali ansia, agitazione e depressione [34]. Recentemente lo studio di fase IV, multicentrico, randomizzato, controllato, in doppio cieco, con gruppi paralleli (GATE 1) ha mostrato come l'efficacia del SO sia comparabile a quella dell'oxazepam nel trattamento della SAA [35]. Per la sua breve emivita (circa 1/2 ora), la somministrazione del SO può avvenire anche ogni 4 ore. Inoltre, l'efficacia e la sicurezza dell'utilizzo a lungo termine del SO per il trattamento dei DUA (29-31,33) ha reso questa molecola utile non solo nel trattamento della SAA, ma anche nella prevenzione della ricaduta e, quindi, nell'utilizzo a medio e lungo termine. L'abuso del farmaco è un fenomeno limitato (circa 10% dei casi trattati) [36] se utilizzato ai dosaggi terapeutici per il trattamento dei DUA.

Tra gli *anti-convulsivanti*, l'*acido valproico* la *carbamazepina*, il *gabapentin*, il *levetiracetam*, il *pregabalin* ed il *topiramato* sono le molecole sperimentate per il trattamento della SAA.

L'*acido valproico* al dosaggio di 400-500 mg t.i.d. è capace di migliorare la SAA [37,38] con una riduzione dell'incidenza di convulsioni proteggendo, quindi, il paziente dalla SAA di grado severo (effetto *anti-kindling*). Per questo, l'acido valproico sembra essere un farmaco promettente per la gestione ambulatoriale dei pazienti con SAA di grado lieve-moderato [39]. Il possibile incremento

delle transaminasi limita il suo utilizzo nei pazienti con insufficienza epatica. La *carbamazepina* è un anticonvulsivante tricyclico che presenta un effetto GABA-ergico e di blocco dei recettori NMDA (40). Ha dimostrato la sua efficacia nel sopprimere la SAA, almeno nelle forme leggere e moderate, producendo un effetto superiore al placebo e non inferiore alla BDZs [40,41]. Lo schema proposto di trattamento è di 600-800 mg/die il 1° giorno, per poi ridurre il dosaggio nei 5 giorni successivi fino a 200 mg al giorno [42]. Il *gabapentin* è una molecola strutturalmente simile al GABA ed il suo effetto sembra sia legato all'incremento della sintesi cerebrale del GABA [43]. Al momento, i dati sull'efficacia del gabapentin nel trattamento della SAA sono controversi. Studi preliminari hanno mostrato l'efficacia del gabapentin (400 mg t.i.d. per 3 giorni, poi ridotti a 400 b.i.d. per 1 giorno e, poi, a 400 mg per 1 giorno) nel trattamento della SAA [44,45]. In uno studio retrospettivo su pazienti ricoverati ed ambulatoriali, il gabapentin sembra efficace nel trattamento della SAA di grado lieve-moderato, mentre è risultato meno efficace nella SAA di grado severo [46] ed in uno studio clinico controllato in doppio cieco, il gabapentin non è risultato più efficace del placebo nel trattamento della SAA [47]. Ulteriori studi saranno necessari per confermare la sua efficacia. Il *levetiracetam* (LEV) non presenta una affinità per i recettori GABA e del glutammato, infatti, il suo meccanismo di azione nel trattamento della SAA è ancora sconosciuto. Sembra che l'azione sia correlata alla regolazione dei canali del calcio; quindi, potrebbe ridurre l'eccessiva eccitazione neuronale svolgendo anche un ruolo neuro-protettivo. Per la sua tollerabilità e ridotta interazione con altri farmaci, il levetiracetam sembra un farmaco promettente per il trattamento della SAA. I pochi dati disponibili hanno mostrato che questa molecola è capace di risolvere rapidamente ed in maniera stabile i sintomi da astinenza da alcol. La sua utilità nel trattamento della SAA, tuttavia, va studiata ulteriormente [13]. Per il *pregabalin* non è ancora ben chiaro il suo meccanismo di azione. Sebbene, sia strutturalmente simile al GABA non interagisce direttamente con i recettori GABA_A o GABA_B, mentre sembra interagire con i canali del calcio inibendone il flusso intracellulare e riducendo, conseguentemente, il rilascio di glutammato e la funzione eccitatoria che ne consegue [19]. Presenta proprietà anti-convulsivanti ed ansiolitiche e, dopo risultati pre-clinici incoraggianti, questa molecola è stata sperimentata in uno studio multicentrico, randomizzato in singolo cieco con risultati positivi; infatti, una dose di 450 mg al giorno di pregabalin è risultata di pari efficacia al lorazepam ed alla tiapride nel sopprimere i sintomi da astinenza da alcol [48]. Il *topiramato* è un anti-convulsivante che induce un incremento dell'attività inibitoria GABA_A, antagonizza i recettori del glutammato ed inibisce i canali del calcio: tutti questi effetti sono alla base dell'abilità di questa molecola nel ridurre l'iperattività riscontrata nella SAA [49]. Due studi in aperto hanno mostrato l'efficacia del topiramato (50 mg in monosomministrazione o b.i.d.) nel ridurre il rischio di convulsioni ed i sintomi da astinenza da alcol [50]. L'abilità del topiramato nell'agire su diversi sistemi recettoriali rappresenta la chiave del suo successo nel trattamento della SAA [51].

In conclusione, una revisione Cochrane che comprende l'analisi di 56 studi per un totale di 4076 soggetti non ha mostrato una evidenza scientifica sufficiente in favore degli anti-epilettici per il trattamento della SAA [52]. L'indicazione attuale all'utilizzo degli anti-convulsivanti è, quindi, quella di associare questa categoria di farmaci alla BDZs nel momento in cui queste ultime non sono in grado di controllare le complicità convulsione in corso di SAA.

Tra gli *anestetici*, i *barbiturici* ed il *propofolo* hanno, inoltre, mostrato efficacia nel trattamento della SAA. I *barbiturici* (es: fenobarbitale) sono molecole che incrementano l'effetto del sistema GABA agendo in maniera sinergica con la BDZs proprio per un differente meccanismo recettoriale. Possono essere utilizzate sia per via orale che per via endovenosa. Sfortunatamente, i barbiturici hanno un basso indice terapeutico con una lunga emivita che le rendono difficilmente maneggevoli; aumentano il rischio di insufficienza respiratoria e di coma e, quindi, l'intubazione e la ventilazione meccanica del paziente sono necessarie. Per il fatto che non esistono antidoti per i barbiturici, sono usati raramente nel trattamento della SAA [13]. Il *propofolo* incrementa l'effetto inibitorio del recettore GABA_A e riduce i circuiti eccitatori del sistema NMDA. Proprio per le sue importanti proprietà lipofile presenta una rapida azione e per la sua breve emivita è facile regolarne l'incremento del dosaggio senza rischio di accumulo; essendo un anestetico, spesso, richiede che il paziente venga intubato e sottoposto a ventilazione meccanica. Il suo uso è, quindi, limitato a pochi casi e, comunque, a casi refrattari al trattamento convenzionale con BDZ [4,53], solo in ambito ospedaliero o nelle unità di terapia intensiva.

Inoltre, il *clometiazolo* presenta un meccanismo di azione caratterizzato da un potenziamento dell'attività del sistema GABA con una azione specifica sui recettori GABA_A. È un farmaco sedativo ed ipnotico largamente utilizzato per il trattamento della SAA in Germania ed Austria. Il clometiazolo inibisce anche l'attività dell'enzima alcol-deidrogenasi responsabile della trasformazione dell'alcol in acetaldeide inducendo un rallentamento del metabolismo etanolo e, conseguentemente, un rallentamento dell'insorgenza di una SAA. In uno studio in doppio cieco e con due diverse formulazioni (comprese e soluzione orale), questa molecola al dosaggio di 1 g al giorno ha mostrato una efficacia simile al sodio ossibato nel miglioramento della SAA [54] e, in un ulteriore studio condotto su una popolazione di pazienti ospedalizzati sottoposti a trattamento di disintossicazione da bevande alcoliche, il clometiazolo ha mostrato una riduzione del rischio di dimissione prematura rispetto alla carbamazepina [55]. Come le BDZs, può indurre una depressione respiratoria aumentando il rischio di polmoniti per l'accumulo bronchiale di muco ed induce dipendenza così che la sua somministrazione non deve superare i 10 giorni di trattamento [56]. Infine, il clometiazolo viene metabolizzato dall'isoenzima CYP2E1 che entra a far parte del metabolismo dell'alcol etilico; pertanto, la somministrazione combinata con l'alcol deve essere evitata per il rischio di interazione metabolica e, quindi, di accumulo del farmaco.

In conclusione, la *tiapride* (antagonista dei recettori D2 e D3 della dopamina) è stata approvata per il trattamento della SAA al dosaggio di 400-1200 mg/die (dosaggio massimo 1800 mg/die). La *tiapride* è efficace nel ridurre sintomi neurovegetativi della SAA (tremori ed iper-sudorazione); non induce depressione respiratoria, riduzione della vigilanza a dipendenza e sembra, quindi, efficace nel trattamento delle forme moderate di SAA. Uno studio ha dimostrato che 800 mg/die di *tiapride* erano in grado di ridurre i sintomi da astinenza da alcol con una efficacia simile al lorazepam [4].

La Sindrome Da Astinenza Protratta

La Sindrome da Astinenza Protratta (SAP) è definita come la presenza di segni e sintomi sostanza-specifici persistenti tipici della sindrome astinenziale acuta. I sintomi della SAP includono ansia, ostilità, irritabilità, depressione, instabilità del tono dell'umore, astenia, insonnia, difficoltà di concentrazione, riduzione della libido, sensazione di fastidio fisico o dolore non imputabile ad altre cause. Tuttavia, non vi è ancora consenso sulla terminologia e sulla definizione della SAP. In letteratura sono descritti casi clinici aneddotici che riportano segni e sintomi di SAP anche dopo 2 anni dall'interruzione del consumo di alcol. In particolare, una revisione di sette studi, che utilizzavano registrazioni polisomnografiche dell'attività cerebrale durante il sonno, hanno evidenziato che alcune anomalie possono persistere da 1 a 3 anni dopo l'interruzione del consumo di alcol [57-62]; queste alterazioni non fisiologiche includono difficoltà nell'addormentamento, riduzione delle ore di sonno per notte ed apnee notturne. Inoltre, è noto che gli adattamenti cerebrali generati nelle settimane successive alla sospensione completa dell'uso cronico di alcol, possono determinare sintomi clinici della sfera affettiva e comportamentale che persistono per settimane o mesi dopo il superamento della fase acuta di astinenza [63-67]. Infatti, l'uso ripetuto di una sostanza (ad esempio, l'alcol) se da un lato determina un aumento della responsività cerebrale all'effetto della sostanza stessa, dall'altro induce una minore responsività alle comuni attività piacevoli come mangiare, dormire, ascoltare musica ecc. Questa condizione di ridotta capacità di gratificazione è denominata anedonia ed è un tipico sintomo della SAP. A questo proposito, Pozzi e coll., valutando pazienti che hanno mantenuto l'astensione da alcol, oppioidi e/o altre sostanze stupefacenti per un certo periodo di tempo e che non presentavano una comorbidità psichiatrica, hanno evidenziato che l'anedonia sembra essere un sintomo di SAP indipendentemente da altre variabili cliniche o psico-sociali [68]. A conferma di questo, Martinotti e coll. hanno rilevato la persistenza di alcuni segni e sintomi, inclusa l'anedonia, al termine di uno studio di 1 anno su pazienti affetti da DUA in remissione [69]. Inoltre, il perdurare della disfunzione cerebrale indotta dall'uso cronico di alcol predispone allo sviluppo di ansia, ritenuto uno dei sintomi responsabili di ricaduta, può essere considerato sintomo di SAP [70-72]. Infine, anche il *craving* che per parecchi anni è stato considerato parte dello spettro sintomatologico della SAA, negli ultimi anni è stato classificato come una condizione comportamentale indipendente [73] e, di

conseguenza, la sua possibile correlazione con la SAP è stata progressivamente abbandonata. Alla luce di queste considerazioni è doveroso chiedersi se l'approccio attuale al trattamento farmacologico dei DUA sia corretto o se il momento di inizio e la durata della terapia non debbano essere rivisti. Al momento non vi sono dati sufficienti per rispondere con certezza a questa domanda, ma la nostra opinione è che sia necessario un ripensamento di tale approccio ed una conseguente rivisitazione delle indicazioni farmacologiche. Le benzodiazepine (BDZs) rimangono il *gold standard* per il trattamento farmacologico della SAA [4,9,11] e l'efficacia delle BDZs nel trattamento della SAA sembra legato all'effetto agonista sui recettori GABA_A che ne conferiscono la proprietà alcol-mimetica. Una volta superata la SAA, il principale obiettivo del trattamento è il mantenimento dell'astensione da alcol, ma le BDZs non presentano l'indicazione ad essere utilizzate per la terapia a medio e lungo termine in quanto inducono tolleranza e dipendenza; di conseguenza, è necessario identificare farmaci differenti per il trattamento dei sintomi della SAP. Considerando che i sintomi della SAP sono conseguenti ai neuro-adattamenti dei sistemi GABA e NMDA causati dal consumo cronico di alcol, è evidente che naltrexone e nalmefene con la loro azione antagonista oppioidergica ed il disulfiram con la sua azione avversivante inibente dell'enzima aldeide deidrogenasi, non sono da considerare farmaci utili per il controllo dei sintomi della SAP. Nonostante questo, vengono, usualmente, prescritti a conclusione del trattamento della fase acuta dell'astinenza, mentre un trattamento farmacologico più specifico in grado di contrastare i sintomi di SAP potrebbe essere una scelta più opportuna per questa fase [74] e, potrebbe risultare più utile nel prevenire il rischio di ricaduta che, nei primi 3-6 mesi di astensione da alcol, rimane ancora elevato. In questo senso, i farmaci che agiscono rispettivamente sui sistemi neuro-trasmittoriali GABA e NMDA, potrebbero essere utilizzati precocemente ed in combinazione per riequilibrare contemporaneamente la stimolazione del sistema recettoriale che fa capo all'NMDA e la riduzione dell'attività del sistema GABA. In particolare, in assenza di controindicazioni, un approccio farmacologico con antagonisti del sistema NMDA (es: acamprosato) in associazione ad agonisti del sistema GABA (es: gabapentin o SO) potrebbero essere iniziati già durante la SAA e nella astinenza precoce e, successivamente, proseguiti per le settimane o i mesi seguenti. Un esempio di questa modalità di approccio viene fornito dallo studio di Manson e coll., nel quale l'uso del gabapentin ha determinato un notevole miglioramento di sintomi quali insonnia, disforia e *craving* considerati i più frequenti sintomi della SAP [75,76]. Uno studio recente ha inoltre dimostrato l'efficacia maggiore del gabapentin al dosaggio di 1200 mg/die nei soggetti che avevano presentato una sintomatologia da astinenza da alcol più grave rispetto a coloro con sintomi astinenziali lievi-moderati, questo a dimostrare il possibile effetto anti-astinenziale del farmaco anche nel periodo successivo alla scomparsa della sintomatologia astinenziale acuta [77]. A tale riguardo, quindi, va fatta una ulteriore considerazione. Le ultime indicazioni dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) [78] hanno limitato l'utilizzo del sodio ossibato per il trattamento della fase acuta della SAA. Tuttavia, molti dei sintomi della fase acuta della SAA

possono perdurare per diversi mesi od anni; pertanto, il SO, così come altre molecole con effetto GABA-ergico (es: gabapentin, baclofene) troverebbero una loro ragione in più di utilizzo nei primi 3-6 mesi, non solo, quindi, per la riduzione del numero di ricadute e per il mantenimento della completa astinenza da alcol, ma anche per il trattamento dei sintomi della SAP. Tali sintomi, infatti, nelle prime settimane e mesi di trattamento dei DUA, sono spesso ritenuti responsabili di ricaduta. Inoltre, a conferma di questo, una ulteriore considerazione andrebbe fatta. Le indicazioni di utilizzo del trattamento con acamprosato, molecola antagonista del sistema eccitatorio del SNC, sono di intraprendere il trattamento subito durante le prime fasi di SAA e proseguito nei mesi successivi; questa molecola garantisce una neuro-modulazione della *up-regulation* del sistema eccitatorio indotta dall'assunzione cronica di alcol [79]. Quindi, l'associazione tra molecole GABA-ergiche (come il SO) ed antagoniste del sistema eccitatorio (come acamprosato) potrebbe essere considerata come nuova ipotesi farmacologica da utilizzare sin dalla prime fasi del trattamento della SAA. I dati preliminari [74] evidenziano che il trattamento con tale associazione farmacologica (SO ed acamprosato) già nella fase iniziale della SAA e proseguita nei mesi successivi, presenta un buon profilo di tollerabilità. D'altra parte, un approccio con farmaci antagonisti del sistema oppioidergico (naltrexone e nalmefene) ed aversivanti (disulfiram) che non posseggono una azione agonista GABA-ergica od antagonista del sistema eccitatorio, non trovano un razionale di utilizzo se il primo intento è la rimodulazione di tali sistemi. Queste molecole andrebbero utilizzate in una seconda fase (ad esempio dopo 3-6 mesi dal superamento della sindrome da astinenza acuta) nei pazienti resistenti e che non rispondono al trattamento, quando i sintomi della SAP siano ormai risolti o, comunque, ridotti. Infine, è d'obbligo eseguire una valutazione specialistica sulla eventuale presenza di una comorbidità psichiatrica per verificare se i sintomi che si manifestano nei primi mesi di astinenza da alcol siano da attribuire alla SAP oppure ad una patologia psichiatrica latente che emerge nel periodo di astensione dall'uso di bevande alcoliche. Saranno necessari studi di misurazione e monitoraggio della SAP attraverso strumenti "ad hoc" e studi clinici controllati per testare l'efficacia farmacologica delle molecole utilizzate per il trattamento dei DUA attraverso una rimodulazione della loro tempistica d'uso.

Trattamento Farmacologico Del Mantenimento Dell'astinenza Da Alcol

La terapia farmacologica della dipendenza da alcol si avvale oltre che di numerosi farmaci aspecifici, come le vitamine del gruppo B e PP, l'acido folico, i sali minerali, gli psicofarmaci (ansiolitici, antidepressivi, neurolettici), anche di farmaci specifici. Alcuni di essi sono approvati DALLA Food and Drug Administration (FDA) e da agenzie locali per tale scopo già da diversi anni, mentre altri necessitano di ulteriori conferme cliniche [80-82].

Farmaci Approvati

Disulfiram

Le fasi iniziali del metabolismo dell'etanolo sono la sua conversione ad acetaldeide ad opera dell'enzima alcol-deidrogenasi e di questa ad acetato per effetto dell'enzima aldeide-deidrogenasi (ALDH). Questi passaggi metabolici avvengono molto rapidamente e non si determina accumulo di acetaldeide. Il disulfiram (DF), farmaco approvato dall'FDA, inibisce l'azione dell'ALDH in modo irreversibile, causando un accumulo di acetaldeide capace di determinare un corteo sintomatologico chiamato "sindrome da acetaldeide". Le manifestazioni cliniche da accumulo di acetaldeide compaiono 5-15 minuti dopo l'assunzione di alcol e possono durare da 30 minuti fino ad alcune ore; tali sintomi possono, talvolta, rendere necessaria l'ospedalizzazione del paziente. La consapevolezza del rischio di comparsa dei sintomi da accumulo di acetaldeide funge da deterrente per l'assunzione di alcol. Sebbene il DF sia utilizzato da diversi anni per il trattamento della dipendenza da bevande alcoliche, gli studi clinici controllati non ne hanno confermato l'efficacia nell'indurre e mantenere l'astinenza e nel ritardare l'assunzione del "primo bicchiere". Il DF sembra, invece, efficace nel ridurre il consumo di alcol [81]. Inoltre, il DF si è dimostrato efficace nei soggetti dipendenti da cocaina. Infatti, il meccanismo che sta alla base sembra essere legato all'azione del DF di inibizione della dopamina-beta-idrossilasi enzima deputato alla conversione della dopamina a norepinefrina con conseguente incremento della concentrazione di dopamina nel cervello e riduzione del consumo di cocaina. Questo meccanismo potrebbe essere, potenzialmente, utile nel ridurre il consumo di alcol con un effetto gratificante e, quindi, di riduzione del craving. l'alcol; tuttavia, saranno necessari studi clinici controllati per dimostrare tale ipotesi.

Inoltre, occorre ricordare che il DF inibisce il metabolismo di molti farmaci, quali anticoagulanti, fenitoina e isoniazide, accentuandone attività e tossicità [83]. Il suo utilizzo è controindicato in presenza di epatopatia severa e cardiopatia ischemica. Il DF può causare epatite; pertanto, è bene predisporre controlli degli enzimi di epato-citonecrosi almeno ogni 3 mesi. Infine, un trattamento per un periodo superiore ai 6 mesi può causare neuropatie periferiche. La terapia con DF può essere iniziata solo se il soggetto risulta astinente da alcol da almeno 12 ore, con un dosaggio di 800-1200 mg/die per i primi 3-4 gg., continuando, poi, con 400 mg/die fino alla 7° giornata compresa; in seguito, ridurre il dosaggio a 200 mg/die mantenendolo per non più di 5-6 mesi (tabella 3). Il trattamento è ripetibile dopo un periodo di sospensione di 30-40 giorni. Al fine di garantire la corretta somministrazione del DF, è indispensabile la presenza di un membro della famiglia che controlli l'assunzione del farmaco. Inoltre, un recente studio clinico ha dimostrato che l'effettuazione del così detto *drink-test* prima di intraprendere il trattamento con DF non è necessaria in quanto non induce un miglioramento dell'efficacia del farmaco rispetto ai soggetti non sottoposti a questa esperienza negativa [81,82].

Sodio Ossibato

Il SO, come già precedentemente detto, è un metabolita del GABA, dotato di funzioni di neurotrasmettitore e di neuro-modulatore. È approvato in Italia ed in Austria per il trattamento della SAA da diversi anni e, recentemente, l'AIFA ne ha raccomandato l'utilizzo solo nella prime fasi di disassuefazione dall'uso di alcol. Gli effetti del SO sarebbero determinati dalla sua azione GABA_B-ergica; il SO è anche in grado di interferire con l'attività cerebrale di dopamina, serotonina, acetilcolina e degli oppioidi, producendo effetti "alcol-mimetici" riducendo il *craving* per l'alcol con un meccanismo positivo di ricompensa (*reward*). Diversi studi hanno dimostrato che il 30-60% dei pazienti trattati con il SO mantiene la completa astinenza dopo 3-6 mesi di trattamento [29-31,33]. Un recente studio Cochrane ha mostrato che, nonostante il modesto numero di pazienti analizzati negli studi clinici condotti fin ad ora, il SO sembra presentare un miglior effetto nel mantenimento dell'astinenza da alcol rispetto al naltrexone (NTX) ed al DF nel medio e lungo termine (3-12 mesi) [29]. Questi dati vanno, inoltre, considerati alla luce dei rischi connessi allo sviluppo di *craving* ed episodi di abuso per il SO suggerendo lo stretto monitoraggio clinico durante la somministrazione di questa molecola, in particolare in alcolisti con poli-dipendenza da cocaina ed oppiacei e comorbilità psichiatrica con disturbo *borderline* di personalità [29-31,33,81]. Tuttavia, le comuni dosi terapeutiche del SO non creano dipendenza e, conseguentemente, il paziente non manifesta sintomi d'astinenza all'interruzione del trattamento. Inoltre, come sottolineato da due autorevoli autori anglosassoni, in una condizione clinica come i DUA dove le attuali terapie farmacologiche risultano efficaci solo in una piccola quota di pazienti e dove è documentata un'alta morbilità e mortalità, probabilmente, l'utilizzo di molecole sostitutive può considerarsi una opportunità terapeutica vantaggiosa [84]. Infine, recentemente è stata evidenziata la sua maggiore efficacia nei forti consumatori di alcol [85]

Circa il 30% dei pazienti trattati con il SO ne sperimenta gli effetti collaterali, rappresentati da vertigini, sedazione ed astenia. Tali manifestazioni non richiedono, in genere, la sospensione del trattamento, in quanto la vertigine scompare spontaneamente già dopo le prime somministrazioni, mentre sedazione ed astenia scompaiono in 2-3 settimane. Le dosi consigliate e la durata del trattamento con il SO sono le seguenti: 50 mg/kg/die per os suddivisi in 3-6 somministrazioni per 3-12 mesi.

Acamprosato

L'acamprosato (ACM), farmaco approvato dall'FDA, presenta una attività antagonista sul recettore N-metil-D-aspartato del glutammato con conseguente normalizzazione dell'ipertono glutammatergico e successiva riduzione dell'eccessiva entrata di ioni calcio intra-cellulari (effetto di neuro-protezione). Questo meccanismo, migliorando il disturbo disforico spesso presente negli alcolisti cronici, provoca, in maniera indiretta, una riduzione del *craving* per l'alcol con una

conseguente riduzione del consumo dello stesso [81,82]. Infatti, studi clinici controllati hanno evidenziato l'efficacia dell'ACM sia nell'attenuare il *craving* per l'alcol che nel mantenere l'astinenza da bevande alcoliche nei pazienti trattati. Una metanalisi di 17 studi clinici controllati che includevano 4087 soggetti, ha confermato che l'ACM è superiore al placebo nel mantenimento dell'astinenza a 6 mesi (36.1% vs. 23.4%; $p < 0.001$). In un recente studio Cochrane l'ACM ha evidenziato una maggiore efficacia rispetto al placebo nella riduzione del consumo di alcol. Un recente studio meta-analitico, oltre a confermare l'efficacia della molecola nella riduzione del consumo di alcol rispetto al placebo, ha mostrato la stessa efficacia in entrambi i sessi.

L'ACM viene eliminato mediante escrezione renale ed il suo utilizzo è, pertanto, sconsigliato in pazienti affetti da insufficienza renale. I principali effetti collaterali riportati sono diarrea, cefalea e vertigini. Le dosi consigliate e la durata del trattamento sono di 1,3 g/die (pazienti con peso <60 kg) per os suddivisi in 2 somministrazioni giornaliere e 2 gr/die (pazienti con peso >60 kg) per os suddivisi in 3 somministrazioni giornaliere, per un periodo di 1 anno.

Naltrexone

Il naltrexone (NTX), farmaco approvato dall'FDA, presenta una azione antagonista sui recettori μ del sistema degli oppioidi e ne riduce il rinforzo positivo, cioè gli effetti piacevoli ed il *craving* per l'alcol (*anti-reward*). L'effetto è prodotto dalla riduzione del rilascio di dopamina nel *nucleus accumbens* localizzato nell'area del tegmento ventrale del sistema limbico. Pazienti alcolisti che continuano a bere durante trattamento con NTX riferiscono di essere meno propensi ad assumere grandi quantità di alcol. Il NTX riduce il *craving* per l'alcol non solo nei pazienti alcolisti, ma anche nei bevitori sociali. Numerosi studi controllati in doppio cieco verso placebo ne hanno dimostrato l'efficacia, soprattutto se il farmaco viene associato a trattamenti psico-sociali. Infatti, il trattamento a medio termine con NTX riduce del 36% le ricadute e del 13% la probabilità di riprendere ad assumere bevande alcoliche [81,82].

Inoltre, una recente revisione sistematica ha evidenziato che sia il NTX che l'ACM riducono il rischio di ricaduta e, quando confrontati, presentano entrambi la medesima efficacia nel controllo del consumo di alcol. Quindi, altri fattori, quali le dosi di tali farmaci ed i loro potenziali effetti collaterali e la disponibilità di uno o dell'altro trattamento, devono guidare la decisione clinica ad utilizzare uno o l'altro farmaco [86].

I più comuni effetti collaterali sono cefalea, nausea, dispepsia, anoressia, ansia e sedazione. Dosi giornaliere di 300 mg di NTX possono provocare epato-tossicità (epatite) che, invece, si riscontra raramente alle dosi usuali di 50-100 mg/die. L'utilizzo di 380 mg in mono-somministrazione i.m. ogni 30 gg garantisce una maggiore aderenza del paziente al trattamento.

Baclofene

Il baclofene, derivato lipofilo del GABA con effetto miorilassante, agisce come potente agonista sui recettori GABA_B, e, quindi, con potenziale azione come farmaco anti-*craving*. È approvato solo in Francia per il trattamento dei DUA con un limite di dosaggio giornaliero di 80 mg. Inoltre, il baclofene inibisce il rilascio di dopamina a livello del *nucleus accumbens* del ratto, fenomeno correlato al rinforzo positivo da alcol. Un recente studio clinico controllato ha confermato che l'assunzione di baclofene è efficace nell'indurre e mantenere l'astinenza da bevande alcoliche nel 70% dei soggetti trattati, percentuale significativamente superiore al 21% del gruppo placebo. I pazienti riferivano la scomparsa del pensiero ossessivo per l'alcol già dopo le prime somministrazioni del farmaco. Tale dato è stato confermato ulteriormente dallo stesso gruppo in soggetti con cirrosi epatica [25] ed in soggetti etilisti non epatopatici utilizzando anche dosi superiori; tuttavia, i dati rimangono ancora controversi. Le dosi consigliate e la durata del trattamento sono di 5 mg per os ogni 8 ore, per 3 giorni fino a 10-20 mg ogni 8 ore per altri 27 gg.; tuttavia, un attento monitoraggio sia all'inizio del trattamento che durante il periodo di incremento della dose di baclofene va mantenuto cercando di non superare la dose di 80 mg/die [87].

Farmaci Non Approvati

Topiramato

L'azione anti-*craving* del topiramato sembra sia riconducibile all'inibizione del rinforzo positivo indotto dall'alcol attraverso la facilitazione dell'attività GABA-ergica e l'inibizione dell'attività glutammato-ergica, con conseguente minore liberazione di dopamina a livello del sistema limbico. In due studi clinici randomizzati in doppio cieco verso placebo la somministrazione di topiramato al dosaggio iniziale di 25 mg/die, progressivamente incrementato di 25 mg/die fino al raggiungimento della dose di mantenimento di 300 mg/die, per un periodo di 3 mesi in soggetti etilisti ne ha dimostrato la maggiore efficacia rispetto al placebo, in termini di riduzione sia del consumo medio giornaliero di unità alcoliche che dei giorni di bere eccessivo con incremento della percentuale dei giorni di astinenza [88].

Ondansetrone

Trattasi di molecola antagonista dei recettori 5-HT₃ della serotonina ed agisce bloccando il rilascio di dopamina a livello del *nucleus accumbens*. Uno studio clinico randomizzato in doppio cieco verso placebo ne ha dimostrato l'efficacia nel ridurre il consumo di alcol alla dose di 0,25-2 mg/die, suddivisi in 2 somministrazioni giornaliere, per un periodo di 6 settimane [81].

Pregabalin

Il meccanismo d'azione del pregabalin non è ancora chiaro. Nonostante tale molecola presenti una struttura simile al GABA, non agisce in maniera diretta sui recettori GABA_A e GABA_B, ma il meccanismo d'azione principale è l'inibizione del flusso intracellulare di ioni calcio con successiva riduzione del rilascio extracellulare di alcuni neuro-trasmittitori tra i quali il glutammato. Uno studio clinico randomizzato in doppio cieco ha mostrato che dosi di 150-450 mg/die di pregabalin sono in grado di ridurre specifici sintomi psichiatrici (ad esempio l'ansia) in misura significativamente superiore rispetto al NTX, mostrando, quindi, un effetto anti-*craving* indiretto [19].

Gabapentin ed acido valproico

Il gabapentin è un analogo del GABA ed il suo meccanismo di azione è di incrementare le concentrazioni di GABA attraverso l'aumento della sua sintesi ed il blocco del flusso di calcio intracellulare. Il gabapentin (600 mg/die suddiviso in due somministrazioni giornaliere) ha dimostrato una efficacia superiore al placebo nel ridurre il consumo di alcol in alcolisti con disturbo post-traumatico da stress resistenti al trattamento con inibitori della ricaptazione della serotonina ed in alcolisti con insonnia (19). Due ulteriori studi hanno confermato l'efficacia del farmaco [76,77]. Il meccanismo dell'acido valproico è di incrementare i livelli cerebrali di GABA attraverso una azione antagonista dei recettori dell'N-metil-D-aspartato. Uno studio randomizzato in doppio cieco ha mostrato come l'acido valproico, al dosaggio di 750 mg/die, sia risultato più efficace del placebo nella riduzione del consumo di alcol in alcolisti con disturbo bipolare.

Infine, altre molecole (aripiprazolo, prazosina, vigabatrin, tiagabina e neurosteroidi) hanno evidenziato risultati positivi in termini di riduzione del consumo di alcol, ma ulteriori studi saranno necessari per confermarne la loro efficacia nel trattamento della ricaduta e nel mantenimento della completa astinenza da alcol [19].

Trattamento Farmacologico Della Riduzione Del Consumo Di Alcol

Nessuno dei farmaci approvati per il trattamento dei DUA ha l'indicazione per la riduzione del consumo di alcol, sebbene alcuni di essi siano utilizzati per questo scopo. Per esempio, il NTX è stato sperimentato nel ritardare il giorno di elevata assunzione di alcol (*heavy drinking day*) e nel prevenire la ricaduta nel forte consumo di alcol (*heavy drinking*). Questi studi hanno, infatti, suggerito che il ruolo principale del NTX è quello di ridurre gli episodi di ricaduta nel bere eccessivo e, quindi, il numero di giorni di bere eccessivo piuttosto che di aumentare il numero di giorni di completa astinenza. La scoperta di farmaci che hanno lo scopo di ridurre il consumo di alcol è, quindi, di grande interesse [89]. Queste molecole sarebbero adatte per i soggetti che non sono sufficientemente motivati alla proposta di un immediato programma di completa astinenza da

bevande alcoliche. Queste molecole, facilitando la riduzione dell'uso di alcol in questi pazienti, cambierebbero l'attitudine degli stessi verso le problematiche alcol-correlate. Negli Stati Uniti d'America, il 42% dei pazienti che necessitano di un trattamento per le problematiche alcol-correlate hanno riferito che avevano rifiutato il trattamento proposto, perché non erano pronti a sospendere totalmente il consumo di alcol; la disponibilità di farmaci per la riduzione del consumo di alcol renderebbero l'aggancio di questi pazienti più semplice; analogamente, sarebbe più facile per i medici avere a disposizione un metodo efficace per questi pazienti evitando di insistere sul raggiungimento della completa astinenza. In più, la riduzione del consumo potrebbe essere considerato un passaggio intermedio per preparare i pazienti alla completa astinenza, oppure ad un obiettivo a lungo termine di controllo del consumo di alcol. Ancora, la riduzione del consumo di alcol è associata ad una riduzione delle morbilità e mortalità causata dalle problematiche alcol-correlate. La strategia di riduzione del consumo di alcol potrebbe essere utilizzata nelle fasi precoci del trattamento dell'alcol-dipendenza nell'ambito delle cure primarie e, nelle fasi avanzate, nell'ambito del trattamento specialistico.

Nalmefene

Recentemente, il nalmefene è stato sperimentato per ridurre il consumo di bevande alcoliche con risultati incoraggianti. Il nalmefene è stato approvato, infatti, nel febbraio 2013 dall'Agenzia Europea del Farmaco ricevendo l'autorizzazione per la commercializzazione nell'Unione Europea con indicazione nella riduzione del consumo di alcol nei pazienti con diagnosi di alcol-dipendenza che presentano elevate livelli di consumo di alcol (definiti come: consumo di alcol >60 g/die per l'uomo e >40 g/die per la donna) [90]. Il nalmefene è una molecola antagonista dei recettori μ e δ ed agonista parziale dei recettori κ del sistema degli oppioidi. Sono stati effettuati due studi clinici randomizzati in doppio cieco verso placebo (ESENSE 1 ed ESENSE 2) dove i pazienti con diagnosi di alcol-dipendenza venivano sottoposti a trattamento con nalmefene (18 mg) "al bisogno" (definito come auto-identificazione di situazioni ad alto rischio di assunzione di alcol, usando il nalmefene quando il consumo di bevande alcoliche era imminente oppure non più di 1 o 2 ore dopo aver iniziato ad assumere alcol) per un periodo di 6 mesi. Successivamente, è stata effettuata, inoltre, una analisi *post-hoc* di questi due studi che includeva solo pazienti che consumavano grandi quantità di alcol (ad alto rischio) (≥ 60 g/die per l'uomo e ≥ 40 g/die per la donna) [91] e che non avevano variato questo consumo tra il momento dello *screening* e quello della randomizzazione (popolazione *target*). Questa indagine ha mostrato che, dopo 6 mesi di trattamento, il nalmefene, confrontato con il placebo, è risultato più efficace del placebo nel ridurre significativamente il numero di giorni ad elevato consumo di alcol (differenze nel trattamento: -3.2 giorni; $p < 0.0001$) ed il consumo alcolico totale (differenze nel trattamento: -14.3 g/die; $p < 0.0001$) nella popolazione *target* [91]. Infine, un ulteriore studi ha anche dimostrato l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di questa molecola.

CONCLUSIONI

L'IAA è una condizione intercorrente, potenzialmente transitoria che consegue all'assunzione di una eccessiva quantità di bevande alcoliche. In caso di IAA lieve/moderata non è necessario nessun farmaco, è sufficiente monitorare le funzioni vitali e, se presente disidratazione, somministrare liquidi ed osservare il paziente per eventuale comparsa di SAA; in caso di IAA grave con grave insufficienza respiratoria è importante supportare meccanicamente la ventilazione e, se necessario, individuare eventuali cause addizionali di coma. Infine, possono essere utilizzati farmaci (quali la metadoxina) in grado di ridurre l'alcolemia e l'acetaldeidemia inducendo una risoluzione più rapida dei sintomi da IAA. Quando i sintomi da IAA scompaiono, si assiste all'insorgenza della SPS che si risolve attraverso riposo ed idratazione.

Quando il soggetto è affetto da DUA severo possiamo trovarci di fronte alla SAA. La SAA rappresenta una condizione medica potenzialmente a rischio di vita che colpisce i soggetti affetti da DUA che riducono velocemente o sospendono bruscamente l'uso di bevande alcoliche. L'uso della scala CIWA-Ar è importante per diagnosticare una SAA ed iniziare un trattamento adeguato. Le BDZs, insieme al supporto non farmacologico (idratazione, correzione dell'ipoglicemia e del bilancio elettrolitico, supporto vitaminico del gruppo B), rappresentano i farmaci di prima scelta in quanto, oltre ad essere efficaci nella risoluzione della SAA, sono le uniche ad aver dimostrato la capacità di prevenire le forme complicate di SAA (convulsioni e DTs). La fase iniziale della SAA è caratterizzata da agitazione e non collaborazione del paziente; pertanto, questa fase deve essere trattata in maniera aggressiva al fine di ridurre il rischio di complicanze. Il rischio di abuso di BDZs, ovviamente, limita il loro utilizzo a medio e lungo termine [92]. Pertanto, la possibilità di usufruire di altri approcci farmacologici come il SO ed il baclofene efficaci sia per il trattamento della SAA che per il mantenimento dell'astinenza inseriti in un programma multi-disciplinare a medio e lungo termine, risultano di enorme utilità. Nell'ambito della prevenzione della ricaduta, rimane imprescindibile il fatto che, in associazione al trattamento farmacologico, è opportuno utilizzare un approccio multi-disciplinare caratterizzato dal colloquio motivazionale e, quando necessario, da un trattamento motivazionale o cognitivo comportamentale e/o gruppi di auto-aiuto.

Infine, come già dimostrato, tra l'altro, in altri ambiti clinici e, in considerazione del fatto che il farmaco "ideale" ed efficace per tutte le tipologie di pazienti alcolisti non esiste, la sfida attuale rimane l'individuazione di un trattamento personalizzato [49,81] e la SAP, anche se ancora poco conosciuta e caratterizzata, potrebbe rappresentare una condizione clinica per la quale il trattamento farmacologico dei DUA potrebbe essere revisionato e rimodulato.

Per Corrispondenza:

Fabio Caputo, Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale SS Annunziata, Cento (Ferrara), Università di Ferrara. Tel: +39 051 683 8353; Fax: +39 051 683 8487 E-mail: f.caputo@ausl.fe.it

BIBLIOGRAFIA

- 1) World Health Organization (WHO). Global status report on alcohol and health., 2018.
- 2) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition (DSM-5). Washington DC; 2013.
- 3) Vonghia L, Leggio L, Ferrulli A et al. Alcohol acute intoxication. *European Journal of Internal Medicine.*, 2008; 19: 561-567.
- 4) Caputo F, Agabio R, Vignoli T, et al. (2019) Diagnosis and treatment of acute alcohol intoxication and alcohol withdrawal syndrome: position paper of the Italian Society on Alcohol. *Intern Emerg Med* 14:143-160.
- 5) Shpilenya LS, Muzychenko AP, Gasbarrini G, Addolorato G. Metadoxine in acute alcohol intoxication. A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research.*, 2002; 26(3): 340-6.
- 6) Wiese JG, Shlipak MG, Browner WS. The alcohol hangover. *Ann Intern Med* 2000;132:897-902.
- 7) Penning R, McKinney A, Verster JC. Alcohol Hangover symptoms and their contribution to the overall hangover severity. *Alcohol and Alcoholism.*, 2012; 47: 248-52.
- 8) Jayawardena R, Thejani T, Ranasinghe P, Fernando D, Verster JC. Intervention for treatment of alcohol hangover: systematic review. *Human Psychopharmacology.* 2017; doi: 10.1002/hup.2600.
- 9) Mayo-Smith MF. Pharmacological management of alcohol withdrawal. A meta-analysis and evidence-based practice guideline. American Society of Addiction Medicine Working Group on Pharmacological Management of Alcohol Withdrawal. *JAMA.*, 1997; 278: 144-151.
- 10) Amato L, Minozzi S, Davoli M. Efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of the Alcohol Withdrawal Syndrome. *The Cochrane Database of Systematic Reviews.*, 2011; 6: CD008537.
- 11) Mayo-Smith MF, Beecher LH, Fischer TL et al. Management of alcohol withdrawal delirium. An evidence-based practice guideline. *Archives of Internal Medicine.*, 2004; 164: 1405-1412.
- 12) Schuckit MA. Recognition and Management of Withdrawal Delirium (Delirium Tremens). *The New England Journal of Medicine.*, 2014; 371: 2109-13.
- 13) Jesse S, Bråthen G, Ferrara M, Keindl M, Ben-Menachem E, Tanasescu R, Brodtkorb E, Hillbom M, Leone MA, Ludolph AC. Alcohol withdrawal syndrome: mechanisms, manifestations, and management. *Acta Neurologica Scandinavica.*, 2017; 135: 4-16.

- 14) Agabio R. Thiamine administration in alcohol-dependent patients. *Alcohol and Alcoholism.*, 2005; 40(2): 155-6.
- 15) Mirijello A, D'Angelo C, Ferrulli A, Vassallo G, Antonelli M, Caputo F, Leggio L, Gasbarrini A, Addolorato G. Identification and management of alcohol withdrawal syndrome. *Drugs.*, 2015; 75: 353-65.
- 16) Sarai M, Tejani AM, Chan AH, Kuo IF, Li J. Magnesium for alcohol withdrawal. *The Cochrane Database of Systematic Reviews.*, 2013; 6: CD008358.
- 17) Espay AJ. Neurologic complications of electrolyte disturbances and acid-base balance. *Handbook of Clinical Neurology.*, 2014; 119: 365–382.
- 18) Sullivan JT, Sykora K, Schneiderman J, Naranjo CA, Sellers EM. Assessment of alcohol withdrawal: the revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CIWA-Ar). *British Journal of Addiction.*, 1989; 84: 1353-1357.
- 19) Caputo F, Bernardi M. Medications Acting on the GABA System in the Treatment of Alcoholic Patients. *Current Pharmaceutical Design.*, 2010; 16: 2118-2125.
- 20) Muzyk AJ, Leung JG, Nelson S, et al. The role of diazepam loading for the treatment of alcohol withdrawal syndrome in hospitalized patients. *The American Journal on Addiction.*, 2013; 22: 113–8.
- 21) Addolorato G, Leggio L. Safety and efficacy of baclofen in the treatment of alcohol-dependent patients. *Current Pharmaceutical Design.*, 2010; 16: 2113–7.
- 22) Addolorato G, Leggio L, Abenavoli L, Agabio R, Caputo F, Capristo E, Colombo G, Gessa GL, Gasbarrini G. Baclofen in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a comparative study vs diazepam. *American Journal of Medicine.*, 2006; 119(276): e13–8.
- 23) Addolorato G, Caputo F, Capristo E, Domenicali M, Bernardi M, Janiri L, Agabio R, Colombo G, Gessa GL, Gasbarrini G. Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake: a preliminary double-blind randomized controlled study. *Alcohol and Alcoholism.*, 2002;37:504–8.
- 24) Flannery BA, Garbutt JC, Cody MW, Renn W, Grace K, Osborne M, Crosby K, Morreale M, Trivette A. Baclofen for alcohol dependence: a preliminary open-label study. *Alcohol: Clinical and Experimental Research.*, 2004; 28: 1517–23.
- 25) Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Vonghia L, Mirijello A, Abenavoli L, D'Angelo C, Caputo F, Zambon A, Haber PS, Gasbarrini G. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol- dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double- blind controlled study. *Lancet.*, 2007; 370: 1915–22.
- 26) Addolorato G, Mirijello A, Leggio L, Ferrulli A, Landolfi R. Management of alcohol dependence in patients with liver disease. *CNS Drugs.*, 2013; 27: 287–99.
- 27) Leggio L, Lee MR. Treatment of alcohol Use Disorder in Patients with Alcoholic Liver Disease. *American Journal of Medicine.*, 2017; 130: 124-13.

- 28) Snead OC, Gibson KM. Gamma-hydroxybutyric acid. *The New England Journal of Medicine.*, 2005; 352: 2721–32.
- 29) Leone MA, Vigna-Taglianti F, Avanzi G et al. Gamma-hydroxybutyrate (GHB) for treatment of alcohol withdrawal and prevention of relapses. *The Cochrane Database of Systematic Reviews.*, 2010; 2: CD006266.
- 30) Skala K, Caputo F, Mirijello Antonio et al. Sodium oxybate in the treatment of alcohol dependence: from the alcohol withdrawal syndrome to the alcohol relapse prevention. *Expert Opinion on Pharmacotherapy.*, 2014; 15: 245-257.
- 31) Keating GM. Sodium oxybate: a review of its use in alcohol withdrawal syndrome and in maintenance of abstinence in alcohol dependence. *Clinical Drug Investigation.*, 2014; 34: 63-80.
- 32) Gessa GL, Agabio R, Carai M, Lobina C, Pani M, Reali R, Colombo G. Mechanism of the antialcohol effect of gamma hydroxybutyric acid (GHB). *Alcohol.*, 2000; 20: 271–6.
- 33) Addolorato G, Lesch OM, Maremmani I, Walter H, Nava F, Raffaillac Q, Caputo F. Post-marketing and clinical safety experience with sodium oxybate for the treatment of alcohol withdrawal syndrome and maintenance of abstinence in alcohol-dependent subjects. *Expert Opin Drug Saf.* 2019 Dec 30:1-8.
- 34) Addolorato G, Balducci G, Capristo E, et al. Gamma-hydroxybutyric acid (GHB) in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a randomized comparative study versus benzodiazepine. *Alcohol: Clinical and Experimental Research.*, 1999; 23: 1596-604.
- 35) Caputo F, Skala K, Mirijello A, Ferrulli A, Walter H, Lesch O, Addolorato G. Sodium Oxybate in the Treatment of Alcohol Withdrawal Syndrome: A Randomized Double-Blind Comparative Study versus Oxazepam. *The GATE 1 Trial. CNS Drugs.*, 2014a; 28: 743-752.
- 36) Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Caputo F, Gasbarrini A. The therapeutic potential of gamma-hydroxybutyric acid for alcohol dependence: balancing the risks and benefits. A focus on clinical data. *Expert Opinion on Investigational Drugs.*, 2009; 18: 675–86.
- 37) McKeon A, Frye MA, Delanty N. The alcohol withdrawal syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry.*, 2008; 79: 854–62.
- 38) Reoux JP, Saxon AJ, Shen D. Pharmacokinetic profile of an oral loading dose of divalproex sodium during acute alcohol withdrawal. *Journal of Clinical Psychopharmacology.*, 2006; 26: 105–7.
- 39) Muncie HL Jr, Yasinian Y, Oge' L. Outpatient management of alcohol withdrawal syndrome. *American Family Physician.*, 2013; 88: 589–95.
- 40) Barrons R, Roberts N. The role of carbamazepine and oxcarbazepine in alcohol withdrawal syndrome. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics.*, 2010; 35: 153–67.
- 41) Perry EC. Inpatient management of acute alcohol withdrawal syndrome. *CNS Drugs.*, 2014; 28: 401–10.

- 42) Leggio L, Kenna GA, Swift RM. New developments for the pharmacological treatment of alcohol withdrawal syndrome. A focus on non-benzodiazepine GABAergic medications. *Progress in Neuro-Psychopharmacol & Biological Psychiatry.*, 2008; 32: 1106–17.
- 43) McLean MJ, Morrell MJ, Willmore LJ, Privitera MD, Faught RE, Holmes GL, Magnus-Miller L, Bernstein P, Rose-Legatt A. Safety and tolerability of gabapentin as adjunctive therapy in a large, multicenter study. *Epilepsia.*, 1999; 40: 965–72.
- 44) Myrick H, Malcolm R, Brady KT. Gabapentin treatment of alcohol withdrawal. *American Journal of Psychiatry.*, 1998; 155: 1632.
- 45) Bozikas V, Petrikis P, Gamvrula K, Savvidou I, Karavatos A. Treatment of alcohol withdrawal with gabapentin. *Progress in Neuro-Psychopharmacol & Biological Psychiatry.*, 2002; 26: 197–9.
- 46) Voris J, Smith NL, Rao SM, Thorne DL, Flowers QJ. Gabapentin for the treatment of ethanol withdrawal. *Substance Abuse.*, 2003; 24: 129–32.
- 47) Bonnet U, Banger M, Leweke FM, Specka M, Müller BW, Hashemi T, Nyhuis PW, Kutscher S, Burtscheidt W, Gastpar M. Treatment of acute alcohol withdrawal with gabapentin: results from a controlled two-center trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology.*, 2003; 23: 514–9.
- 48) Martinotti G, di Nicola M, Frustaci A, Romanelli R, Tedeschi D, Guglielmo R, Guerriero L, Bruschi A, De Filippis R, Pozzi G, Di Giannantonio M, Bria P, Janiri L. Pregabalin, tiapride and lorazepam in alcohol withdrawal syndrome: a multi-centre, randomized, single-blind comparison trial. *Addiction* 2010; 105: 288-99.
- 49) Johnson BA. Medication treatment of different types of alcoholism, *Am J Psychiatry*, 2010, 167, pp. 630-639.
- 50) Rustembegovic A, Sofic E, Kroyer G. A pilot study of Topiramate (Topamax) in the treatment of tonic-clonic seizures of alcohol withdrawal syndromes. *Medicinsky Archives.*, 2002; 56: 211–2.
- 51) Krupitsky EM, Rudenko AA, Burakov AM, Slavina TY, Grinenko AA, Pittman B, Gueorguieva R, Petrakis IL, Zvartau EE, Krystal JH. Antiglutamatergic strategies for ethanol detoxification: comparison with placebo and diazepam. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research.*, 2007; 31: 604–11.
- 52) Minozzi S, Amato L, Vecchi S, Davoli M. Anticonvulsants for alcohol withdrawal. *The Cochrane Database of Systematic Reviews.*, 2010; CD005064.
- 53) Wong A, Benedict NJ, Lohr BR, Pizon AF, Kane-Gill SL. Management of benzodiazepine-resistant alcohol withdrawal across a healthcare system: Benzodiazepine dose-escalation with or without propofol. *Drug and Alcohol Dependence.*, 2015;154:296–299.
- 54) Nimmerrichter AA, Walter H, Gutierrez-Lobos KE, Lesch OM. Double blind controlled trial of gamma-hydroxybutyrate and clomethiazole in the treatment of alcohol withdrawal. *Alcohol and Alcoholism.*, 2002; 37: 67-73.

- 55) Hillemecher T, Weinland C, Heberlein A, Wilhelm J, Bayerlein K, Kornhuber J, Frieling H, Bleich S. Treatment with clomethiazole is associated with lower rates of premature discharge during alcohol withdrawal. *Pharmacopsychiatry*., 2008; 41: 134-7.
- 56) Bonnet U, Lensing M, Specka M, Scherbaum N. Comparison of two oral symptom-triggered pharmacological inpatient treatments of acute alcohol withdrawal: clomethiazole vs. clonazepam. *Alcohol and Alcoholism*., 2011; 46: 68–73.
- 57) Angarita GA, Emadi N, Hodges S, et al. (2016) Sleep abnormalities associated with alcohol, cannabis, cocaine, and opiate use: a comprehensive review. *Addict Sci Clin Pract* 11:9 doi 10.1186/s13722-016-0056-7.
- 58) Colrain IM, Turlington S, Baker FC (2009) Impact of alcoholism on sleep architecture and EEG Power Spectra in men and women. *Sleep* 32: 1341-1352.
- 59) Brower KJ (2001). Alcohol's effects on sleep in alcoholics. *Alcohol Res Health* 25: 110-125.
- 60) Brower KJ, and Perron BE (2010) Sleep Disturbance as a Universal Risk Factor for Relapse in Addictions to Psychoactive Substances. *Med Hypotheses* 74: 928-933.
- 61) Brower KJ, Krentzman A, and Robinson EAR (2011) Persistent insomnia, abstinence, and moderate drinking in alcohol-dependent individuals. *Am J Addict* 20: 435-440.
- 62) Brower KJ (2015) Assessment and treatment of insomnia in adult patients with alcohol use disorders. *Alcohol* 49: 417-427.
- 63) Weiss F, Ciccocioppo R, Parsons LH, et al. (2001) Compulsive drug-seeking behavior and relapse: Neuroadaptation, stress, and conditioning factors. *Ann NY Acad Sci* 937: 1-26.
- 64) Aston-Jones G, & Harris GC (2004) Brain substrates for increased drug seeking during protracted withdrawal. *Neuropharmacol* 47: 167-179.
- 65) Goldstein RZ, & Volkow ND (2002) Drug addiction and its underlying neurobiological basis: Neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psych* 159: 1642-1652.
- 66) Koob GF, Volkow ND (2016) Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *Lancet Psychiatry* 3: 760-773.
- 67) Koob GF, & Le Moal M (2001) Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacol* 24: 97-129.
- 68) Pozzi G, Martinotti G, Reina D, et al. (2008) The assessment of post-detoxification anhedonia: Influence of clinical and psychosocial variables. *Subst Use Mis* 43: 722-732.
- 69) Martinotti G, Di Nicola M, Reina D, et al. (2008) Alcohol protracted withdrawal syndrome: The role of anhedonia. *Subst Use Mis* 43: 271-284.
- 70) Heilig M, Egli M, Crabbe JC, et al. (2010) Acute withdrawal, protracted abstinence and negative affect in alcoholism: are they linked? *Addict Biol* 15: 169-184.
- 71) Sinha R, Fox HC, Hong KI, et al. (2011a) Effects of adrenal sensitivity, stress- and cue-induced craving, and anxiety on subsequent alcohol relapse and treatment outcomes. *Arch Gen Psych* 68: 942-952.

- 72) Sinha R, Shaham Y, and Heilig M (2011b) Translational and reverse translational research on the role of stress in drug craving and relapse. *Psychopharmacol* 218: 69-82.
- 73) Verheul R, van den Brink W, Geerlings P (1999) A three-pathway psychobiological model of craving for alcohol. *Alcohol Alcohol* 34: 197-222.
- 74) Caputo F, Cibir M, Loche A, De Giorgio R, Zoli G. The recognition and management of protracted alcohol withdrawal may improve and modulate the pharmacological treatment of alcohol use disorder. *J Psychopharmacol*. 2020 Jul 10:269881120936483. doi: 10.1177/0269881120936483.
- 75) Mason BJ, Light JM, Williams LD, et al. (2009) Proof-of-concept human laboratory study for protracted abstinence in alcohol dependence: effects of gabapentin. *Addiction Biology* 14: 73-83.
- 76) Mason BJ, Quello S, Goodell V, et al. (2014) Gabapentin treatment for alcohol dependence: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 174:70-77.
- 77) Anton RF, Latham P, Voronin K, Book S, Hoffman M, Prisciandaro J, Bristol E. Efficacy of Gabapentin for the Treatment of Alcohol Use Disorder in Patients With Alcohol Withdrawal Symptoms: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2020 Mar 9;180(5):1-9.
- 78) Agenzia Italiana del farmaco. Gazzetta ufficiale, Serie Generale n. 300 del 28.12.2018 – Suppl. Ordinario n.60.
- 79) De Witte P, Littleton J, Parot P, Koob G. Neuroprotective and abstinence-promoting effects of acamprosate: elucidating the mechanism of action. *CNS Drugs*. 2005;19(6):517-37.
- 80) CONNOR Jason P, HABER Paul S, HALL Wayne D, Alcohol use disorders, *Lancet*. 2015, doi: 10.1016/S0140-6736(15)00122-1.
- 81) CAPUTO Fabio, VIGNOLI Teo, GRIGNASCHI Alice et al, Pharmacological management of alcohol dependence: From mono-therapy to pharmacogenetics and beyond, *Eur Neuropsychopharmacol*, 2014b, 24, pp. 181-191.
- 82) Justin Knox, Deborah S Hasin, Farren R R Larson, Henry R Kranzler. Prevention, screening, and treatment for heavy drinking and alcohol use disorder. *Lancet Psychiatry*, 2019;6(12):1054-1067.
- 83) Guerzoni S, Pellesi L, Pini LA, Caputo F. Drug-drug interactions in the treatment for alcohol use disorders: A comprehensive review. *Pharmacol Res*, 133: 65-76, 2018.
- 84) CHICK Jonathan, NUTT David J, Substitution therapy for alcoholism: time for a reappraisal?, *J Psychopharmacol*, 2012, 26, pp. 205-212.
- 85) van den Brink W, Addolorato G, Aubin HJ, Benyamina A, Caputo F, Dematteis M, Gual A, Lesch OM, Mann K, Maremmani I, Nutt D, Paille F, Perney P, Rehm J, Reynaud M, Simon N, Söderpalm B, Sommer WH, Walter H & Spanagel R. Efficacy and safety of sodium oxybate in alcohol dependent patients with a very high drinking risk level. *Addict Biol*, 23: 969-986, 2018.

- 86) JONAS Daniel E, AMICK Halle R, FELTNER Cynthia, et al, Pharmacotherapy for Adults With Alcohol Use Disorders in Outpatient Settings A Systematic Review and Meta-analysis, JAMA, 2014, 311, pp. 1889-1900.
- 87) Agabio R, Sinclair JM, Addolorato G, Aubin HJ, Beraha EM, Caputo F, Chick JD, de La Selle P, Franchitto N, Garbutt JC, Haber PS, Heydtman M, Jaury P, Lingford-Hughes AR, Morley KC, Müller CA, Owens L, Pastor A, Paterson LM, Pélissier F, Rolland B, Stafford A, Thompson A, van den Brink W, de Beaurepaire R, Leggio L. Baclofen for the treatment of alcohol use disorder: the Cagliari Statement. *Lancet Psychiatry*, 5: 957-960, 2018.
- 88) Johnson BA. Recent advances in the development of treatments for alcohol and cocaine dependence: focus on topiramate and other modulators of GABA or glutamate function. *CNS Drugs.*, 2005; 19: 873–96.
- 89) KEATING Gillian M, Nalmefene: a review of its use in the treatment of alcohol dependence, *CNS Drugs*, 2013, 27, pp. 761-72.
- 90) European Medicines Agency (EMA). Guideline on the development of medicinal products for the treatment of alcohol dependence., 2010; EMA/CHMP/EWP/20097/2008.
- 91) VAN DEN BRINK Wim, AUBIN Henri-Jean, BLANDSTRÖM Anna, et al, Efficacy of as-needed nalmefene in alcohol-dependent patients with at least a high drinking risk level: results from a subgroup analysis of two randomized controlled 6-month studies, *Alcohol Alcohol*, 2013, 48, pp. 570-578.
- 92) Lugoboni F, Mirijello A, Faccini M, Casari R, Cossari A, Musi G, Bissoli G, Quaglio G, Addolorato G. Quality of life in a cohort of high-dose benzodiazepine dependent patients. *Drug and Alcohol Dependence.*, 2014; 142C: 105–9.

Teo Vignoli, Medico, U.O Dipendenze Patologiche di Lugo, AUSL della Romagna.

**TRATTAMENTO DELLA SINDROME DI ASTINENZA DA ALCOL IN PAZIENTE
CON EPATITE ACUTA ALCOLICA SU CRONICA ED ENCEFALOPATIA EPATICA
COVERT
- CASE REPORT -**

Riassunto

L'epatite acuta alcolica (EAA) è una frequente causa di ricovero nei reparti internistici e il decorso clinico può essere complicato dalla compresenza di sindrome di astinenza da alcol (SAA). Il presente articolo riporta il caso clinico del Sig. M.S., ricoverato per astenia, dolori addominali, nausea e vomito notturni. L'anamnesi e gli esami laboratoristici hanno confermato l'ipotesi di EAA e di encefalopatia epatica covert. La valutazione alcolologica ha evidenziato la presenza di disturbo da uso di alcol (DUA) di grado severo e di SAA, secondo i criteri del DSM V, e ha definito la gravità della SAA secondo il punteggio del test CIWA-Ar: grado moderato. Premesso che non esistono studi in letteratura che forniscano evidenze di efficacia nel trattamento della SAA in corso di EAA, è stato scelto un trattamento con Sodio Oxibato (SO) per i vantaggi che aveva, in questo specifico caso, rispetto alle benzodiazepine. In dimissione, dopo risoluzione dell'episodio epatitico e della fase acuta della SAA, è stata impostata una terapia combinata con SO e Acamprosato (ACP) per garantire un miglior controllo del craving e un trattamento completo della sindrome da astinenza protratta.

Parole Chiave

sindrome d'astinenza, epatite acuta, sodio oxibato, benzodiazepine, CIWA

Abstract

Acute alcoholic hepatitis (AAH) often request inpatient treatment in internal medicine ward, and the clinical course can be complicated by alcohol withdrawal syndrome (AWS). This article is the case report of Mr M. S., a patient hospitalized due to the worsening of asthenia, abdominal pain, nausea and vomit in the last week. Anamnesi and laboratory tests confirmed the diagnosis of AAH and covert hepatic encephalopathy. Alcoholic evaluation hesitate in the diagnosis of severe alcohol use disorder (AUD) and AWS according to DSM V criteria and defined the severity of AWS according to the result of Ciwa-Ar test: moderate level. Given that there aren't scientific studies that evaluate the efficacy of treatment for AWS during AAH, Sodium Oxibate has been chosen due to the advantages that showed in this specific patient compared to benzodiazepine. The patient was discharged from the hospital, after the resolution both of AAH and of the acute phase of AWS, with the association of SO and Acamprosate in order to treat the protracted phase of AWS and to control alcohol craving.

Key Word

withdrawal syndrome, acute hepatitis, sodium oxibate, benzodiazepine, CIWA

INTRODUZIONE

Il consumo cronico di bevande alcoliche può determinare lo sviluppo di un DUA, patologia biopsicosociale complessa definita dal DSM V [1], e può causare numerose patologie fisiche, di cui alcune a carico del fegato, come l'epatite alcolica acuta e l'epatite alcolica cronica, che possono rendere necessario il trapianto di fegato nelle forme più severe [2]. Circa il 50% dei pazienti con DUA sviluppano nel corso della loro vita almeno un episodio di SAA in corrispondenza della interruzione volontaria o forzata del consumo di alcolici; tale condizione può complicarsi, nel 3-5% dei casi, con convulsioni o delirium tremens costituendo un rischio per la sopravvivenza [3]. L'epatite alcolica acuta è una sindrome clinica causata da infiammazione del parenchima epatico indotta dal consumo protratto di elevate quantità di bevande alcoliche. Nelle forme severe presenta una mortalità a 6 mesi di circa il 70 % [4]. La gestione del paziente che presenta SAA in corso di EAA pone una serie di problematiche di tipo diagnostico in quanto alcuni sintomi possono essere suggestivi di differenti sindromi cliniche (ad esempio SAA ed encefalopatia epatica) e risultare confondenti [5]. Nondimeno la compresenza di due patologie potenzialmente mortali porta con se complessità sul versante trattamentale in quanto i farmaci per trattare l'una possono risultare talvolta controindicati per l'altra [5]. Il caso clinico che presentiamo è caratterizzato da alcune di queste complessità, che permette di sottolineare la rilevanza di alcuni strumenti diagnostici e di approfondire alcune delle difficoltà farmacoterapiche che questo tipo di pazienti comorbidi presenta.

Caso Clinico

Il Sig. M.S., di 53 anni e 75 kg di peso corporeo, si è recato in Pronto Soccorso accompagnato dalla moglie nell'ottobre 2018, lamentando, da circa una settimana, astenia, dolori addominali, nausea e vomito ingrovescenti. All'esame obiettivo si rilevava ittero, epatomegalia con addome trattabile e non dolente, obiettività cardiopolmonare nella norma, agitazione e lieve riduzione dell'attenzione con flapping tremor assente. Veniva inoltre rilevata PA di 110/70 mmHg e FC pari a 85 bpm; venivano eseguiti ECG (nella norma) ed esami ematici che rilevavano alterazioni a carico di GOT (547 U/L), GPT (173 U/L), GGT (2901 U/L), bilirubina totale (7.12 mg/dl), bilirubina indiretta (4,06 mg/dl) e ammonio (109 micromol/L). Veniva quindi eseguita in PS una anamnesi mirata dalla quale emergeva un consumo di circa 10-12 unità alcoliche/die (120-150 g di alcol/die) da parecchi anni (dichiarazione confermata dalla moglie) e si prendeva visione di una ecografia recente che mostrava "Fegato ingrandito in toto con eco struttura marcatamente aumentata come da steato-fibrosi severa /.../ flusso portale lievemente aumentato a tratti ...".

Il paziente veniva quindi trasferito nel reparto di Medicina Interna con diagnosi di "SAA in paziente con EAA ed encefalopatia epatica covert".

All'ingresso in Medicina Interna il paziente è stato valutato da un medico alcolologo presente nell'equipe, che ha diagnosticato di un DUA di grado severo, avendo rilevato la presenza di 7 su

11 criteri del DSM V. Per quanto riguarda la SAA la diagnosi è stata confermata, identificando 4 degli 8 criteri del DSM V (2 criteri sono sufficienti per la diagnosi), mentre per valutarne la gravità è stato utilizzato il test CIWA-Ar [6], nel quale il paziente ha ottenuto un punteggio di 14 (con valori superiori a 0 negli item: "nausea e vomito: 4", "tremori: 1", "sudorazione: 3" "agitazione: 4", "ansia: 2"), compatibile con una SAA di grado moderato. Rispetto al rischio della di sviluppare una SAA complicata nei giorni successivi (delirium tremens o crisi epilettiche) è stata eseguita la scala PAWSS [7] che ha rilevato un punteggio di 3 compatibile con un basso rischio.

Alla luce di questi elementi, in accordo con l'algoritmo diagnostico-terapeutico elaborato dalla Società Italiana di Alcologia [8], è stato impostato trattamento con SO al dosaggio di 100 mg proKg/die.

Dal punto di vista internistico è stato calcolato il Maddrey Discriminant Score $[(4.6 \times (PT - \text{control}) + \text{Bilirubina})]$ che è risultato pari a $15,9 = [4.6 \times (1.9 + 7.12)]$ e dal momento che era inferiore al valore soglia di 32, non è stato necessario un trattamento cortisonico [9] mentre è stato impostato trattamento con Metadoxina 300 mg fiale: 1 fl x 3/die.

Dal punto di vista epatologico è stato possibile apprezzare una progressiva remissione dei segni e sintomi di epatite, con una coerente riduzione di GOT (125 U/L), GPT (86 U/L) e bilirubina totale (1,84 mg/dl) eseguiti in nona giornata di ricovero. È stato inoltre rilevata una normalizzazione dell'ammonio (53 micromol/L) con remissione anche sei sintomi di encefalopatia.

Dal punto di vista alcologico, dopo inserimento della terapia con SO, è stato possibile osservare la remissione completa di segni e sintomi astinenziali già dopo le prime 24 ore.

In decima giornata il paziente è stato dimesso. In aggiunta alla terapia che assumeva precedentemente a domicilio (cardiologica), è stato prescritto Metadoxil 500 mg: 1 cp x 3/die per 6 mesi, al fine di massimizzare il miglioramento della steatosi epatica [10]. Inoltre, dal momento che il Sig. M.S. riferiva riduzione (ma non estinzione) del craving, e permanenza di sintomi di ansia e deflessione del tono dell'umore, è stato impostato trattamento con SO a dosaggio ridotto (50 mg proKg/die) e ACP 333 mg: 2 cp x 3/die al fine di trattare adeguatamente i sintomi della astinenza precoce (prime settimane dopo la sospensione del consumo di alcol) e della astinenza protratta (primi mesi dopo la sospensione del consumo di alcol) [11] ed è stato iniziato trattamento antidepressivo con escitalopram [12].

Il Sig. M.S. ha inoltre accettato frequentazione dei gruppi di auto mutuo aiuto Alcolisti Anonimi e l'aggancio all'ambulatorio alcologico.

Visita ambulatoriale a 45 gg dalla dimissione: alla luce del raggiungimento di circa 2 mesi di completa astensione da alcol e della remissione del craving e degli altri sintomi di astinenza protratta, ad eccezione dell'apatia, sono stati sospesi SO e ACP ed è stato mantenuto trattamento con Escitalopram.

Visita ambulatoriale a 90 gg dalla dimissione: permaneva astensione da alcolici in presenza di craving occasionale e ben controllato con miglioramento dei sintomi di apatia. Per quanto riguarda

le indagini strumentali eseguite a circa 90 gg, l'ecografia addominale mostrava fegato in miglioramento, con presenza di steatosi di grado lieve, mentre il fibroscan rilevava un livello di fibrosi F4.

Discussione

Nel caso clinico descritto la diagnosi di epatite acuta alcolica era relativamente semplice da formulare, per la presenza di un quadro clinico-laboratoristico e anamnestico fortemente indicativo, mentre risultava complessa la identificazione dell'encefalopatia epatica covert e della sindrome astinenziale da alcol, condizioni cliniche che sono da mettere reciprocamente in diagnosi differenziale tra loro ma che possono, come in questo caso, essere presenti contemporaneamente [13]. Da un punto di vista alcolologico riteniamo che uno strumento di grande aiuto sia stato il DSM V, sia per la diagnosi di SAA che per la diagnosi del DUA: la valutazione su criteri definiti ha permesso infatti di evitare alcuni errori di over o under diagnosis frequenti con questa tipologia di pazienti [1]:

- 1) focalizzarsi sugli aspetti epatologici e derubricare la componente alcolica a un generico "abuso di alcol" rischiando di non diagnosticare e non trattare la SAA confondendola con le alterazioni comportamentali in corso di encefalopatia epatica;
- 2) non diagnosticare un DUA, in quanto la assenza di una compromissione sotto il profilo sociale e l'assenza di pregressi contatti con i servizi specialistici non lo rendevano evidente;
- 3) diagnosticare il DUA solo in base al rilievo di un consumo elevato di bevande alcoliche, perdendo tutte le caratterizzazioni che la diagnosi del DSM con i criteri è in grado di fornire, e rischiando di mettere etichette diagnostiche a pazienti che non hanno la patologia specifica.

Da segnalare è anche la utilità del test CIWA-Ar, che risulta fondamentale almeno per 2 motivi:

- 1) permette di rilevare la gravità della sindrome astinenziale, che rappresenta l'elemento determinante per decidere se utilizzare la terapia farmacologica e quale terapia utilizzare [8];
- 2) è fondamentale per la gestione in reparto della terapia al bisogno (se viene impostato questo tipo di trattamento) o per identificare condizioni in cui è stata impostata una terapia fissa insufficiente (se viene impostato questo altro tipo di trattamento) [14].

Per quanto riguarda il trattamento farmacologico è doveroso premettere che ci siamo trovati di fronte ad un caso clinico che, per complessità, non ricadeva nelle categorie di pazienti per i quali sono stati sperimentati i farmaci per il trattamento dell'astinenza da alcol, e quindi non era possibile orientare la scelta utilizzando esclusivamente con la Evidence Based Medicine. In questo senso ci sono state di aiuto le linee guida e una serie di considerazioni sullo specifico caso. In particolare, prendendo come riferimento il position paper della Società Italiana di Alcologia, e seguendone l'algoritmo diagnostico-terapeutico basato sul valore del CIWA, ci siamo trovati a scegliere tra le

opzioni terapeutiche risultate efficaci in caso di SAA di grado moderato: SO, Tiapride e Benzodiazepine [14]. È stato escluso il Tiapride in quanto gli studi di efficacia in monoterapia risalgono agli anni '80 [15] mentre più recentemente sono stati eseguiti solo studi in associazione a carbamazepina [16] che in questo caso è controindicata; inoltre il trattamento con Tiapride risulta particolarmente indicato in caso di agitazione in corso di etilismo acuto o cronico (come descritto nelle indicazioni approvate da AIFA), mentre in questo caso la sintomatologia era più diversificata. È stato scelto il SO rispetto a una benzodiazepina, sebbene presentino una efficacia paragonabile nel trattamento della SAA non complicata [17], per una serie di riflessioni sul caso specifico:

- 1) l'utilizzo di benzodiazepine presenta una controindicazione relativa in caso di sospetto di encefalopatia epatica, per il rischio di confondimento diagnostico e per il rischio di esacerbazione della malattia; analogamente è controindicato in caso di encefalopatia conclamata per il possibile peggioramento dei sintomi [18]. Nei casi in cui il trattamento è necessario, come nel caso di SAA, è quindi opportuno scegliere un farmaco con breve emivita, al fine di gestire meglio eventuali peggioramenti clinici: la benzodiazepina con minore emivita (efficace per sindrome astinenziale) è l'oxazepam (2 ore) mentre il SO presenta una emivita nettamente minore (0,5 ore) [8] e quindi un miglior profilo di sicurezza;
- 2) dopo 1-2 settimane di utilizzo continuativo di benzodiazepine è necessario lo scalare gradualmente la terapia per evitare la comparsa di sindrome astinenziale e questo può costituire una causa di prolungamento del ricovero, di difficoltà nella gestione domiciliare o peggio ancora di sviluppo di dipendenza da benzodiazepine se il paziente non riesce a sospenderle [19]. Al contrario il SO a dosaggio terapeutico, non determinando fenomeni di tolleranza, può essere sospeso alla conclusione del trattamento della SAA senza decalage, e quindi presenta un profilo di maneggevolezza migliore [20].
- 3) Il SO ha dimostrato efficacia come farmaco anticraving in numerosi studi [21]. Sebbene nel 2018 AIFA abbia eliminato la indicazione al "trattamento di mantenimento" con Sodio Oxibato, questo non toglie che nelle fasi successive all'astinenza acuta, definite come astinenza precoce e astinenza protratta, il farmaco possa essere proseguito come anticraving, rappresentando un valido trattamento per la prevenzione delle ricadute [11]. Questa opportunità rende la scelta di Sodio Oxibato una scelta strategica perché può essere proseguita dopo la fase acuta della SAA [22].

Una particolare attenzione è stata posta alla gestione della continuità assistenziale e quindi al passaggio da ospedale e a territorio: l'aggancio del paziente a gruppi di auto mutuo aiuto e ad un ambulatorio alcologico, in un'ottica di trattamento multidisciplinare, è fondamentale per evitare il drop out del paziente [23] da percorsi di cura che solitamente non sono inferiori ai 6 mesi, ma che spesso durano parecchi anni.

Infine, la scelta del trattamento farmacologico in dimissione merita alcune riflessioni:

- 1) la scelta del trattamento farmacologico è stata eseguita in parte per esclusione: non era infatti possibile utilizzare Naltrexone o Disulfiram per la presenza di patologia epatica rilevante [24];
- 2) la scelta di proseguire il SO è stata sostenuta dalla riflessione già riportata sulla sua utilità nella fase di astinenza precoce e protratta, ma anche dalla constatazione che il paziente aveva ben tollerato il farmaco, non aveva sviluppato craving per il farmaco stesso e, oltre alla risoluzione dei sintomi astinenziali, aveva riferito anche una notevole riduzione del craving [17];
- 3) la scelta di aggiungere un altro farmaco è stata fatta considerando che il farmaco in corso (SO) era efficace ma non aveva estinto completamente il craving e il rischio percepito di ricaduta da parte del paziente: in questi casi, che potremmo definire di efficacia parziale del farmaco, le evidenze scientifiche suggeriscono di associare un farmaco, piuttosto che sostituire quello in corso [25];
- 4) per quanto riguarda il farmaco da associare a SO, per quanto riguarda quelli approvati da AIFA l'unica scelta possibile ricadeva su ACP ma, alla luce della presenza di indicazione specifica sulle linee guida EASL, una scelta possibile poteva essere anche Baclofene [22], sebbene off-label in Italia. Mentre quest'ultimo però è un agonista dei recettori GABA e quindi avrebbe duplicato una azione già espletata da SO, l'ACP, agendo come antagonista NMDA, rappresentava un trattamento con un meccanismo d'azione complementare a SO e quindi particolarmente adeguato nella fase di astinenza protratta per la necessità di normalizzazione del sistema glutamatergico [11].

CONCLUSIONI

Alla luce delle riflessioni eseguite sul caso clinico descritto, è possibile delineare alcuni punti conclusivi:

- 1) nella SAA è importante utilizzare il test CIWA-Ar per definirne la gravità e orientare i trattamenti;
- 2) nella SAA di grado moderato il SO può essere una valida e maneggevole alternativa alle benzodiazepine e può favorire la possibilità di proseguimento del trattamento anticraving;
- 3) il SO può essere un trattamento efficace anche nei pazienti con epatite acuta alcolica non severa e nei casi di encefalopatia epatica covert, sebbene non vi siano evidenze scientifiche per questa tipologia di paziente e quindi siano necessari ulteriori studi di sicurezza ed efficacia;
- 4) l'associazione tra SO e ACP può essere una terapia efficace e razionale per il trattamento della astinenza precoce e protratta.

Per Corrispondenza:

Teo Vignoli, Via Bosi 32, Lugo (Ravenna), fax. 0545.903160

E-mail: teo.vignoli@auslromagna.it

BIBLIOGRAFIA

- 1) APA (American Psychiatric Association). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5, 5th edn. American Psychiatric Publishing 2013.
- 2) Testino G, Vignoli T, Patussi V, Scafato E, Caputo F; SIA board and the external expert supervisors. Management of end-stage alcohol-related liver disease and severe acute alcohol-related hepatitis: position paper of the Italian Society on Alcohol (SIA). *Dig Liver Dis.* 2020; 52(1): 21-32.
- 3) Schuckit MA. Recognition and management of withdrawal delirium (delirium tremens). *N Engl J Med.* 2014; 371: 2109–2113.
- 4) Testino G, Leone S. Acute alcoholic hepatitis: a literature review and proposal of treatment. *Minerva Med.* 2018; 109(4): 290-299.
- 5) Caputo F, Domenicali M, Bernardi M. Diagnosis and Treatment of Alcohol Use Disorder in Patients With End-Stage Alcoholic Liver Disease. *Hepatology.* 2019; 70(1): 410-417.
- 6) Eloma AS, Tucciarone JM, Hayes EM, Bronson BD. Evaluation of the appropriate use of a CIWA-Ar alcohol withdrawal protocol in the general hospital setting. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2018;44(4):418-425.
- 7) Maldonado JR, Sher Y, Das S, et al. Prospective Validation Study of the Prediction of Alcohol Withdrawal Severity Scale (PAWSS) in Medically Ill Inpatients: A New Scale for the Prediction of Complicated Alcohol Withdrawal Syndrome. *Alcohol Alcohol.* 2015; 50(5): 509-518.
- 8) Caputo F, Agabio R, Vignoli T, et al. Diagnosis and treatment of acute alcohol intoxication and alcohol withdrawal syndrome: position paper of the Italian Society on Alcohol. *Intern Emerg Med.* 2019; 14(1): 143-160.
- 9) Montagnese S, Russo FP, Amodio P, Burra P, Gasbarrini A, Loguercio C, et al. Hepatic encephalopathy 2018: a clinical practice guideline by the Italian Association for the Study of the Liver (AISF). *Dig Liver Dis.* 2019; 51: 190–205.
- 10) Caballería J, Parés A, Brú C, et al. Metadoxine accelerates fatty liver recovery in alcoholic patients: results of a randomized double-blind, placebo-control trial. Spanish Group for the Study of Alcoholic Fatty Liver. *J Hepatol.* 1998; 28(1): 54-60.
- 11) Caputo F, Vignoli T, Cibir M, De Giorgio R e Zoli G. Sindrome da astinenza protratta da alcol: il ruolo del sodio ossibato...e non solo. 2020; *Medicina delle Dipendenze* 37: 22-25.
- 12) Naglich AC, Lin A, Wakhlu S, Adinoff BH. Systematic Review of Combined Pharmacotherapy for the Treatment of Alcohol Use Disorder in Patients Without Comorbid Conditions. *CNS Drugs.* 2018; 32(1): 13-31.
- 13) Davis BC, Bajaj JS. Effects of Alcohol on the Brain in Cirrhosis: Beyond Hepatic Encephalopathy. *Alcohol Clin Exp Res.* 2018; 42(4): 660-667.

- 14) Melkonian A, Patel R, Magh A, Ferm S, Hwang C. Assessment of a Hospital-Wide CIWA-Ar Protocol for Management of Alcohol Withdrawal Syndrome. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2019; 3(3): 344-349.
- 15) Peters DH, Faulds D. Tiapride. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of alcohol dependence syndrome. *Drugs*. 1994; 47(6): 1010-1032.
- 16) Latifi S, Messer T. The Efficacy of Tiapride and Carbamazepine Combination Therapy in Reducing Alcohol Withdrawal Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmacopsychiatry*. 2019; 52(5): 209-216.
- 17) Keating GM. Sodium oxybate: a review of its use in alcohol withdrawal syndrome and in the maintenance of abstinence in alcohol dependence. *Clin Drug Investig*. 2014; 34(1): 63-80.
- 18) Montagnese S, Russo FP, Amodio P, et al. Hepatic encephalopathy 2018: A clinical practice guideline by the Italian Association for the Study of the Liver (AISF). *Dig Liver Dis*. 2019; 51(2): 190-205.
- 19) Bateson AN. Basic pharmacologic mechanisms involved in benzodiazepine tolerance and withdrawal. *Curr Pharm Des*. 2002; 8(1): 5-21.
- 20) Owen RT. Sodium oxybate: efficacy, safety and tolerability in the treatment of narcolepsy with or without cataplexy. *Drugs Today (Barc)*. 2008; 44(3): 197-204.
- 21) Leone MA, Vigna-Taglianti F, Avanzi G, Brambilla R, Faggiano F. Gamma-hydroxybutyrate (GHB) for treatment of alcohol withdrawal and prevention of relapses. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(2):CD006266
- 22) European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol*. 2018; 69(1): 154-181.
- 23) Testino G, Bottaro LC, Patussi V, et al. Addiction disorders: a need for change. Proposal for a new management. Position paper of SIA, Italian Society on Alcohol. *Minerva Med*. 2018;109(5):369-385.
- 24) Caputo F, Vignoli T, Grignaschi A, Cibirin M, Addolorato G, Bernardi M. Pharmacological management of alcohol dependence: from mono-therapy to pharmacogenetics and beyond. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014; 24(2): 181-191.
- 25) Vignoli T. L'associazione di più farmaci per il trattamento dell'alcoldipendenza. *Mission*. 2013; 37:42-47.

Rinaldo Pellicano, Struttura Complessa di Gastroenterologia-U, Ospedale Molinette (AOU Città della Salute e della Scienza), Torino, Italia

ENCEFALOPATIA EPATICA: UNA COMPLICANZA DELLA CIRROSI EPATICA ALCOLICA

Riassunto

L'encefalopatia epatica (EPS) è una sindrome neuropsichiatrica che si può manifestare in pazienti affetti da cirrosi epatica indipendentemente dalla sua eziologia. La sua prevalenza varia tra il 20% e 80% dei pazienti con cirrosi. In Italia, il 20% dei pazienti cirrotici ospedalizzati presentano EPS. Quasi il 40% dei pazienti ospedalizzati per EPS saranno reospedalizzati. Il primo approccio ad un paziente con EPS è quello effettuare la pulizia dell'intestino mediante clistere evacuativo. Questa manovra può essere ripetuta più volte nella giornata fino alla normalizzazione della situazione neurologica. Considerando la tendenza alle ricorrenze degli episodi di EPS, è fondamentale prevenire la stipsi utilizzando quotidianamente dei lassativi per via orale (lattulosio o lattitolo). Qualora il paziente manifesti un nuovo episodio di EPS entro i 6 mesi dal primo è indicato associare a questi disaccaridi un antibiotico non assorbibile come la rifaximina, che permette di ridurre significativamente sia il tasso di ospedalizzazione che la prevenzione delle recidive a breve e a lungo termine. Ciò si riflette positivamente sul miglioramento della qualità di vita. La sua formulazione di 550 mg somministrata per 2 volte al giorno migliora notevolmente l'aderenza alla terapia

Parole Chiave:

Cirrosi Epatica, Encefalopatia Epatica, Lattulosio, Lattitolo, Rifaximina

Abstract

Hepatic encephalopathy (EPS) is a neuropsychiatric syndrome that can occur in patients with liver cirrhosis regardless of its etiology. Its prevalence varies between 20% and 80% of patients with cirrhosis. In Italy, 20% of hospitalized cirrhotic patients have EPS. Almost 40% of patients hospitalized for EPS will be re-hospitalized. The first approach to a patient with EPS is to clean the intestine with an evacuative enema. This maneuver can be repeated several times a day until the neurological situation is normalized. Considering the tendency to recurrence of EPS episodes, it is essential to prevent constipation by using oral laxatives (lactulose or lactitol) daily. If the patient experiences a new episode of EPS within 6 months from the first, it is indicated to associate these disaccharides with a non-absorbable antibiotic such as rifaximin, which allows to significantly reduce both the hospitalization rate and the prevention of short and long-term relapses. This has a positive effect on improving the quality of life. Its 550 mg formulation administered twice a day greatly improves adherence to therapy

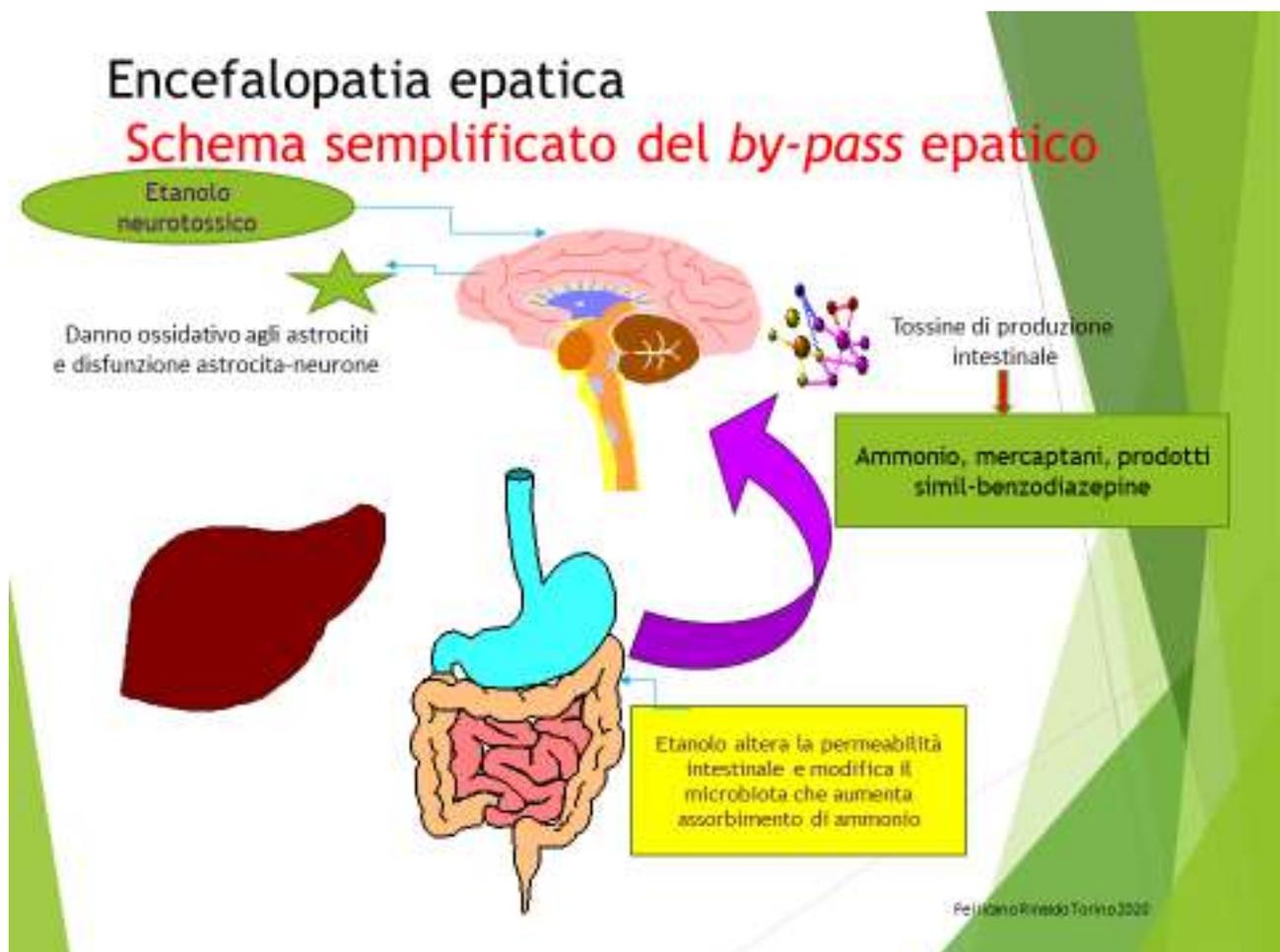
Key Words:

Cirrhosis, Hepatic Encephalopathy, Lactulose, Lactitol, Rifaximin

L'encefalopatia epatica o encefalopatia porto-sistemica (EPS) è una sindrome neuropsichiatrica che si può manifestare in pazienti affetti da cirrosi epatica indipendentemente dalla sua eziologia. La sua prevalenza varia tra il 20% e 80% dei pazienti con cirrosi. Tale ampia variabilità riflette le differenze del disegno degli studi e della tipologia di pazienti inclusi. In Italia, il 20% dei pazienti cirrotici ospedalizzati presentano EPS. Quasi il 40% dei pazienti ospedalizzati per EPS saranno riospedalizzati entro un anno per cause correlate all'encefalopatia stessa. Quindi, la gestione di questi pazienti deve essere impostata in modo tale da seguirli sia nel breve che nel lungo termine. La patogenesi multifattoriale dell'EPS vede coinvolto l'ammonio derivato dal metabolismo proteico ed altre tossine (mercaptani) di origine intestinale (Figura 1). Una caratteristica peculiare dell'EPS, nei pazienti con epatopatia ad eziologia alcolica, è di poter anche essere indotta dal doppio effetto dell'etanolo a livello intestinale e cerebrale, consistente in

- 1) aumento della permeabilità intestinale, alterazioni del microbiota e aumentato assorbimento di ammonio
- 2) effetto neurotossico con azione sia sui neuroni che sugli astrociti.

Figura 1. Schema semplificato della patogenesi dell'EPS



Mentre l'espressione temporale dell'EPS può essere occasionale, persistente o ricorrente, il suo esordio può essere spontaneo o indotto da fattori precipitanti.

Fattori Precipitanti l'EPS

L'EPS si può manifestare in seguito a numerose condizioni ma, più frequentemente, per cause specifiche potenzialmente reversibili, delle quali la principale in ordine di frequenza è la stipsi.

Altre cause sono:

- le infezioni
- l'emorragia gastrointestinale
- la disidratazione
- lo squilibrio elettrolitico (specialmente un abbassamento di potassio nel sangue)
- l'abuso di alcol o di psicofarmaci, gli antidolorifici, i diuretici
- il posizionamento di uno shunt intraepatico porto-sistemico transgiugulare (TIPS).
- La *stipsi* determina una stasi delle feci nell'intestino che favorisce la produzione e l'accumulo di ammonio in tal sede e nel sangue con le conseguenze sopra indicate.
- L'*emorragia* induce un aumento dell'azoto intestinale e di conseguenza dell'ammonio. I *sedativi*, usati in alcuni casi per trattare l'irritabilità dei pazienti con EPS, possono avere effetti gravi in quanto aumentano lo stato confusionale e quindi lo stato di irritabilità che diventa incontrollabile.
- I *diuretici* se usati in modo incontrollato determinano una perdita di sodio e potassio nel sangue, generano un'insufficienza renale e una variazione del pH ematico che a sua volta induce un incremento dell'ammonio nel sangue, che scatena gli eventi sopracitati.
- Anche le *infezioni* alterano una vasta serie di parametri tra i quali quelli del pH ematico e danno luogo agli stessi effetti. L'infezione, che può manifestarsi in ogni distretto corporeo, è ancor più severa in presenza di ascite, definizione che indica la presenza di un versamento liquido a livello addominale, configurando la cosiddetta peritonite batterica spontanea. La combinazione di ascite e insufficienza renale ha un effetto scatenante sull'EPS con conseguenze devastanti.

Quadri Clinici Dell'EPS

L'architettura epatica completamente sovertita, tipica delle cirrosi avanzate, altera la circolazione epatica, in modo che il sangue che proviene dall'intestino, ricco di sostanze assorbite durante la digestione, lo attraversa con grande difficoltà. Per giungere al cuore il sangue percorre i cosiddetti circoli collaterali, ma ciò determina il "salto" del passaggio epatico e la mancata depurazione dall'ammonio, che si produce nell'intestino in seguito alla degradazione delle proteine della carne, e dalle altre tossine intestinali. Il sangue ricco di ammonio giunge così a livello cerebrale e invece di fornire alle cellule sostanze utili alla formazione di normali neurotrasmettitori, ne fornisce altre che favoriscono la formazione di trasmettitori non efficaci. Si realizza quindi un incremento degli

aminoacidi aromatici ed una diminuzione di quelli a catena ramificata. Questa alterazione determina un rallentamento progressivo della funzione cerebrale fino a determinare uno stato di coma (assenza di coscienza).

L'EPS si manifesta in un primo momento con:

- tremore fine alle mani;
- alterazioni del ritmo sonno-veglia, con uno stato di insonnia notturna e sonnolenza diurna;
- alterazioni imprevedibili dell'umore;
- alterazioni del senso critico;
- rallentamento dell'eloquio e confusione dei termini (si usano parole sbagliate per indicare oggetti o azioni ben conosciuti);
- aprassia costruttiva, ovvero incapacità a fare disegni semplici per il tremore alle mani e per la difficoltà a concentrarsi nell'esecuzione di una forma.

A tutto ciò si aggiunge un disorientamento temporo-spaziale. La situazione, se non trattata in tempo, evolve verso uno stato progressivo di rallentamento cerebrale fino ad uno stato di sonno progressivo che prelude allo stato di coma, spesso reversibile.

Il paziente con EPS spesso presenta un tipico odore dolciastro del respiro, detto fetor hepaticus. Inoltre, se stende le braccia in avanti con i polsi flessi all'indietro, si osserva un caratteristico tremore a scosse ritmiche, a battito d'ali detto flapping tremor o asterixis. Con il progredire dello stato confusionale questo segno è sostituito da un aumento anomalo dei riflessi.

Nel paziente con epatopatia ad eziologia alcolica, comorbidità da considerare oltre all'EPS, sono il delirium tremens, indotto dalla cessata assunzione di alcolici (magari in corso di ricovero), caratterizzato da allucinazioni a volte di difficile controllo e la sindrome di Korsakoff, dovuta a deficit di vitamina B1 con amnesia, neuropatia periferica, atassia cerebellare e miopatia.

Diagnosi Di EPS

- a. Il primo approccio davanti ad un paziente con EPS prevede un corretto inquadramento diagnostico, per escludere cause diverse da quella epatica.
- b. La diagnosi differenziale dell'EPS richiede di considerazione le seguenti eziologie alternative:

Encefalopatie metaboliche

- ▶ Diabete
- ▶ Ipossia
- ▶ Narcosi (CO₂)

Encefalopatie tossiche

- ▶ alcol
- ▶ farmaci

Eventi intracranici

- ▶ Emorragia o infarto intracerebrale
- ▶ Infezioni (ascessi meningiti)
- ▶ Encefaliti

Nella pratica clinica, un paziente seppur cirrotico con alterazioni neuropsichiatriche, che non risponde ad un trattamento standard come di seguito descritto, deve essere indagato con il dosaggio dell'ammoniemia e/o indagini neurologiche di imaging (spesso su indicazione neurologica). Il dosaggio dell'ammoniemia deve essere effettuato su sangue arterioso, perché quello di origine venosa contiene anche ammonio di origine muscolare. Da sottolineare che mentre l'ammoniemia nei pazienti cirrotici è spesso elevata, a volte indipendentemente dallo stato neuropsichiatrico, la presenza di valori di ammonio nei limiti di norma in un paziente con disturbi neuropsichiatrici, indirizzano il clinico verso altre diagnosi.

Approccio Terapeutico

Il primo approccio ad un paziente con EPS è quello effettuare la pulizia dell'intestino mediante clistere evacuativo. Questa manovra può essere ripetuta più volte nella giornata fino alla normalizzazione della situazione neurologica.

Considerando la tendenza alle ricorrenze degli episodi di EPS (come sopra indicato), è fondamentale prevenire la stipsi utilizzando quotidianamente dei lassativi per via orale (in genere in sciroppo), dei quali i più indicati sono i disaccaridi non assorbibili (lattulosio e lattitolo). Questi disaccaridi eliminano l'ammonio luminale, alterano la flora batterica intestinale (favorendo batteri saccarolitici a svantaggio di quelli proteolitici, produttori di ammonio) e acidificano il lume intestinale mediante la produzione di acido lattico o acetico da parte del microbiota. La dose ottimale dei lassativi è quella che permette di ottenere 2 o 3 evacuazioni giornaliere di feci morbide.

Qualora il paziente manifesti un nuovo episodio di EPS entro i 6 mesi dal primo è indicato associare a questi disaccaridi un antibiotico non assorbibile come la rifaximina, che permette di ridurre significativamente sia il tasso di ospedalizzazione che la prevenzione delle recidive a breve e a lungo termine. Ciò si riflette positivamente sul miglioramento della qualità di vita. La sua formulazione di 550 mg somministrata per 2 volte al giorno migliora notevolmente l'aderenza alla terapia, permettendo un minor numero di somministrazioni rispetto alla formulazione tradizionale. La terapia definitiva dell'EPS resta il trapianto epatico

CONCLUSIONI

L'EPS rappresenta una sfida nella pratica clinica, che vede coinvolti medici di varie specialità ma anche i famigliari dei pazienti e il personale sanitario che svolgono la funzione di caregiver, con lo scopo di ridurre le ospedalizzazioni e i costi di gestione, garantendo un accettabile livello di qualità delle prestazioni sanitarie. Nel paziente con epatopatia da alcol si devono aggiungere le problematiche legate all'assunzione inappropriata, consapevole o inconsapevole, di alcolici.

Per Corrispondenza:

Rinaldo Pellicano, Ambulatori di Gastroenterologia, Ospedale Molinette-SGAS, Via Cavour 31, 10126 Torino, Italia. E-mail: rinaldo_pellican@hotmail.com

Referenze Bibliografiche

- American Association for the Study of Liver Disease, European Association for the Study of the Liver. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Disease. *J Hepatol* 2014;61:642-59.
- Bajaj et al. Rifaximin improves driving simulator performance in a randomized trial of patients with minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2011;140:478-87.
- Balbinot et al. Hospital readmission of patients with hepatic encephalopathy: Is the introduction of the formal caregiver useful in care management? *Dig Liver Dis* 2020;52: 358-9
- Bass et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010;362:1071-81.
- Montagnese et al. Hepatic encephalopathy 2018: A clinical practice guideline by the Italian Association for the Study of the Liver (AISF). *Dig Liver Dis* 2019;51:190-205.
- Sanyal et al. Randomised clinical trial: rifaximin improves health-related quality of life in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy-a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:853-61.
- Singal et al. ACG clinical guideline: alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 2018;113:175-94.
- Testino et al. Addiction disorders: a need for change. Proposal for a new management. Position paper of SIA, Italian Society on Alcohol. *Minerva Med* 2018;109:369-85.
- Testino et al. Management of end-stage alcohol-related liver disease and severe acute alcohol-related hepatitis: position paper of the Italian Society on Alcohol (SIA). *Dig Liver Dis* 2020; 52: 21-32

Marco Domenicali, U.O Medicina Interna Ospedale Santa Maria delle Croci Ravenna, AUSL della Romagna.

**TRATTAMENTO DELL'EPATITE ACUTA ALCOLICA
- CASE REPORT -**

Riassunto

L'epatite acuta alcolica (EAA) è una frequente causa di insufficienza epatica acuta. Il trapianto di fegato rappresenta l'unica terapia delle forme severe che non rispondono al trattamento corticosteroidico. Il presente articolo riporta il caso clinico del Sig. M.L., ricoverato per ittero, astenia, febbricola. L'anamnesi e gli esami laboratoristici hanno confermato l'ipotesi di EAA di grado severo senza segni di encefalopatia e di crisi astinenziali. Il paziente è stato sottoposto a trapianto di fegato e questo "case report" discute gli aspetti clinici ed assistenziali.

Parole Chiave

epatite acuta, trapianto di fegato

Abstract

Acute alcoholic hepatitis is a frequent cause of acute liver failure. Liver transplantation is the only therapy for severe forms that do not respond to corticosteroid treatment. This article reports the clinical case of Mr. M.L., hospitalized for jaundice, asthenia, low-grade fever. The medical history and laboratory tests confirmed the hypothesis of acute alcoholic hepatitis without signs of encephalopathy and withdrawal symptoms. The patient underwent a liver transplant, and this case report discusses the clinical and care aspects.

Key Words

acute alcoholic hepatitis, liver transplantation

INTRODUZIONE

L'epatite acuta alcolica (EAA) è una malattia infiammatoria a carico del fegato, causata dall'abuso di alcol protratto nel tempo. Si ritiene che l'alcol possa essere sospettato come causa dell'epatopatia in qualsiasi paziente che ne consumi 100 g/die (circa 8-10 drink). Se il consumo di alcolici del paziente è dubbio, l'anamnesi deve essere confermata dai membri della famiglia o dai conviventi [1]. I pazienti possono essere sottoposti a screening per l'alcolismo utilizzando il questionario CAGE (la necessità di dovere smettere (Cut down), la noia (Annoyed) per le critiche, la colpevolezza (Guilty) per avere bevuto, e la necessità di bere per aprire gli occhi la mattina o Eye-opener) [1,2].

I pazienti con EAA riferiscono frequentemente di essere stati astinenti dall'alcol per alcuni giorni prima dell'esordio della patologia in quanto infastiditi dai primi sintomi. Quindi, è importante investigare il consumo di alcol su un arco temporale esteso, indagando in particolare se il paziente ha aumentato recentemente il consumo di alcol in seguito a recenti eventi stressanti [3].

In questi pazienti l'anamnesi, oltre che per valutare il consumo alcolico, è di fondamentale importanza anche per escludere altre eziologie di epatite acuta come, ad esempio, quelle indotte da farmaci; per tale motivo appare opportuno verificare con attenzione quali farmaci assume il paziente e se ha apportato modifiche terapeutiche recenti [3,4]. Infine, è di fondamentale importanza escludere la presenza di epatopatie di differente eziologia come epatiti virali, autoimmuni [1-3].

Non esiste un esame di laboratorio specifico per l'epatopatia alcolica; però il laboratorio è di fondamentale importanza: prima di tutto per verificare la funzionalità epatica (tempo di protrombina; bilirubina, aminotransferasi, e albumina) [1,3].

Gli indicatori della gravità della malattia epatica sono:

- La bilirubina sierica, che rappresenta la funzione secretoria
- Tempo di protrombina o rapporto internazionale normalizzato, che riflette la capacità sintetica
- L'albumina sierica può essere bassa e solitamente riflette la denutrizione, ma a volte riflette l'insufficienza epatica e la conseguente ridotta sintesi epatica, soprattutto nelle forme acute su cronico [2].

Infatti, frequentemente l'epatite acuta alcolica insorge su un'epatopatia cronica legata al consumo di alcol o di altra eziologia.

L'aumento delle aminotransferasi è moderato (< 300 UI/L) e non riflette la gravità del danno epatico. Il rapporto tra aspartato aminotransferasi (AST) e alanina aminotransferasi (ALT) è ≥ 2 . La causa dei bassi valori delle ALT è il deficit alimentare di piridossal fosfato (vitamina B6), che è necessario per la funzione dell'ALT. Il suo effetto sulle AST è meno marcato. La gamma-glutamil transpeptidasi sierica aumenta a causa dell'induzione che l'etanolo induce questo enzima e per il fatto che i pazienti abbiano una colestasi o un danno epatico [1]. Anche l'emocromo può essere utile come valutazione

di primo livello in quanto la macrocitosi con un volume corpuscolare medio > 100 fL rispecchia l'effetto diretto dell'alcol sul midollo osseo, così come l'anemia macrocitica, dovuta al deficit di folati, che è frequente negli alcolisti malnutriti [1,3,5].

La trombocitopenia può essere dovuta agli effetti tossici diretti dell'alcol sul midollo osseo o alla splenomegalia secondaria all'ipertensione portale.

La leucocitosi neutrofila può essere la conseguenza dell'epatite alcolica, nonostante debba essere sospettata la presenza di infezioni coesistenti (in particolare la polmonite e la peritonite batterica spontanea) [1,2].

Infine, gli esami di laboratorio hanno un ruolo fondamentale per escludere epatiti virali ed autoimmuni.

La diagnostica per immagini non fornisce elementi per confermare la diagnosi di EAA ma permette di escludere altre cause di insufficienza epatica e permette di verificare se si tratta di una epatopatia acuta o di una acuta su cronica [5]. L'ecografia addominale o la TC possono suggerire la presenza di steatosi epatica o svelare una splenomegalia, i segni dell'ipertensione portale o la presenza di ascite [1-3].

La diagnosi differenziale dell'epatite alcolica include steatoepatite non alcolica, epatite virale acuta, il danno epatico indotto da farmaci, il morbo di Wilson fulminante, le epatopatie autoimmuni, il deficit di alfa-1 antitripsina, l'ascenso epatico piogenico, la colangite ascendente e la progressione di un carcinoma epatocellulare [2].

Nel caso sussistano dubbi diagnostici potrebbe essere utile la biopsia epatica che potrebbe essere utile nelle seguenti situazioni.

- Una diagnosi clinica poco chiara (p. es., dati clinici e di laboratorio contrastanti, aumenti persistenti dei livelli dell'aminotransferasi di difficile interpretazione)
- Il sospetto clinico di > 1 causa di malattia epatica (p. es., abuso di alcol più epatite virale)

La biopsia consente di confermare l'epatopatia, aiuta a capire se l'abuso di alcol è la causa più probabile e a stabilire lo stadio del danno epatico. Qualora si osservi un accumulo del ferro, la misura del contenuto di ferro e l'esame genetico consentono di escludere l'emocromatosi ereditaria come causa o come possibile concausa dell'epatopatia [1-3].

I Modelli Prognostici

Sono stati sviluppati diversi modelli prognostici che mirano a identificare i pazienti ad alto rischio di morte. Tra questi, la funzione discriminante Maddrey (DF) è stato il primo punteggio a definire in modo affidabile gli individui al più alto rischio di morte a breve termine e rimane ampiamente utilizzato nella pratica clinica e nelle sperimentazioni cliniche. Il DF identifica un valore di cut-off di 32 pazienti con EAA grave ed è solitamente la soglia utilizzata per iniziare una terapia specifica.

Di fondamentale importanza lo score di Lille che permette di valutare se il paziente ha risposto al trattamento dopo 7 gg di trattamento di corticosteroidi. Nel caso in cui sia inferiore a 0,45 il trattamento è efficace e deve essere continuato fino al 28 giorni altrimenti va sospeso e valutata l'indicazione al trapianto di fegato [6].

La Terapia

L'uso di corticosteroidi per il trattamento dell'AH è stato controverso, a causa dei risultati divergenti sia in singoli studi che in metanalisi [6-10]. Un ampio studio multicentrico randomizzato (STOPAH) è stato condotto nel Regno Unito tra 2011 e 2014, in pazienti con diagnosi clinica di grave EAA, al fine verificare in modo definitivo l'utilità dei corticosteroidi e della pentossifillina [11]. Questo studio ha riportato una lieve riduzione della mortalità a 28 giorni per i pazienti trattati con prednisolone 40 mg / die rispetto ai pazienti di controllo; al contrario la terapia con pentossifillina non ha fornito alcun beneficio. Purtroppo, questa riduzione di mortalità non si confermava dopo un mese [6].

Bisogna tener presente che la terapia corticosteroidica in questi pazienti potrebbe aumentare rischi di sepsi e di sanguinamento gastrointestinale [6]. Pertanto, appare di fondamentale importanza identificare i pazienti che possono rispondere a tale trattamento precocemente per minimizzare il rischio di avversi [6].

Il punteggio di Lille consente di prevedere la scarsa risposta ai corticosteroidi a sette giorni di terapia [6].

Nei pazienti che non rispondono a trattamento corticosteroidico, appare di fondamentale importanza il trapianto di fegato se in paziente non presenta controindicazioni [6, 12-15]

CASO CLINICO

Il seguente caso clinico descrive l'evoluzione clinica di M. L. maschio di 53 anni che si presenta in un Pronto Soccorso di un ospedale in provincia di Bologna per la comparsa da circa 10 giorni di una sintomatologia caratterizzata da: astenia, ittero febbricola e lieve aumento della circonferenza addominale. Il paziente riferisce di aver sofferto di rachialgia circa due settimane dal ricovero per cui aveva assunto qualche compressa di FANS.

All'ingresso in reparto in reparto il paziente appariva vigile, orientato e collaborante. I parametri vitali erano normali (PA: 110/70 mmHg; FC: 85 bpm; SatO2 97% in aria ambiente), era presente febbricola (37,5 °C). Il paziente appariva itterico, erano presenti soffusioni emorragiche diffuse e spider nevi al viso ed al dorso; l'obiettività cardiaca e polmonare non documentavano reperti patologici; l'addome era trattabile, non dolente con fegato debordante 2-3 dita dall'arcata costale, borborigmi presenti. Non flapping tremor e non sintomi astinenziali (CIWA-Ar <8).

Esami ematici documentavano marcato aumento delle transaminasi GOT (302 U/L), GPT (203 U/L), GGT (233 U/L), della bilirubina totale (19.29 mg/dl) bilirubina indiretta (13,59 mg/dl); INR lievemente aumentato [1,39].

L'esame emocromocitometrico documentava severa piastrinopenia PLT 32000/ul PCT 2,4 ng/dl

Anamnesi Patologica Remota Documentava:

- **disturbo da uso di alcol** di grado severo secondo DSM-V (consumo di circa 10-12 unità alcoliche/die pari a 120-140 g di alcol/die) da almeno 20 anni;
- **tabagismo** (circa 20 sigarette/die) da circa 35 anni;
- **pregresso uso di eroina** (dai 20 ai 30 anni di età, per via endovenosa)
- **pregresso disturbo da uso di cocaina** (dai 40 ai 50 anni di età per via inalatoria).
- Il paziente non si era mai rivolto a servizi territoriali per le dipendenze ed aveva autosospeso l'uso di eroina e cocaina e non aveva mai usato farmaci anti-craving o avversativi per l'alcol.
- **Epatopatia HCV** relata eradicata con interferone (il paziente non ha con se documentazione specifica sarebbe stato trattato in un centro di un'altra regione nella quale risiedeva al tempo)
- Sono stati eseguiti i seguenti esami strumentali

Accertamenti Eseguiti

- **Elettrocardiogramma:** ritmo sinusale, FC 100 bpm, PR nei limiti.
- **Rx torace:** discreto rinforzo della trama bronco-vasale alle perilari inferiori specie a dx.
- **Ecografia dell'addome:** fegato ingrandito, steatosico, colecisti distesa con pareti ispessite e di aspetto laminato con dilatazione infundibolare, alitiasica, non dilatazioni delle vie biliari intraepatiche.
- **Ecocardiogramma:** lieve dilatazione e ipocinesia diffusa del ventricolo sinistro, possibile fase iniziale di cardiomiopatia alcolica, FE 51%, versamento pericardico retro-atriale dx privo di ripercussioni emodinamiche.
- **TC torace/addome con mdc:** non confermata polmonite quadro di epatopatia cronica; versamento periepatico, perisplenico e dello scavo pelvico, ectasia della vena porta come da ipertensione portale non confermata colecistite.

Gli esami di laboratorio confermavano la positività degli anticorpi anti-HCV anche se ripetuti dosaggi dell HCV RNA non documentava replicazione virale.

Non sono stati documentati autoanticorpi.

Il paziente è stato trattato con corticosteroidi ma non ha avuto miglioramenti della funzione epatica e pertanto è stato valutato per trapianto di fegato.

Il paziente aveva come care giver convivente la compagna anche se i famigliari erano lontani nel paese d'origine.

Evoluzione Clinica

Durante la degenza, progressivo peggioramento del quadro di insufficienza epatica con epatite acuta alcolica di grado severo (Maddrey Score = 67) che necessitava di trattamento farmacologico.

La terapia steroidea è stata combinata con trattamento antibiotico con ceftriaxone e.v. ma non si è verificata un miglioramento della funzione epatica dopo 7 giorni di trattamento. Si segnala il miglioramento dei parametri laboratoristici di flogosi che si sono normalizzati.

Durante questo periodo è stato contattato il centro trapianto per pre-discutere il paziente e organizzare il trasferimento nel caso in cui non fosse migliorato con la terapia farmacologica.

Il paziente non ha presentato sintomi da astinenza da alcol durante tutta la degenza.

Purtroppo, il trattamento steroideo non ha migliorato la funzione epatica e pertanto il paziente è stato trasferito presso il centro trapianti per completare lo studio fattibilità per trapianto di fegato.

Dopo 3 settimane, il paziente è stato sottoposto a trapianto. Dopo il trapianto il paziente non ha presentato complicanze si è solo verificato un rallentamento nel recupero funzionale secondario a marcato decondizionamento e da neuropatia sensitivo motoria.

Visita Medica a 45 gg Post Trapianto:

Paziente astinente recupero post trapianto rallentato da neuropatia sensitivo motoria invalidante ma in via di graduale risoluzione; il paziente sta eseguendo trattamento riabilitativo.

Visita Medica a 90 GG Post Trapianto:

Astensione completa da alcol. Il paziente attualmente nega craving permane depressione reattiva.

DISCUSSIONE

Il caso clinico di M.L. è un caso emblematico di epatite acuta alcolica, una gravissima sindrome caratterizzata da insufficienza epatica acuta, che colpisce prevalentemente soggetti di età compresa tra 40-60 anni, con storia di forte abuso alcolico [3].

Sebbene il quadro clinico abbia un esordio acuto, essa rappresenta molto spesso una esacerbazione di una epatopatia cronica sottostante che in questo caso presenta una doppia eziologia (pregressa HCV e alcol) [5].

In questo caso clinico la somministrazione di corticosteroidi ha richiesto qualche riflessione; infatti, gli esami laboratoristici eseguiti all'ingresso documentavano un possibile addensamento polmonare e l'ecografia dell'addome poteva suggerire la presenza di colecistite. Entrambi questi sospetti diagnostici erano però smentiti dalla TC addome e torace e non erano supportati dalla sintomatologia clinica del paziente che presentava unicamente febbre che potrebbe essere comunque attribuibile alla EAA [3,4].

Comunque, il paziente è stato trattato con antibiotico terapia empirica come ampiamente consigliato dalla letteratura [5,6].

Mentre in passato tali pazienti generalmente erano esclusi da trapianto di fegato, negli ultimi anni è stata documentata una migliore sopravvivenza dei pazienti con epatite acuta alcolica sottoposti a precoce trapianto di fegato rispetto ad un gruppo di pazienti non sottoposti a trapianto entro i primi sei mesi [10-15]; sulla base di queste evidenze alcune Regioni stanno sviluppando percorsi terapeutici specifici per questa condizione [15].

È interessante notare come in questi pazienti, una volta trapiantati, si è osservata una percentuale ridotta di casi con recidiva di assunzione di alcool entro due anni di follow-up [6,7]. Analoghi risultati sono stati documentati da Singhal et al. [10] che mostrava simile sopravvivenza generale e del graft a 5 anni dal trapianto nei pazienti sottoposti a trapianto per epatite acuta alcolica rispetto ai pazienti con cirrosi alcolica.

Proprio queste evidenze supportano l'invio precoce di questi pazienti ad un centro trapianti per verificare la fattibilità di questa opzione terapeutica nei pazienti che non rispondono alla terapia medica come M.L. [6,15].

Il percorso di valutazione di questi pazienti è diverso da quello del paziente con Cirrosi epatica alcolica anche in stadio terminale, poiché, spesso, non è possibile eseguire, per motivi clinici e di tempo, una completa valutazione multidisciplinare preliminare alla candidatura a trapianto di fegato, soprattutto dal punto di vista strettamente psichiatrico/psicologico e socio-ambientale [15]. Infatti, bisogna tener presente che frequentemente il paziente alcolista presenta una comorbidità psichiatrica associata a problemi sociali che possono limitare l'aderenza terapeutica nel post trapianto [6]. Nonostante questa difficoltà individuare un care giver che possa aiutare il paziente sembra essere di fondamentale importanza nella fase post trapianto particolarmente durante il primo anno [15].

In questo caso comunque è stato possibile identificare un care giver che potesse supportare il paziente e questo fattore è fondamentale per assicurare mal paziente, in particolare nel primo anno dopo trapianto, un adeguato supporto e potrebbe contribuire alla riduzione del rischio di ricaduta [15].

In effetti il recupero post operatorio è stato complicato per la difficoltà a recuperare il cammino in autonomia e per le depressione che potrebbe essere attribuita proprio a queste difficoltà cliniche nel post trapianto; però è interessante osservare che il paziente non ha riferito craving.

In conclusione, questo caso clinico conferma l'utilità e la sicurezza del trapianto di fegato come terapia dell'epatite acuta alcolica di grado severo non rispondente alla terapia medica.

Per Corrispondenza:

Marco Domenicali, UOC Medicina interna Ospedale Santa Maria delle Croci Viale Randi 5, Ravenna. E-mail: m.domenicali@unibo.it

BIBLIOGRAFIA

- 1) Im Y Gene. Acute Alcoholic Hepatitis. Clin Liver Dis 2019 Feb;23(1):81-98. doi: 10.1016/j.cld.2018.09.005. Epub 2018 Oct 26.
- 2) Lucey M, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. N Engl J Med. 2009;360:2758–2769.
- 3) Dugum MA: Acute Alcoholic Hepatitis, the Clinical Aspects . Clin Liver Dis. 2016;20:499-508.
- 4) Marrone G, Vaccaro FG, Biolato M, Miele L, Liguori A, Araneo C, Ponziani FR, Mores N, Gasbarrini A, Grieco A. Drug-induced liver injury 2017: the diagnosis is not easy but always to keep in mind. European Review for Medical and Pharmacological Sciences 2017; 21 (1 Suppl): 122-134.
- 5) Sarin SK: Acute-on-chronic liver failure: terminology, mechanisms and management. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2016;13:131-49.
- 6) European Association for the Study of the Liver.EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. Journal of Hepatology 2018;69:154-181
- 7) Imperiale TF, McCullough AJ. Do corticosteroids reduce mortality from alcoholic hepatitis? A meta-analysis of the randomized trials. Ann Intern Med 1990;113:299–307.
- 8) Imperiale TF, O'Connor JB, McCullough AJ. Corticosteroids are effective in patients with severe alcoholic hepatitis. Am J Gastroenterol 1999;94:3066–3068.
- 9) Christensen E, Gluud C. Glucocorticoids are ineffective in alcoholic hepatitis: a meta-analysis adjusting for confounding variables. Gut 1995;37:113–118.
- 10) Singh S, Murad MH, Chandar AK, Bongiorno CM, Singal AK, Atkinson SR, et al. Comparative effectiveness of pharmacological interventions for severe alcoholic hepatitis: a systematic review and network metaanalysis. Gastroenterology 2015;149:958–970.
- 11) Thursz MR, Richardson P, Allison M, Austin A, Bowers M, Day CP. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. N Engl J Med. 2015;372:1619–1628.
- 12) Mathurin P, Moreno C, Samuel D, Dumortier J, Salleron J, Durand F, et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. N Engl J Med 2011;365:1790–1800.

- 13) Singal AK: Outcomes after liver transplantation for alcoholic hepatitis are similar to alcoholic cirrhosis: exploratory analysis from the UNOS database. *Hepatology*. 2012;55:1398-405
- 14) Addolorato G: Liver Transplantation for Alcoholic Liver Disease. *Transplantation* 2016;100:981-7.
- 15) Regione Emilia-Romagna. Linee di indirizzo regionali Alcol e trapianti di fegato in Emilia-Romagna https://salute.regione.emilia-romagna.it/dipendenze-patologiche/i-servizi/copy_of_i-centri-algologici-1/per-approfondimenti-documentazione



Società Italiana di Alcolologia (SIA)

Monotematica SIA
Epatopatia alcol correlata in era SARS-CoV-2
15 Gennaio 2021

PROGRAMMA SCIENTIFICO

Moderatori: Fabio Caputo, Gianni Testino

- 15.45 **Saluto di apertura e presentazione del Corso**
Fabio Caputo, Gianni Testino
- 16.00 **Aspetti epidemiologici dei DUA**
Emanuele Scafato
- 16.15 Questions & Answers
- 16.20 **Infezione da SARS-CoV-2: aspetti generali e terapia**
Pierluigi Viale
- 16.35 Questions & Answers
- 16.40 **Epatopatia alcol correlata e COVID-19**
Gianni Testino
- 16.55 Questions & Answers
- 17.00 **Encefalopatia epatica ed aderenza terapeutica**
Rinaldo Pellicano
- 17.15 Questions & Answers
- 17.20 Break
- 17.25 **L'introduzione del care-giver formale in un Servizio di Epatologia**
Patrizia Balbinot
- 17.40 Questions & Answers
- 17.45 **La gestione dei disordini da uso di alcol in era COVID-19**
Fabio Caputo
- 18.00 Questions & Answers
- 18.05 **Il servizio territoriale per problemi alcol-correlati e lock-down**
Livia Macciò
- 18.20 Questions & Answers
- 18.25 **Take home message**
Valentino Patussi
- 18.40 **Conclusioni e chiusura dei lavori**

Provider e Segreteria Organizzativa
MCC srl

Viale A. Oriani, 2 - 40137 Bologna
Tel. 051 263703 Fax 051 238564
segreteria@mccstudio.org www.mccstudio.org



Società Italiana di Alcolologia (SIA)

Monotematica SIA
Epatopatia alcol correlata in era SARS-CoV-2
15 Gennaio 2021

INFORMAZIONI SCIENTIFICHE

Board Scientifico

Fabio Caputo, Cento (FE)
Valentino Patussi, Firenze
Emanuele Scafato, Roma
Gianni Testino, Genova

Faculty

Patrizia Balbinot, Genova
Fabio Caputo, Cento (FE)
Livia Macciò, Savona
Valentino Patussi, Firenze
Rinaldo Pellicano, Torino
Emanuele Scafato, Roma
Gianni Testino, Genova
Pierluigi Viale, Bologna

ECM- Educazione Continua in Medicina

MCC srl, Provider ECM n. 1726, accrediterà il Corso per le categorie **Medico Chirurgo** (con specializzazione in: Chirurgia Generale, Farmacologia e Tossicologia Clinica, Igiene, Epidemiologia e Sanità Pubblica, Gastroenterologia, Geriatria, Malattie Infettive, Medicina e chirurgia di accettazione e di urgenza, Medicina Interna, Medicina Generale - *Medici di Famiglia*, Neurologia, Oncologia, Psichiatria), **Psicologo**, **Educatore Professionale**, **Infermiere**.

INFORMAZIONI GENERALI

Tipologia evento

Formazione a distanza (FAD) sincrona: corso in diretta su piattaforma multimediale dedicata (www.fadmcc.it).

Provider e Segreteria Organizzativa



MCC srl

Viale A. Oriani, 2 - 40137 Bologna
Tel: 051.263703 fax: 051.238564
info@mccstudio.org www.mccstudio.org

Provider e Segreteria Organizzativa

MCC srl

Viale A. Oriani, 2 - 40137 Bologna
Tel. 051 263703 Fax 051 238564
segreteria@mccstudio.org www.mccstudio.org

ALCOL: più sai, meno rischi!

Consumare alcol NON PROTEGGE da Covid-19

L'ALCOL DISINFETTA IL CAVO ORALE? FALSO

Consumare bevande alcoliche o nebulizzarle in gola **NON** disinfetta e **NON** igienizza il cavo orale.

L'alcol danneggia la mucosa della bocca e la rende più vulnerabile alle infezioni. Un effetto igienizzante si ha con altissimi livelli di gradazione alcolica che, tuttavia, espongono la mucosa a un danno diretto, fino a causare tumori al cavo orale, alla faringe e all'esofago.

L'ALCOL È UN IMMUNOSOPPRESSORE? VERO

Il consumo di bevande alcoliche **pregiudica il sistema immunitario, riduce gli anticorpi e rende più vulnerabili alle infezioni virali**, comprese quella da Covid-19.

L'ALCOL AUMENTA LA LUCIDITÀ E I RIFLESSI? FALSO

L'assunzione di alcol, anche in piccole quantità, **riduce i riflessi e la lucidità mentale**.

L'iniziale disinibizione dovuta al suo consumo, può portare a sottovalutare e trasgredire le norme di distanziamento sociale necessarie per l'epidemia da Covid-19.

L'ALCOL È ANTIDEPRESSIVO E AIUTA A SOPPORTARE LE ATTUALI LIMITAZIONI? FALSO

L'alcol **aggrava i sintomi della depressione e aumenta l'irritabilità e l'ansia**, anche se inizialmente i suoi effetti possono essere percepiti come benefici e illuderci di vivere meglio le limitazioni imposte dal Covid-19, in realtà l'alcol va a deprimere il sistema nervoso e l'attività cerebrale con un effetto sedativo che può portare a isolarci più del necessario peggiorando i rapporti sociali.

ALCOL E FUMO: MAI INSIEME!

Consumare bevande alcoliche facilita l'assorbimento delle sostanze cancerogene contenute nel fumo di tabacco, aumenta il rischio di tumore alla bocca, all'esofago e al tratto respiratorio superiore.

In caso di malattia Covid-19, chi usa alcol e fuma rischia un decorso più grave.

nuovo coronavirus

*Attenzione (anche) al...
fumo di sigaretta*

Fumare nuoce gravemente la salute.
Ma nuoce di più nei tempi del COVID-19.

Studi recenti condotti in Cina indicano un aumento significativo del rischio (di almeno 3 volte) di sviluppare polmonite severa da COVID-19 in pazienti con storia di uso di tabacco rispetto a non fumatori.

Sfrutta il maggior tempo libero e la necessità di cambiamento delle abitudini giornaliere per abbandonare il consumo dei prodotti del tabacco e di nicotina.

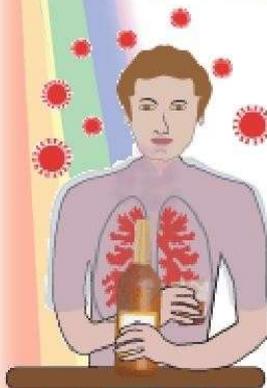
Chiama il Numero Verde ISS contro il Fumo
800 554088 per informazioni e sostegno nel cambiamento.



Assunzione di bevande alcoliche e COVID-19

Le cose da sapere, le *fake news* da sfatare

La situazione emergenziale che stiamo vivendo, così diversa dai contesti di vita convenzionali che la maggior parte delle persone ha condotto sino ai primi di marzo, rende necessario, e urgente, porre maggiore attenzione agli effetti negativi e pregiudizievoli per la salute delle bevande alcoliche. È inoltre fondamentale smentire con l'evidenza scientifica le *fake news* che circolano riguardo presunte proprietà benefiche dell'alcol nei confronti del virus SARS-CoV-2.



L'alcol è un immunosoppressore e favorisce le infezioni virali e polmonari

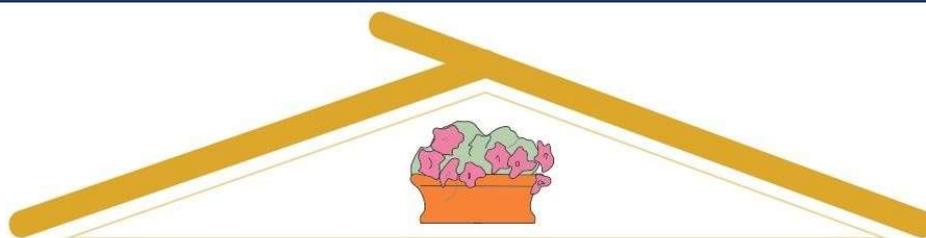
È evidenza da tempo consolidata dalla revisione sistematica della letteratura scientifica che il consumo di bevande alcoliche pregiudica il sistema immunitario e la risposta anticorpale, esponendo i consumatori a una maggiore vulnerabilità alle infezioni virali, soprattutto da virus respiratori e polmonari, categoria a cui appartiene il virus SARS-CoV-2, responsabile della COVID-19.



L'alcol non disinfetta né igienizza

Come di recente ribadito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, non esiste alcuna evidenza scientifica che un consumo moderato di vino o la nebulizzazione di superalcolici possa contribuire a una migliore igienizzazione del cavo orale e della faringe. Infatti, affinché l'alcol abbia un effetto disinfettante dovrebbe avere una gradazione di almeno 63° esponendo tuttavia la mucosa a un potenziale danno diretto, come testimoniato dal noto e diffuso effetto cancerogeno alcolcorrelato.





Il corpo femminile è più vulnerabile agli effetti negativi dell'alcol



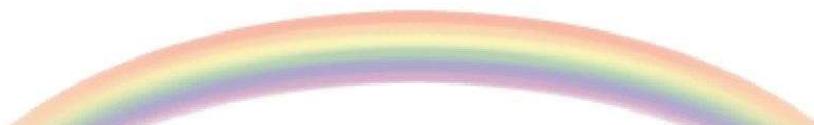
L'organismo femminile, rispetto a quello maschile, è più vulnerabile agli effetti negativi dell'alcol. Per questo motivo, a parità di quantità di bevande alcoliche consumate, le donne sperimentano maggiori effetti negativi del bere, assorbendo rapidamente ed eliminando più lentamente gli alcolici. Ciò spiega il perché bevono, in media, meno dell'uomo. Considerando inoltre che le donne hanno una mortalità inferiore da COVID-19, è evidente quanto sia importante che mantengano al minimo il consumo di alcol. In questo modo si esporrebbero al minor rischio possibile e potrebbero anche influire positivamente sul consumo alcolico e i livelli di rischio del partner e dei conviventi. Bere meno o nulla è sicuramente meglio.



L'alcol toglie lucidità

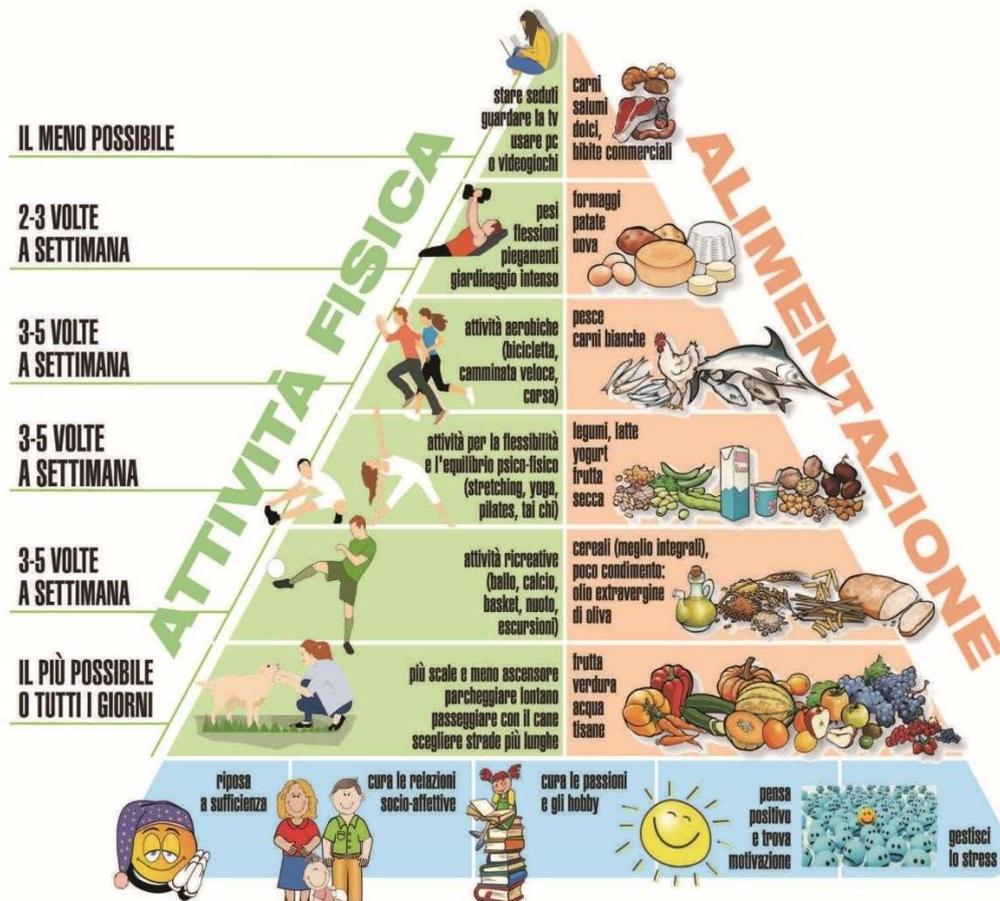
L'abuso di alcol può portare a gesti irrazionali in un momento in cui è necessario mantenere adeguati livelli di controllo e vigilanza. Bere secondo modalità inebrianti o intossicanti può portare a trasgredire alle norme di distanziamento sociale richieste per fronteggiare la situazione emergenziale che stiamo vivendo. Inoltre, in caso di intossicazione, si renderebbe necessario un intervento medico in Pronto Soccorso che, nella attuale situazione, è da evitare.

Autori: Emanuele Scafato, Claudia Gandin, Silvia Ghirini e Alice Matone - Centro OMS Promozione della Salute e Ricerca sull'Alcol, Centro nazionale dipendenze e doping (ISS)



**Passo
dopo
passo
verso**

stili di vita sostenibili



APPROCCIO ALLA VITA

Vivi ecologicaMENTE...

Piccole scelte quotidiane che fanno la differenza per noi e per il nostro pianeta



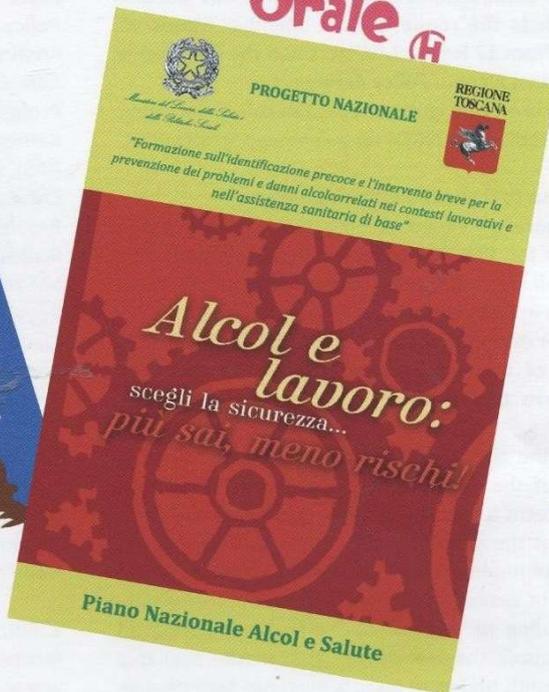
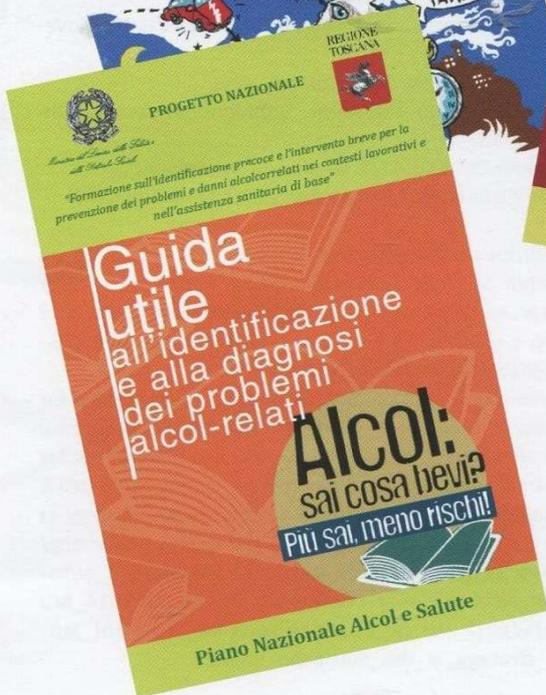
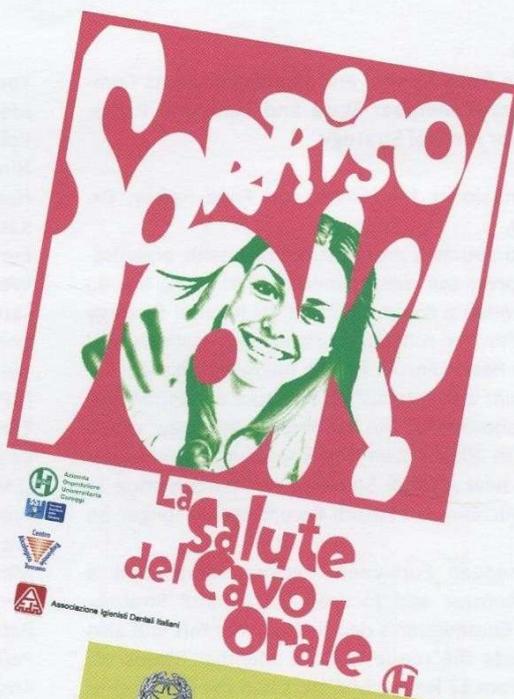
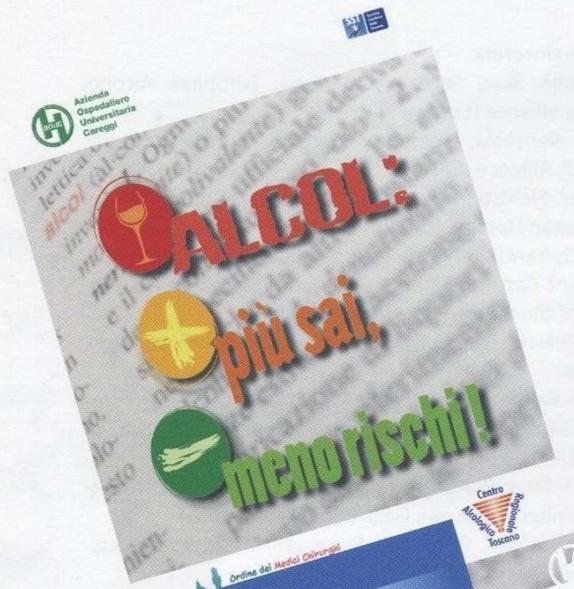
**Azienda
Ospedaliera
Universitaria
Careggi**



i/WHP/01-B marzo 2019



SST
Servizio
Sanitario
della
Toscana



Alcune delle pubblicazioni realizzate e/o aggiornate negli ultimi anni dal Centro Alcolologico Regionale Toscano



DLGS ANTIFUMO

#SMOKEFREE

NIENTE FUMO CON MINORI

Vietato fumare in auto se sono presenti minori e donne in gravidanza; nelle pertinenze esterne degli ospedali e degli Irccs pediatrici e nelle pertinenze esterne dei singoli reparti pediatrici, ginecologici, di ostetricia e neonatologia.

1



Ridurre il fumo passivo

NO AROMI

Divieto di utilizzare aromi all'interno di sigarette e tabacco sfuso, perché potrebbero dare l'impressione che fumare sia meno dannoso e attirare giovani a sperimentare.

2



Rendere meno allettante fumare

MAGGIORI AVVERTENZE

Le avvertenze combinate (immagini e testo) relative alla salute dovranno coprire il 65% della superficie esterna del fronte e retro della confezione di sigarette o di tabacco da arrotolare.

3



Scoraggiare la vendita

STOP AI PACCHETTI DA 10

Stop ai pacchetti da 10 e alle mini confezioni di tabacco per rendere meno facile l'acquisto ai giovani.

4



Scoraggiare l'acquisto

NO MOZZICONI A TERRA

Vietato gettare mozziconi ed altri piccoli rifiuti a terra.

5



Proteggere l'ambiente e il pianeta



CENTRO DI DOCUMENTAZIONE INFORMALCOL

Il centro di documentazione Informalcol è un'interfaccia di mediazione tra l'informazione e gli operatori delle équipes alcoliche in Toscana.

Il centro ha una collezione di documenti specializzata sui temi connessi ai problemi alcolcorrelati e alla complessità della vita.

Il centro è attivo dal 2001 e supporta le funzioni attribuite al Centro Alcológico Regionale Toscano (CART) come il miglioramento delle conoscenze, la ricerca epidemiologica, clinica e biologica, la prevenzione e la formazione.

Il primo nucleo documentario che ha dato vita ad Informalcol è stata la collezione personale di Andrea Devoto, psicologo e psichiatra fiorentino, scomparso nel 1994.

La documentazione privilegiava i temi dei gruppi di auto-mutuo aiuto (formati da persone che condividono lo stesso problema o perseguono identici obiettivi e si sostengono reciprocamente) e di quello che all'epoca veniva definito *alcolismo*, ma negli ultimi anni ha assunto una visione più ampia, verso la promozione della salute, gli stili di vita (fumo, alimentazione, il gioco d'azzardo, ecc.) e gli stili di relazione.

INFORMALCOL si trova presso il CAR Toscano

Via Ippocrate, Padiglione 13B, - Clinica Medica- Careggi, Largo Brambilla, 3
50134 Firenze FI
Tel. 055 794 9650

<https://www.facebook.com/CentroAlcológicoRegionale/>

Edito da Centro Alcológico Regionale Toscana Firenze 03 novembre 2020