

**Gianni Testino**, SC Patologia delle Dipendenze ed Epatologia, Centro Alcolologico Regionale Ligure; ASL3 c/o Ospedale Policlinico San Martino, Genova. I.CO.NA Italian Collaborating Network on Alcohol of World Health Organization Collaborating Centre for health promotion and research on alcohol, ISS, Roma. Società Italiana di Alcologia, Bologna

**Fabio Caputo**, Dipartimento di medicina interna, Ospedale di SS Annunziata, Cento (Ferrara), Università di Ferrara, (FE). Società Italiana di Alcologia, Bologna.

**Valentino Patussi**, SOD di Alcologia e Centro Alcolologico Regionale Toscano, Ospedale Policlinico Careggi, Firenze. I.CO.NA Italian Collaborating Network on Alcohol of World Health Organization Collaborating Centre for health promotion and research on alcohol, ISS, Roma. Società Italiana di Alcologia, Bologna

**Doda Renzetti**, Dipartimento di Medicina Interna, Mater Dei Hospital, Bari  
Società Italiana di Alcologia, Bologna.

**Patrizia Balbinot**, SC Patologia delle Dipendenze ed Epatologia, Centro Alcolologico Regionale Ligure; ASL3 c/o Ospedale Policlinico San Martino, Genova. I.CO.NA Italian Collaborating Network on Alcohol of World Health Organization Collaborating Centre for health promotion and research on alcohol, ISS, Roma. Società Italiana di Alcologia, Bologna

**Pierluigi Allosio**, Alcohol Unit, Torino. Società Italiana di Alcologia, Bologna

**Aniello Baselice**, Dipartimento Dipendenze, ASL Salerno. Società Italiana di Alcologia, Bologna

**Tiziana Fanucchi**, SOD di Alcologia e Centro Alcolologico Regionale Toscano, Ospedale Policlinico Careggi, Firenze. I.CO.NA Italian Collaborating Network on Alcohol of World Health Organization Collaborating Centre for health promotion and research on alcohol, ISS, Roma. Società Italiana di Alcologia, Bologna.

**Cristina Meneguzzi**, Alcohol Unit, Pordenone. Società Italiana di Alcologia, Bologna

**Michele Parisi**, Alcohol Unit, Nicosia (Enna). Società Italiana di Alcologia, Bologna

**Claudia Gandin**, Istituto Superiore di Sanità, Roma. I.CO.NA Italian Collaborating Network on Alcohol of World Health Organization Collaborating Centre for health promotion and research on alcohol, ISS, Roma. Società Italiana di Alcologia, Bologna

**Maria Raffaella Rossin**, Alcohol Unit, Milano. Società Italiana di Alcologia, Bologna

**Teo Vignoli**, Unit of Addiction Treatment, Lugo (Ravenna). Società Italiana di Alcologia, Bologna

**Maria Francesca Amendola**, Alcohol Unit, Cosenza. Società Italiana di Alcologia, Bologna

**Sarino Aricò**, UO di Gastroenterologia, Ospedale Mauriziano, Torino. Società Italiana di Alcologia, Bologna

**Antonio Vito Campanile**, Società Italiana di Alcologia, Bologna

**Giovanni Greco**, Alcohol Unit, Ravenna Società Italiana di Alcologia, Bologna

**Livia Macciò**, Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze, Savona. Società Italiana di Alcologia, Bologna

**Davide Mioni**, Nursing Home Parco dei Tigli, Teolo (Padova). Società Italiana di Alcologia, Bologna

**Vito Palmieri**, "Murri" Clinic of Internal Medicine, Department of Biomedical Science and Human Oncology, University of Bari. Società Italiana di Alcologia, Bologna

**Luigi Carlo Bottaro**, Direzione Generale, ASL3 Genova. I.CO.NA Italian Collaborating Network on Alcohol of World Health Organization Collaborating Centre for health promotion and research on alcohol, ISS, Roma. Società Italiana di Alcologia, Bologna

**Emanuele Scafato**, Istituto Superiore di Sanità, Roma. I.CO.NA Italian Collaborating Network on Alcohol of World Health Organization Collaborating Centre for health promotion and research on alcohol, ISS, Roma. Società Italiana di Alcologia, Bologna.

Per corrispondenza

Gianni Testino: Centro Alcolico Regionale, Padiglione 10, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Piazzale R. Benzi 10, 16132 Genova e-mail: [gianni.testino@hsanmartino.it](mailto:gianni.testino@hsanmartino.it) ; [gianni.testino@asl3.liguria.it](mailto:gianni.testino@asl3.liguria.it)

Conflitto di interesse: Nessuno

## **MANAGEMENT DEI DISTURBI DA USO DI ALCOL IN ERA COVID-19: RACCOMANDAZIONI DELLA SOCIETA' ITALIANA DI ALCOLOGIA**

### **Suddivisione articolo:**

Tutti gli Autori hanno contribuito in eguale misura alla stesura del documento in relazione alla propria area di competenza (accoglienza e organizzazione servizi, patologie correlate psichiatriche e internistiche, farmacologia, psicoterapia, trapianto di fegato)

### **Abstract**

[Management of alcohol use disorders in the Covid-19 era: a position of Italian Society on Alcohol] Alcohol consumption in the Covid-19 era represents a health emergency. This is for two reasons. Difficulty in managing patients already suffering from alcohol use disorders and increased alcohol consumption in the general population with related psycho-physical damage.

Alcohol use disorders (AUDs) patients are "fragile" subjects. They are at greater risk of contracting Covid-19 infection and in case of infection they are at greater risk of developing severe symptoms. In addition, social isolation can favor lapse and relapse. Alcohol services need to functionally modify the care activity in order to continue to follow patients effectively. Telemedicine will certainly be an effective tool.

As for the general population, health workers will have to identify new cases of AUDs early and inform them that alcohol consumption increases health risks in the Covid-19 era

### **Key Words**

Alcohol Unit, Alcohol Use Disorders, Covid-19 Infection, Management

### **Riassunto**

Il consumo di alcol in era Covid-19 rappresenta un'emergenza sanitaria. Ciò per due ragioni. Difficoltà a gestire pazienti già affetti da disturbo da uso di alcol (DUA) ed aumento del consumo di alcolici nella popolazione generale con relativi danni psico-fisici.

I pazienti affetti da DUA sono soggetti "fragili". Sono a maggior rischio di contrarre infezione da Covid-19 ed in caso di infezione sono a maggior rischio di sviluppare sintomatologia severa.

Inoltre, l'isolamento sociale può favorire lapse e relapse. I servizi di alcologia hanno la necessità di modificare funzionalmente l'attività assistenziale per continuare a seguire in modo efficace i pazienti. La telemedicina sarà certamente un efficace strumento.

Per quanto concerne la popolazione generale gli operatori sanitari dovranno identificare precocemente i nuovi casi di DUA e in tutte le sedi opportune informarla che in era Covid-19 il consumo di alcol aumenta i rischi per la salute.

### **Parole Chiave**

Covid-19, Disturbo da Uso di Alcol, Management, Unità Operative di Alcologia

### **Aspetti Generali**

Nel Dicembre 2019 sono stati identificati numerosi casi di polmonite causati da un nuovo coronavirus (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 [SARS-CoV2 precedentemente definito 2019 nCoV] in Wuhan (provincia di Hubei, Cina) [1]

Il nuovo coronavirus è stato identificato dal Chinese Center for Disease Control of Prevention e successivamente denominato coronavirus disease 2019 (Covid-19) dall'Organizzazione Mondiale di Sanità [2].

In precedenza erano già state identificate sei specie di CoV causa di infezione umana. In particolare la Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) e la SARS-CoV.

Covid-19 è la settima specie con una sovrapposizione nucleotica al SARS-CoV di circa il 90% [2].

I siti recettori di Covid-19 (tramite l'enzima di conversione dell'angiotensina 2 - ACE2) sono presenti nei siti polmonare, intestinale, renale ed epatico (in particolare in corrispondenza dei colangiociti). Altre posizioni sono state identificate.

Chen et al. [3]. ha recentemente eseguito un'analisi strutturale dell'RBD (receptor binding domain/dominio di legame del recettore) della glicoproteina a spillo responsabile dell'ingresso del CoV nelle cellule ospiti. I RBD Covid-19 hanno sequenze di aminoacidi condivise al 72% con SARS-CoV. Covid-19 ha tuttavia un circuito distinto con residui glicilici flessibili che sostituiscono i residui prolilici rigidi in SARS-CoV. Questa variazione consente un'interazione più forte con ACE2. Ciò si traduce in una più facile penetrazione e diffusione, specialmente nel tratto respiratorio inferiore (ACE2 è espresso in grandi quantità nelle cellule alveolari di tipo 2).

La trasmissione uomo-uomo è possibile non solo per via respiratoria, ma anche per via oro-fecale. Sono stati riscontrati casi di positività in sede fecale con test sierico negativo. Già in passato altri

CoV sono stati identificati in tale sede. Tropismo per il tratto intestinale è stato identificato anche per la SARS-CoV, sia in biopsie intestinali, sia nelle feci [4, 5].

I sintomi più frequenti sono certamente febbre (90%), astenia con cefalea e mialgie (70%), tosse secca (82.6%), dispnea (50%).

La progressione è caratterizzata da polmonite interstiziale bilaterale complicata da sindrome acuta da distress respiratorio, e problematiche acute sia cardiologiche che nefrologiche [6].

È bene sottolineare come sia presente una percentuale significativa di segni e/o sintomi epato-gastroenterologici [6]. La motivazione, come già anticipato, è legata alla presenza di siti recettoriali specifici (ACE2).

Liu et al. [7] hanno studiato l'espressione dei recettori ACE2 per il Covid-19 attraverso l'analisi effettuata sulla singola sequenza cellulare (GSE115469). Questi dati e lo studio immunohistochimico hanno rilevato che in sede epatica i recettori ACE2 sono espressi principalmente sulle cellule dei dotti epiteliali biliari (colangiociti) e meno frequentemente in sede epatocitaria. Gli Autori concludono che il virus crea danno epatico (anche significativo) attraverso questo meccanismo.

Alterazioni epatiche sono già state riscontrate nelle precedenti epidemie da CoV: nel 60% dei casi di SARS ed in analoghe percentuali nei pazienti MERS-CoV positivi [8].

Durante infezione Covid-19 AST sono aumentate dal 22% al 58% a ALT dal 21% al 78%. Nei casi severi si assiste ad un incremento di GGT. L'insorgenza di alterazione epatica correla con una prognosi più grave [9].

Tale alterazione è l'espressione di una sindrome citochinica severa. Mehta et al. [10] precisano che la linfocitosi emofagocitica secondaria (secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis – sHLH) è una sindrome iperinflammatoria poco conosciuta e caratterizzata da una ipercitochinemia fulminante e da insufficienza multi organo. Negli adulti questa sindrome è nota ed è scatenata da infezioni virali. Una forma di sHLH è correlata con la severità da infezione Covid-19. In particolare aumento di ferritina e Interleukina-6 (IL-6) correlano con la mortalità. Nei pazienti con infezione severa da Covid-19 è indicato l'uso dell'HScore per identificare il sottogruppo di pazienti per i quali l'immunosoppressione peggiora i dati di mortalità (<http://ees.elsevier.com/thelancet/>).

### **Pazienti affetti da disturbo da uso di alcol: una categoria a rischio.**

È ben noto come vi sia una correlazione dose dipendente fra infezioni virali e consumo alcolico.

Il 30-40% dei pazienti con disordine da uso di alcol (alcohol use disorders - AUDs) è affetto da HCV e/o HIV. Il 70% dei pazienti affetti da HCV e/o HIV ha una storia di DUA [11, 12].

Altresì è noto che il consumo di alcol aumenta il rischio di infezioni comunitarie (IC) acquisite. IC sono le più frequenti cause di polmonite con un'incidenza annuale in Europa ed in Nord America

di 5-11 casi per mille adulti. Tali infezioni sono la causa, peraltro, di 4 milioni di morti annuali [12, 13]. Il consumo cronico alcolico (CCA) coinvolge tutte le componenti dell'immunità [14].

Studi sperimentali hanno suggerito che il CCA incrementa il rischio di infezioni severe da virus dell'influenza rinforzando la reazione infiammatoria e stimolando la risposta CD8 [15].

Frantz et al. [16] hanno dimostrato che non ci sono differenze fra consumo rischioso e moderato di alcol. Secondo questa esperienza anche bassi dosaggi di alcolici influenzerebbero il rischio infettivologico polmonare.

I bevitori hanno una minore capacità di diffusione di CO (74% vs 83% PN,  $p=0.003$ ) ed una sintomatologia più grave in corso di bronchite cronica ( $p= 0.001$ ) rispetto ai non bevitori. Inoltre, queste alterazioni sono indipendenti dalla presenza di fumo di tabacco [16].

Simou et al. [17] in una recente meta-analisi di 14 studi hanno identificato un incremento di rischio dell'83% di polmoniti da IC nei bevitori rispetto agli astemi (rischio relativo=1.83, 95% CI 1.30 a 2.57).

L'etanolo di per sé ha un'influenza negativa sul sistema immunitario [18]. Questa molecola è in grado di interagire con forza a diversi livelli, agendo, come già segnalato, sia sull'immunità naturale o innata (fagocitosi, cellule natural killer - NK, complemento) sia su quella specifica o acquisita.

Esperienze sia in animali che in umani hanno dimostrato una riduzione del numero delle cellule T periferiche, alterazione dell'equilibrio fra le varie componenti T, inibizione dell'attivazione di cellule T, riduzione del funzionamento di tali cellule ed infine un incremento dei meccanismi apoptotici. A tutto ciò si aggiunge una riduzione di cellule B periferiche con una contemporanea alterazione della produzione di immunoglobuline [14].

In particolare, l'attività delle cellule NK viene alterata per le seguenti azioni dell'etanolo: interferenza del legame fra NK e cellula bersaglio, modificazione della produzione e dell'utilizzazione di alcune citochine, alterazione dell'attività citolitica, alterazione della trasduzione del segnale, effetto diretto sul sistema neuro-endocrino.

Altri meccanismi alcol indotti sono i seguenti: riduzione del tono oro-faringeo, aumentato rischio di aspirazione di micro-organismi, peggioramento della funzione macrofagica alveolare e malnutrizione [2]. Di non secondaria importanza è il danno che etanolo ed acetaldeide (prodotto di metabolizzazione dell'etanolo, ma anche presente in forma libera nelle bevande alcoliche) provocano a livello del microbiota intestinale. Si assiste ad alterazioni della giunzione cellulare, a modificazioni qualitative della flora e ad una sovraccrescita batterica. Da ciò ne deriva rilascio in sede ematica di PAMPs (pathogen-associated molecular patterns). Questi ultimi non solo inducono stress ossidativo epatico, ma peggiorano significativamente l'infezione Covid-19 polmonare e contribuiscono ad attivare il danno funzionale multi organo [19].

L'etanolo favorisce 200 patologie differenti. L'epatopatia cronica è la patologia alcol correlata più frequente. Il 90% dei soggetti con consumo rischioso-dannoso sviluppano steatosi. Il 15-30% svilupperà steatoepatite ed il 20% cirrosi epatica [20].

L'epatopatia cronica alcol correlata (ECA) favorisce l'acquisizione di infezioni.

Il rischio di infezione (batteriche, virali, fungine) aumenta soprattutto a livello urinario e respiratorio. In sede respiratoria spesso sono frequenti contemporaneamente infezioni virali e batteriche [20]. Alcune infezioni virali (per esempio virus dell'influenza o virus parainfluenzali) favoriscono la sovrapposizione e la crescita batterica (per esempio Klebsiella e Streptococco pneumoniae). In corso di cirrosi uno dei meccanismi di azione virale (rafforzato dall'azione dell'etanolo) favorente la sovrapposizione batterica è certamente la sovraespressione in sede polmonare di alcune proteine di adesione (emoagglutinina, neuraminidasi) e l'alterazione delle giunzioni cellulari [21].

L'ECA anche nelle fasi iniziali (steatosi/steatoepatite) produce elevati livelli di citochine ed è terreno "fertile" per accogliere Covid-19 attraverso i recettori ACE2. Si viene a creare acute on chronic liver failure (ACLF) [22]. Peraltro, il danno epatico di "per sé" incrementa l'espressione ACE2 [23]. Uno studio di grande rilevanza è quello condotto da Okuno et al. nel 1986 [24]. Gli Autori hanno dimostrato un incremento significativo dell'espressione ACE2. Tale aumento è significativo anche dopo 4 settimane di astensione.

A tutto ciò dobbiamo aggiungere l'azione congiunta a livello intestinale di Covid-19 ed etanolo/acetaldeide con danno delle giunzioni cellulari, sovraccrescita batterica, alterazioni qualitative e traslocazione di LPS e prodotti batterici (PAMPs). Questi ultimi non solo inducono stress ossidativo epatico, ma peggiorano significativamente l'infezione COVID-19 polmonare e contribuiscono ad attivare il danno funzionale multi organo [25].

Si viene a creare un "tsunami" citochinico e chemochinico [26] (Tabella I, Figura I).

Infine molti pazienti con AUDs sono portatori di sindrome metabolica (sovrappeso/obesità, ipertensione arteriosa, iperglicemia, ipertrigliceridemia, riduzione HDL). La concomitante steatosi ed eventuale terapia con ACE inibitori (tipo 1) per ipertensione arteriosa inducono over espressione ACE2 [27].

Infine, pazienti affetti da AUDs sono a maggior rischio anche per queste possibili ragioni: vita irregolare, mancanza di accesso alle comuni norme igieniche (carcerazione, homelessness) lack possibile stigma con maggiore difficoltà ad accedere al sistema sanitario.

#### **Tabella I** Etanolo e rischio infettivologico in era Covid-19

- compromissione attività immunitaria innata
- compromissione attività immunitaria acquisita
- sovrapposizione infezione batterica su virale

- interazione con vaccini
- steatosi/steatoepatite aumenta espressione ACE2
- aumento recettori ACE2 etanolo indotto

## **Identificazione Precoce**

Il consumo di alcol attraverso un continuum durante il periodo di isolamento può creare nuovi casi di AUDs. Inoltre, problematiche psichiatriche associate possono peggiorare tale fenomeno.

I soggetti già affetti da AUDs possono ricadere e peggiorare la loro condizione psico-fisica.

Lo stress collegato al distanziamento sociale è un importante fattore di rischio di AUDs che a sua volta lo aggrava. Il consumo alcolico, infatti, induce un neuro-adattamento allo stress che causa un “dysfunctional hypothalamic pituitary adrenocortical and sympathetic adrenomedullary axes” caratterizzato da disregolazione della risposta al cortisolo e deficit di regolazione delle emozioni [28]. Il consumo di alcol in era Covid-19 rappresenta un'emergenza sanitaria [29].

È possibile che infezione Covid-19 si sovrapponga ad un quadro di AUDs e/o steatosi epatica (più o meno misconosciuti) per meri fattori probabilistici.

In accordo ai nuovi criteri del DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th Edition) la prevalenza di AUDs nel mondo è del 20-30% negli uomini e del 10-15% nelle donne [30, 31]. Il consumo a basso rischio è caratterizzato da una unità alcolica (UA)/die per la femmina e da due UA/die per il maschio. L'UA è caratterizzata da 12 grammi di etanolo. Il consumo ad alto rischio invece prevede un consumo di due o più UA/die nella femmina e di tre o più UA/die nel maschio.

Per consumo rischioso si intende un livello di consumo o una modalità del bere che possono determinare un danno nel caso di persistenza di tali abitudini e per consumo dannoso una modalità di consumo che ha determinato un danno fisico o psichico a sé stessi o agli altri [32, 33].

Come detto in precedenza questi soggetti sono esposti ad un maggior rischio di contrarre infezione CoV e a sviluppare sintomatologia severa.

Nell'era del Covid-19 è mandatorio identificare precocemente il consumo di alcol. Lo strumento più efficace è certamente l'alcohol use disorder test (AUDIT) [32].

Tale strumento con una elevata specificità e sensibilità è ampiamente validato.

Come già indicato in precedenti esperienze la versione breve dell'AUDIT (AUDIT-c) che consiste di solo tre domande, potrebbe essere di grande aiuto. Ogni domanda prevede una risposta e ogni risposta, attraverso una scala di 5 punti, corrisponde ad un valore da 0 a 4. In caso lo score sia superiore a 5 nei maschi e superiore a 4 nelle femmine è probabile la presenza di AUDs. In questo caso viene allora effettuato un approfondimento con la versione completa dell'AUDIT costituita da 10 domande.

È possibile suddividere il consumo in 4 fasce: < 8 punti no rischio, fra 8 e 15 consumo rischioso, fra 15 e 20 consumo dannoso, > 20 alcoldipendenza. Ad ognuna di queste fasce corrisponde un percorso assistenziale diversificato e personalizzato.

Il test ha un'elevata sensibilità e specificità (92% e 93% rispettivamente) sebbene non sia sufficiente per fare una diagnosi [32].

In conclusione, in corso di epatopatia cronica e/o consumo alcolico rischioso-dannoso, le nostre valutazioni ed i dati della letteratura evidenziano un elevato rischio di contrarre infezioni batteriche e virali polmonari (compreso Covid-19).

È opportuno informare in tutte le sedi la popolazione che il consumo di bevande alcoliche (soprattutto consumo rischioso/dannoso) correla con una maggiore suscettibilità a contrarre infezione da CoV e a peggiorare il quadro clinico [33].

Raccomandazioni:

- uso di AUDIT per l'identificazione precoce di AUDs
- non consumare bevande alcoliche
- comunque, non superare mai un drink/day (consumo a basso rischio)
- rivedere proprio stile di vita

### **Unità Operative di Alcologia in era Covid-19: riorganizzazione assistenziale**

Le UO di Alcologia nell'ambito della loro autonomia devono riorganizzare l'attività nell'intento di coniugare la sicurezza degli operatori con la sicurezza e la cura dei pazienti.

Le UO di Alcologia devono richiedere i dispositivi essenziali per svolgere attività clinica (Tabella II).

Le richieste devono essere sempre effettuate per iscritto.

**Tabella II** Materiale e dispositivi che un UO di Alcologia deve richiedere all'Azienda di appartenenza per un ottimale svolgimento in sicurezza dell'attività clinica

- sapone liquido/soluzione alcolica per l'igiene delle mani (per operatori e pazienti)
- dispositivi di protezione individuale (DPI) per gli operatori sanitari: mascherina chirurgica, guanti, camice monouso, impermeabile a manica lunga/camice in trinitrotoluene (TNT), mascherine ffP2/ffP3 (da utilizzare quando necessario secondo le indicazioni delle autorità sanitarie)
- tuta completa con calzari (soprattutto per attività esterna: per es. ambiente carcerario)
- DPI per pazienti: mascherina chirurgica, guanti
- thermo-scanner



- prodotto per sanificazione a base di cloro

### **Norme Generali**

- Sospensione di tutte le attività di gruppo interne ed esterne al servizio. Eventuali riunioni inderogabili possono essere svolte sempre garantendo una distanza di sicurezza e le protezioni previste (mascherine, guanti, gel per lavaggio mani) tra i partecipanti o preferibilmente per via telematica.
- Garantire gli interventi urgenti ed indifferibili. Nei casi di indifferibilità rientrano tutte le situazioni in cui il mancato intervento può favorire un rapido peggioramento delle condizioni cliniche del paziente. Rientrano negli interventi indifferibili le somministrazioni di terapie (es terapie farmacologiche).
- L'accesso ai servizi di pazienti per trattamenti urgenti indifferibili presso l'Unità Alcolologica è comunque regolamentato con accesso alla sede di un solo paziente alla volta al fine di scongiurare assembramenti in sala di attesa. Nelle vie di accesso al servizio e nella sala di attesa devono essere affissi cartelli che illustrano le procedure adottate e ribadiscono la necessità di attenersi alle norme di comportamento suggerite dal Ministero della Salute.
- Le sale di attesa sono riorganizzate con un numero limitato di posti a sedere che devono essere disposti a distanza di sicurezza come previsto dalle disposizioni ministeriali (almeno un metro di distanza). Nel caso di posti a sedere allineati e non separabili devono essere posti cartelli sui sedili non utilizzabili. E' stata comunque evitata la permanenza prolungata.
- Istituire una zona filtro con un addetto deputato allo smistamento (triage).
- Gli accompagnatori non possono entrare (ammessi solo quelli che accompagnano persone non autosufficienti). Il paziente deposita i propri indumenti e accessori su una sedia dedicata, se ha guanti è invitato a toglierli e a disinfettarsi le mani, gli viene fornita la mascherina chirurgica.
- Viene chiesto al paziente se ha sintomi (febbre, tosse, raffreddore, etc) e viene rilevata temperatura con thermo-scanner. Se il paziente presenta temperatura corporea uguale o superiore a 37.5 viene invitato ad andare a casa e telefonare al proprio medico e/o alle strutture dedicate e definite dalle autorità sanitarie. In caso di interventi necessari il paziente viene isolato in un ambulatorio dedicato e gestito con le indicazioni di protezione del personale definite e pubblicate dalle Autorità competenti. Il paziente successivamente verrà seguito telefonicamente.
- Nell'ambulatorio dedicato alla visita va riservata una parte della scrivania per la documentazione sanitaria dell'utente oppure gli va dedicato uno spazio differenziato.

- In caso di prelievi laboratoristici e/o terapia infusione o medicazioni il paziente verrà posizionato in una stanza singola. Il materiale necessario deve essere predisposto ed organizzato su un carrello/ vassoio dedicato al fine di evitare la contaminazione del materiale presente sul carrello principale.
- Come già detto, gli operatori sanitari indossano idonei DPI previsti per la specifica attività e si preoccupano dell'igienizzazione delle mani prima e dopo ogni operazione effettuata.
- I DPI dovranno essere sostituiti se inumiditi, i guanti devono essere sempre rimossi (in modo adeguato) alla fine di ogni operazione e sostituiti previa igiene delle mani (seguendo i 5 momenti OMS).
- Gli occhiali/visiera sono riutilizzabili previa sanificazione con prodotto a base di cloro-DeorNet Clor.
- è prevista sanificazione dei locali dopo ogni operazione e aerazione

### **Specificità per singole attività**

Somministrazione terapia orale:

- se vetro di protezione solo mascherina chirurgica
- se assenza di vetro di protezione mascherina ffp2/ffp3

Raccolta campioni urinari:

- se disponibilità di più operatori uno rimane in "zona pulita" per registrazione dati in cartella e stampa etichette con la mascherina chirurgica e uno si occupa della "parte sporca" con manipolazione delle provette. Se l'operatore è unico la "parte pulita" va differenziata da quella "sporca". DPI da prevedere sono mascherine, guanti, camice monouso e cuffia per capelli.

Raccolta campioni su matrice cheratinica:

- è previsto contatto diretto. Quindi, è opportuno indossare guanti, visiera/occhiali, camice monouso, cuffia per capelli. Al termine della "parte sporca" i dispositivi verranno rimossi per affrontare la "parte pulita"
- prelievi ematici: vede sopra

Visita: mascherina chirurgica e guanti se paziente asintomatico. Aggiungere camice monouso e occhiali/visiera se sintomatico.

Colloquio senza visita: distanziamento e mascherina chirurgica.

Al termine delle attività:

- sanificazione superfici, strumenti e ambiente e aerazione
- smaltimento dei rifiuti secondo le comuni modalità previste

### **Diagnosi di Covid-19**

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) raccomanda che tutti i pazienti con sospetto Covid-19 devono essere sottoposti a tampone nasofaringeo/faringeo in laboratori autorizzati ad eseguire test diagnostico di amplificazione dell'acido nucleico.

Real-time RT-PCR ha dimostrato di essere uno strumento sensibile e specifico per l'identificazione del CoV [34].

Raccomandazione: nei pazienti AUDs con sospetto Covid-19 favorire verifica diagnostica

### **Indicazioni Cliniche**

Anche se la mobilità dei pazienti deve essere ridotta, l'attività clinica non deve essere sospesa (Tabella III). L'AUD è una patologia frequentemente sottoposta a rischio di ricaduta con peggioramento delle condizioni psico-fisiche. Il paziente che necessita di monitoraggio clinica e sostegno psicologico. Il sostegno psicologico è determinante soprattutto in assenza dei gruppi di auto-mutuo-aiuto. Solo un numero esiguo di questi ultimi è attivo tramite web. Kruse et al. attraverso una revisione sistematica affermano che la telemedicina può essere uno strumento utile per i pazienti con addiction. Viene segnalata riduzione di consumo alcolico, qualità di vita migliore e riduzione dei costi [35].

### **Tabella III** AUDs: attività clinica in era Covid-19

Se paziente Covid-19 **negativo**:

- Non interrompere terapie in corso relative alle patologie internistiche correlate (ECA per es.)
- Non interrompere percorso psicoterapico
- Non interrompere terapia con psicofarmaci
- Non interrompere terapia avversivante/ anticraving
- Se sospetto di infezione:
- Richiedere diagnosi con tampone nasofaringeo/faringeo secondo indicazioni OMS
- Se paziente Covid-19 positivo:
- Non interrompere terapie in corso relative alle patologie internistiche correlate

- Rimodulare terapia anticraving e psicofarmacologica in relazione alla gravità del quadro
- Rimodulare terapia anticraving e psicofarmacologica in caso di terapia sperimentale anti-Covid-19
- Se paziente con AUDs in altra struttura sanitaria
- Necessaria consulenza dell'esperto in alcologia

#### Raccomandazioni: AUDs in era Covid-19

- rimodulazione organizzativa e strutturale unità di Alcologia
- norme igieniche e distacco sociale
- accesso ambulatoriale/ day service dopo selezione (ricaduta vera, severità della sindrome di astinenza, ecc)
- eventuale valutazione clinica a domicilio utilizzando DPI adeguati
- se necessità di ricovero in strutture residenziali/semiresidenziali prevedere due tamponi negativi e comunque prevedere quarantena dopo ingresso
- attività telefonica/videochiamata per attività clinica e per sostegno psicologico
- attività telefonica/videochiamata per sostegno caregivers informali e gestione aderenza terapeutica (anticraving/sindrome astinenza)
- no sospensione farmaci avversivanti/ anticraving e psicofarmaci (stretta monitoraggio)
- favorire comuni vaccinazioni (HAV, HBV, influenza, pneumococcica, ecc)

#### AUDs e infezione Covid-19

- trattamento domiciliare precoce
- se indicazione (dopo selezione) possibile inclusione in trials clinici farmacologici anti Covid-19
- gestione di farmaci avversivanti/anticraving (prevedere sospensione per possibile interazione farmacologica e/o aggravamento sintomatologia) (vedere paragrafi successivi)
- gestione psicofarmaci (rimodulazione dosaggio o sostituzione per possibile interazione farmacologica e/o aggravamento sintomatologia) (vedere paragrafi successivi)

#### **Terapia Sperimentale anti Covid-19**

Tutti i pazienti con AUDs Covid-19 positivi hanno diritto ad essere sottoposti ad eventuali terapie sperimentali (Tabella IV) nelle sedi opportune dopo approvazione dei comitati etici.

Tali terapie però sono gravate da potenziali effetti collaterali e possono interferire negativamente con le patologie internistiche alcol correlate e con la terapia specifica (farmaci

avversivanti/anticraving e/o psicofarmaci). Epatotossicità e interferenza con farmaci immunosoppressori sono gli effetti collaterali più frequenti [36].

Recently, Sun et al. [37] hanno rilevato che la prevalenza di reazioni avverse farmacologiche (prevalence of adverse drug reactions - ADRs) è stata del 37.8%. ADRs possono essere dovuti ad uso di lopinavir/ritonavir e umifenovir dal 63.8% e dal 18.1%, rispettivamente. Il 96.8% dei casi di ADRs si verifica mediamente entro 14 giorni di ospedalizzazione.

Idrossiclorochina è fra i farmaci più utilizzati. Le più importanti controindicazioni sono le seguenti: alterazioni retiniche e del campo visivo attribuibili a composti 4-aminochinolinici, maculopatie, bambini, epatopatie. Può provocare allungamento dell'intervallo QT. Precauzioni in caso di patologia cardiaca, condizioni proaritmiche, precedenti aritmie, alteazioni della ionemia e patologia epatica. Alterazioni dell'intervallo QT come verrà segnalato in seguito sono provocate anche da psicofarmaci. Interazioni farmacologiche importanti nel nostro settore medico sono le seguenti: antidepressivi triciclici, antipsicotici, inibitori delle mono amino ossidasi, antiepilettici, bupropione e altri. Interazioni sono anche riscontrate con farmaci epatotossici (farmaci avversivanti/ anticraving) [38-46].

**Tabella IVa** - Farmaci in valutazione ed utilizzati in corso di infezione Covid-19. In particolare viene segnalata la possibile controindicazione in caso di epatopatia cronica in quanto frequentemente presente anche in modo misconosciuto in corso di AUDs. Al momento sono state riscontrate poche segnalazioni in letteratura di interazioni significative con farmaci avversivanti/anticraving approvati e più utilizzati in corso di AUDs (acamprosato, baclofene, disulfiram, naltrexone, sodio oxibato). In caso di epatopatia cronica è probabile un'interazione negativa e, quindi, da non utilizzare con la possibile esclusione di acamprosato. Comunque è sempre necessaria una stretta sorveglianza clinica e laboratoristica in un contesto multidisciplinare [38-46].

Anakinra [47]	Antagonista recettore IL-1 Pianificato clinical-trial per Covid-19	Metabolismo epatico ridotto
Azitromicina [27]	Potrebbe avere effetto additivo con idrossiclorochina	Epatotossicità
Baricitinib [48-49]	Inibizione Janus Kinase Interruzione endocitosi e assemblamento del virus	Incremento transaminasi No se cirrosi epatica scompensata
Camostat [50-51]	In vitro blocco della serina proteasi TMPRSS2 (richiesta per priming proteina S) Utilizzato in Giappone per pancreatitecronica	Interazioni farmacologiche non ancora ben definite No se epatopatia cronica (?)
Clorochina/ Idrossiclorochina [38-46, 52-56, 57, 58]	Interferisce con recettore ACE2dati in vitro e in vivo	No se deficit G6PD Interazioni farmacologiche (immunosoppressori, psicofarmaci, ecc) Complicanze cardiologiche, aritmie Alterazioni retiniche, nervo ottico, diarrea, tossicità epatica possibile
Emapalumab [47, 59]	Target mAb interferon-gamma Contenimento sindrome citochinica Covid-19 indotta Approvati clinical trials per Covid- 19	Incremento transaminasi Rischio riattivazione infezioni
Favipiravir/ Favilavir [60]	Analogo della guanina Inibitore RNA dipendente- RNA polimerasi Approvato per influenza in Giappone Risultati preliminari su COVID-19	Metabolizzato da aldeide ossidasi/xantina ossidasi No coinvolgimento di CYP450 Possibile tossicità epatica

Lopinavir/ Ritonavir [54,61-63]	Approvati per HIV SARAS (dati in vitro) Case report per COVID-19 No uso se scompenso epatico (no prove di efficacia in vivo)	Interazioni importanti con immunosoppressori Possibile (ma rara) tossicità epatica
------------------------------------	--	---

**Tabella IVb** - Farmaci in valutazione ed utilizzati in corso di infezione Covid-19

Janus Kinadseb Inhibition [59]	Contrasta infiammazione entra virale nelle cellule	
Metilprednisolone [64]	Lega recettori nucleari per Citochine pro-infiammatorie No raccomandato WHO	Aumento rischio di altre infezioni considerare profilassi antimicrobica rischio di riattivazione HBV
Plasma di convalescenti [65]	Case Reports con Covid-19	
Remdesevir [52,54,66]	Inibitore NUC/RNA polimerasi Inibizione SARS-Cov-2 vitro Case reports with Covid-19	No rilevanti interazioni farmacologiche tossicità epatica possibile
Ribavirin [67,68]	In combinazione con Sofosbuvir	Possibile anemia emolitica severa
Sofosbuvir [67, 68]	Analogo nucleotidico/ inibitore RdRp Trattamento HCV In vitro legame con RdRp Sars-Cov-2	Interazioni farmacologiche note
Tocilizumab [10,59,69,70]	Interferenza recettore IL-6 Trattamento sindrome da rilascio citochinico	Incremento transaminasi possibile No uso se scompenso epatico Rischio riattivazione HBV

Umifenovir [60,71]	Possibile inibizione entrata virus Stimolazione sistema immunitario Già utilizzato per influenza	Interazione con arbidolo e farmaci integranti con CYP3A4 - no se cirrosi Potenziale metabolizzazione epatica/intestinale
--------------------	--	--

### **Comorbilità Psichiatrica e Prescrizione Psicofarmacologica**

In pazienti con AUDs è spesso presente comorbilità psichiatrica più o meno severa.

Alcol è la sostanza psicoattiva più frequentemente utilizzata da pazienti con patologia psichiatrica. AUDs sono tre volte più frequenti in pazienti con schizofrenia o disturbo bipolare [72, 73]. Invece, dal 40 al 70% dei pazienti con AUDs presenta comorbilità psichiatrica [73].

I problemi sono tre:

- maggior rischio di infezione per maggiore fragilità sistemica
- infezione Covid-19 si sovrappone spesso ad un soggetto con polipatologia ed in politerapia. Nei pazienti Covid-19 sono presenti in diversa combinazione sintomi neurologici (crisi comiziali), gastroenterici (nausea, vomito, diarrea), epatici, cardio-vascolari e altri.
- possibile interferenza farmacologica ed effetti collaterali (cardiovascolari, gastroenterici, epatici) in caso di terapia con farmaci sperimentali [36, 74, 75].

Disordini psichiatrici sono spesso associati a sindrome metabolica con un aumentato rischio di patologia cardiovascolare. Indipendentemente dalla copresenza di AUDs, quindi, sono soggetti predisposti a prognosi peggiore in caso di infezione da CoV.

La possibile interferenza che gli psicofarmaci possono avere con i farmaci sperimentali anti Covid-19 (Tabella IV a/b) o il potenziamento degli effetti collaterali di queste molecole deve essere materia di attenta e approfondita discussione.

Gli antidepressivi sono gravati da numerosi effetti collaterali che vanno conosciuti in caso di possibile interazione farmacologica.

I più comuni sono sanguinamento gastro-enterico (serotonin reuptake inhibitors - SSRIs e venlafaxina, il più potente farmaco appartenente ai selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors - SNRIs), problemi cardio-vascolari, altri effetti collaterali gastro-enterici, neurologici ed epatici.



Una meta-analisi (16 studi prospettici controllati) [76] ha dimostrato che SSRIs (soprattutto citalopram) causano un prolungamento significativo del tratto QTc. Anche i TCAs (tricyclic antidepressants) possono provocare tali effetti collaterali. Complessivamente gli effetti collaterali cardio-vascolari (CV) sono provocati maggiormente dai TCAs e SNRIs rispetto ai SSRIs. Per quanto concerne l'ipertensione arteriosa SNRIs provocano un rischio significativamente aumentato rispetto agli altri antidepressivi. Fra i SNRIs venlafaxina è gravata da un rischio maggiore.

Tutti gli antidepressivi con eccezione degli SSRIs sono associati con un incremento di heart rate. Questo effetto negativo è maggiore per i TCAs. Questi ultimi farmaci complessivamente sono associati ad un maggior rischio CV. Ciò è dovuto ad una più elevata proprietà anticolinergica.

I nuovi antidepressivi causano rischi CV inferiori, tuttavia a causa del blocco dei trasportatori di serotonina e norepinefrina, con o senza recettori per le monoamine, possono provocare effetti collaterali CV.

In sede GE nausea, vomito, diarrea e anoressia sono i sintomi collaterali più frequenti. In precedenti meta-analisi la fluoxetina si è rivelata più dannosa dei TCAs. Fra gli antidepressivi di seconda generazione venlafaxina causa con più frequenza nausea e vomito che gli SSRIs [77, 78].

È stato documentato che il rischio di crisi comiziale (CC) è 10 volte superiore con bupropione a rilascio immediato in dosaggi maggiori di 450 mg. L'incidenza scende allo 0.1% con bupropione a lento rilascio. In pazienti con CC gli TCAs sono controindicati. Uno studio retrospettivo contenente 238.963 pazienti ha dimostrato che tutti gli antidepressivi aumentano il rischio di CC [79].

Il trazodone induce il rischio più elevato seguito da lofepramina, venlafaxina e trattamenti combinati.

Se il trazodone viene scorporato da TCAs, HR (Hazard Ratio) fra TCAs e SSRIs è simile.

Fra gli SSRIs, paroxetina e citalopram inducono il rischio maggiore, mentre escitalopram e sertralina il rischio minore.

Psicofarmaci che inducono danno epatico (DILI) possono causare alterazioni epatocellulari, colestatiche o miste.

Antidepressivi classici come gli inibitori delle monoamino ossidasi (MAOIs) o TCAs possono indurre epatotossicità come gli SSRIs.

Fra i nuovi antidepressivi, nefazodone, bupropione, duloxetina e agomelatina provocano un rischio maggiore rispetto a citalopram, escitalopram, paroxetina e fluvoxamina.

Di grande aiuto sono i dati forniti da Uppsala Monitoring Centre dello WHO [80]. Agomelatina è stata statisticamente associata a epatotossicità con una odds ratio (OR) di 6.4. Fra le molecole di seconda generazione la duloxetina provoca un rischio elevato. Fra i TCAs, clomipramina, amitriptilina hanno una tossicità più elevata rispetto a SSRIs. Questi ultimi non hanno dimostrato un rischio significativo in comparazione con gli altri antidepressivi [78].

Da segnalare è l'azione epatotossica di sodio valproato. È un farmaco induttore di steatosi [27].

Anche i nuovi antidepressivi non sono privi di effetti collaterali e possono interferire con la sintomatologia Covid-19. Vilazodone e Vortioxetina possono favorire vomito e diarrea. Tuttavia il rischio di effetti collaterali è risultato più basso rispetto a duloxetina o paroxetina [78].

È complicato evitare danni su base idiopatica, ma la precoce identificazione e conseguente sospensione sono atti determinanti. Alcuni Autori consigliano come cut-off per una immediata sospensione valori delle ALT superiore a 3 o 5 volte e/o livelli di bilirubina oltre i limiti [78, 81]. Per altri Autori (panel SIA) è consigliata sospensione e attenta valutazione dell'evoluzione anche per alterazioni modeste.

Nella pratica clinica, quindi, attenta valutazione di possibili effetti collaterali e valorizzazione anche di modeste alterazioni clinico-laboratoristiche.

#### *Raccomandazioni:*

- 1) in era Covid-19 non sospendere terapia psicofarmacologica già intrapresa;
- 2) in caso di sospetto infezione Covid-19 richiedere verifica con tampone e con sierologia per trattamento precoce;
- 3) in caso di conferma favorire "aderenza terapeutica" relativa alle probabili comorbilità internistiche presenti in questi pazienti (ipertensione arteriosa, diabete mellito, etc). Strategia da condividere con il caregiver informale (CI);
- 4) in considerazione del coinvolgimento multi organo dell'infezione Covid-19, eventuale sospensione o rimodulazione terapia psicofarmacologica
- 5) se terapia anti Covid-19 sperimentale rivedere con specialista di riferimento o dopo riunione multidisciplinare dell'UO la terapia psicofarmacologica. Quest'ultima può interferire e/o potenziare gli effetti collaterali (gastroenterici, neurologici, epatici, cardiovascolari, iponatriemia, etc);
- 6) in caso di terapia sperimentale è importante che il centro di riferimento conosca la storia clinica del paziente e i dati laboristici basali. Monitorizzazione funzionalità epatica a breve termine. Per la tempistica dei controlli successivi è possibile seguire le indicazioni delle European Medicine Agency [82];
- 7) se non vi sono problemi clinici particolari il paziente rimane in casa e viene effettuata valutazione telefonica con paziente e CI almeno una volta alla settimana per rapide variazioni strategiche. A disposizione di paziente e famiglie un numero telefonico sicuro dove poter chiamare. Programmare esami laboristici se possibile a domicilio.

#### **Farmaci Avversivanti e Anticraving**

I farmaci avversivanti/anticraving approvati per il trattamento farmacologico degli AUDs sono segnalati nella Tabella V [20, 83].

In era Covid-19 la terapia non deve essere sospesa, ma monitorata telefonicamente attraverso l'ausilio del CI.

In caso di positività la scelta deve essere effettuata innanzitutto in relazione alla sintomatologia che si manifesta.

In caso di sintomatologia medio-severa è opportuno prevedere la sospensione.

Per esempio se diarrea e insufficienza renale (IR) acamprosato andrà sospeso, se alterazione epatica disulfiram, naltrexone e sodio oxibato (SO) andranno sospesi. Ciò è ancora più vero in rapporto alla necessità di mobilitare il meno possibile i pazienti. Supporto psicologico telefonico o con video-chiamate è mandatorio.

È opportuno favorire l'attività dei gruppi di auto-mutuo-aiuto (Alcolisti Anonimi, AlAnon, Club Alcologici Territoriali, Club degli Alcolisti in Trattamento, altro) attraverso il web.

In caso di terapia anti Covid-19 con farmaci sperimentali (Tabella IV) è opportuna la sospensione della terapia avversivante/anticraving. Uno dei farmaci anti Covid-19 più utilizzati è l'idrossiclorochina. Questa molecola può potenziare i suoi effetti collaterali se in presenza di disulfiram (epatotossicità, neuropatia del nervo ottico) [57], di acamprosato (diarrea) o altri.

Raccomandazioni:

- in era Covid-19 no sospensione se terapia in corso
- in caso di positività e in totale assenza di sintomatologia è possibile concludere la terapia, sotto stretta monitorizzazione del servizio in accordo con paziente e caregiver
- in caso di positività con sintomatologia prevedere sospensione
- in caso di terapia anti CoV sperimentale prevedere sospensione

**Tabella V** - Farmaci attualmente approvati per il trattamento di AUDs: meccanismo di azione, indicazione, controindicazioni e dosaggio [20, 83].

Mantenimento della completa astinenza da bevande alcoliche

Acamprosato (approvato dall'FDA)

- meccanismo d'azione: antagonista del recettore N-metyl-D-aspartato del glutammato
- indicazione: farmaco anti-craving da utilizzare nei pazienti con relief craving considerando che la riduzione degli episodi di heavy drinking può essere considerato un risultato positivo

- controindicazioni: severa insufficienza renale
- dosaggi: 1.3-2 g/die per os suddivisi in 3 somministrazioni per 12 mesi

#### Disulfiram (approvato da FDA)

- meccanismo d'azione: inibitore dell'enzima aldeide deidrogenasi
- indicazione: farmaco deterrente, da utilizzare nei pazienti motivati al mantenimento della completa astinenza da bevande alcoliche ed in presenza di una persona di riferimento alla quale affidare il farmaco e la sua somministrazione
- controindicazioni: cirrosi epatica, cardiopatia ischemica cronica e neuropatia periferica
- dosaggi: 800-1200 mg/die per os fino al 4° giorno, poi 400 mg/die dal 5° al 7° giorno, poi 200 mg/ die per 5-6 mesi

#### Naltrexone (approvato da FDA)

- meccanismo d'azione: antagonista dei recettori  $\mu$  e  $\kappa$  del sistema degli oppioidi
- indicazione: farmaco anti-craving, da utilizzare nei pazienti con reward craving considerando che la riduzione degli episodi di heavy drinking puo essere considerato un risultato positivo
- controindicazioni: cirrosi epatica
- dosaggi: 50-100 mg/die per os per 3-6 mesi o 380 mg i.m. (formulazione a lento rilascio) ogni 30 giorni per 6 mesi

#### Sodio Ossibato (approvato da AIFA)

- meccanismo d'azione: agonista del recettore GABA-B
- indicazione: a) soppressione dei sintomi da astinenza da alcol; b) farmaco anti-craving con proprieta alcol-mimetiche di rinforzo positivo, da utilizzare nei pazienti con reward e relief craving ed in presenza di una persona di riferimento alla quale affidare il farmaco e la sua somministrazione
- controindicazioni: poli-dipendenza, disturbo di personalita (borderline)
- dosaggi: a) 50-100 mg/kg/die per os ogni 4-6 h per 7-10 giorni (trattamento della sindrome da astinenza da alcol); b) 50-75 mg/kg/die per os ogni 6-8 h per 3-12 mesi (trattamento anti-craving)

#### Baclofene (approvato da ANSM)

- meccanismo d'azione: agonista del recettore GABA-B

- indicazione: farmaco anti-craving da utilizzare nei pazienti con relief carving e nei pazienti con cirrosi epatica alcolica
- controindicazioni: severa insufficienza renale, epilessia (rischio di abbassamento soglia epilettogena), disturbi dell'umore (rischio di episodi maniacali ed ipomaniacali), ideazione suicidaria o tentativi di suicidi (rischio di overdose)
- dosaggi: 5 mg ogni 8 ore per os incrementando ulteriormente il dosaggio di 5-10 mg ogni 3 gg fino ad un massimo di 80 mg/die suddiviso in 3 somministrazioni giornaliere per 1-3 mesi; alla sospensione non sospendere bruscamente, ma procedere con riduzione graduale (5-10 mg alla settimana) fino alla sospensione completa

Riduzione del consumo di alcol ad alto rischio

Nalmefene (approvato da EMA)

- meccanismo d'azione: antagonista del recettore  $\mu$  e  $\delta$  e agonista parziale del recettore  $\kappa$  del sistema degli oppioidi
- indicazione: da utilizzare in un programma di riduzione del consumo di alcol nei pazienti con livelli di consumo alcolico ad alto rischio ( $\geq 60$  g/die per l'uomo e  $\geq 40$  g/die per la donna) non motivati al raggiungimento immediato della completa astinenza da bevande alcoliche
- controindicazioni: pazienti con sindrome da astinenza da alcol che necessita di un trattamento farmacologico (punteggio CIWA  $> 10$ ) e/o di un immediato raggiungimento della completa astinenza da bevande alcoliche
- dosaggi: 18 mg per os "al bisogno" per 6 mesi.

## **Epatopatia Alcol Correlata e Trapianto di Fegato**

In letteratura è segnalata la possibilità di tamponi nasofaringei/faringei falsi negativi. Per tale ragione, in attesa di un contenimento dell'epidemia, è bene effettuare trapianto di fegato (TF) solo nei casi più urgenti. Ciò soprattutto nelle aree epidemiche o ad alto rischio ("red zone"). Tutti i riceventi in lista devono essere sottoposti a screening ripetutamente ad intervalli regolari (il timing sarà definito dal centro di appartenenza anche in relazione alle peculiarità dei singoli riceventi) [84].

Naturalmente andranno esclusi tutti i donatori positivi.

Tutti i donatori sono sottoposti a tampone, Tac Torace e lavaggio bronco alveolare (LBA) [85].

In caso il ricevente si trovi in area epidemica e le condizioni lo permettano il trapianto può essere posticipato. Soprattutto se rientra in particolari parametri (Status 1 UNOS, labMELD uguale/oltre 20, rischio di drop-out per HCC) verrà sottoposto a nuovo tampone e TAC Torace. Se viene confermata la negatività, verrà sottoposto a LBA prima del TF.

Se il ricevente non si trova in area epidemica e con anamnesi negativa per sintomi o recenti contatti con pazienti Covid-19, verrà sottoposto a tampone e successivamente a LBA.

Nel ricovero post-trapianto dovranno essere limitati i trasporti fra i reparti e dovranno essere vietate le visite dei parenti al letto del paziente.

Nel post trapianto se paziente negativo l'immunosoppressione proseguirà con i comuni dosaggi. In caso di positività andrà rimodulata per i noti effetti collaterali delle terapie sperimentali (Tabella IV) [84, 85].

### **Raccomandazioni:**

- non superare 2-3 g/die di acetaminofene (interazione con eventuale consumo attivo alcolico e/o presenza di cirrosi);
- se epatopatia cronica/cirrosi alcol correlata – ipertensione portale: evitare farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS);
- se cirrosi scompensata (encefalopatia, peritonite batterica spontanea, ascite, ...) proseguire terapia stabilita;
- donatore e ricevente devono essere sottoposti a tampone, TAC Torace e LBA
- se paziente già sottoposto a trapianto d'organo e inserito in trials clinici anti CoVid-19 evitare farmaci che interferiscono con quelli immunosoppressori e comunque aggiustare dosaggio calcineurinici/ mTOR inibitori

### **Conclusioni**

L' AUD è una condizione clinica molto complicata dove problematiche internistiche, psicologiche, psichiatriche, farmacologiche e socio-sanitarie trovano commistione.

La componente relazionale rappresenta un elemento fondamentale per gestire pazienti affetti da AUDs.

Il periodo di isolamento indotto dalla pandemia Covid-19 ha notevolmente peggiorato lo stato di sofferenza anche delle famiglie.

Nel prossimo futuro, in attesa del vaccino, il distanziamento sociale rimarrà l'unica arma a disposizione per contenere tale pandemia, per cui i servizi dovranno perfezionare la rimodulazione dell'attività che è stata praticata negli ultimi due mesi.

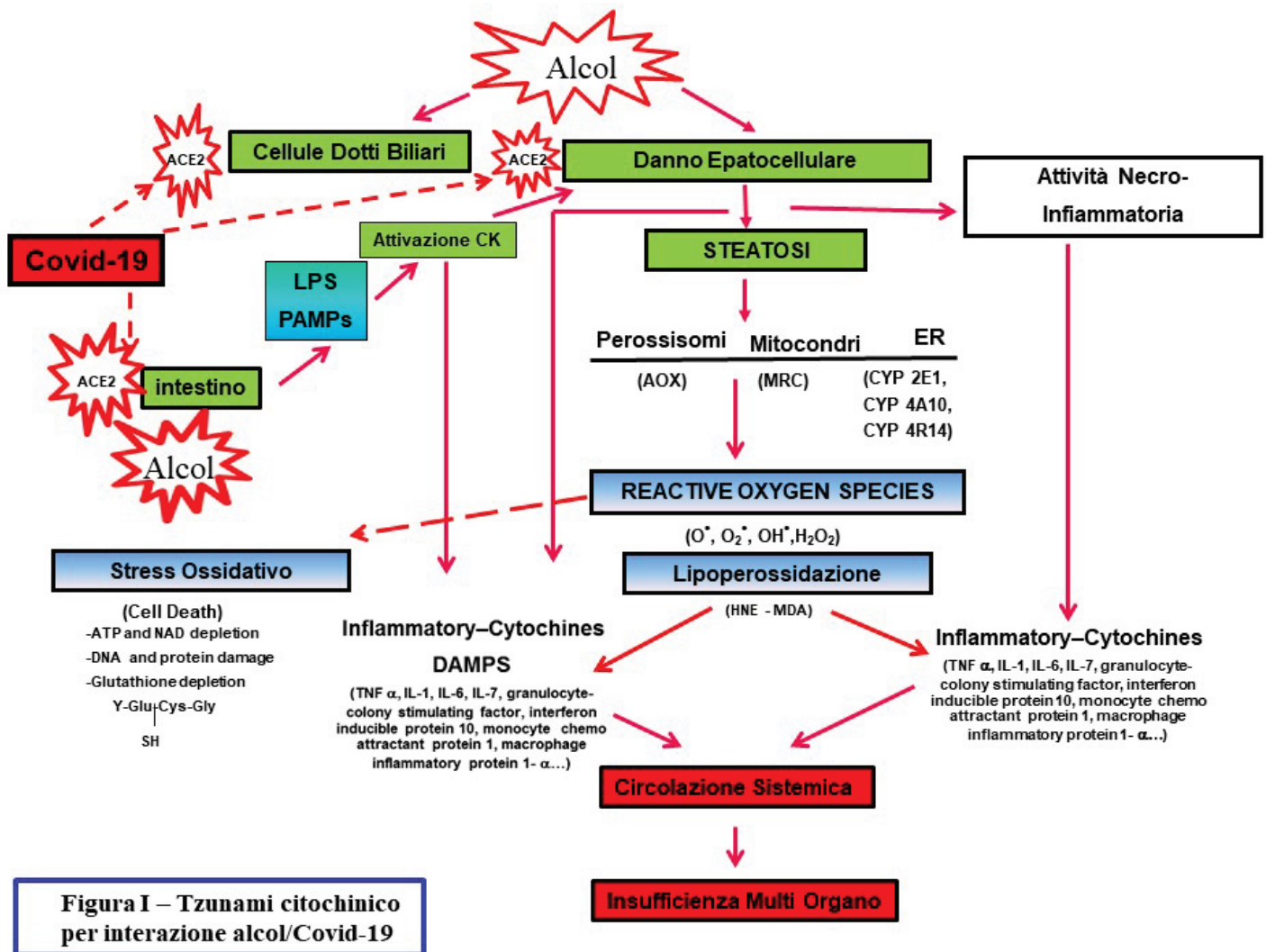
Dovranno essere potenziati tutti i servizi online e dovrà essere potenziata la medicina di condivisione.

Per via telematica o attraverso incontri singoli i familiari caregiver acquisiranno un'importanza ancora maggiore [86]. Aderenza terapeutica e identificazione precoce di ricadute sono due elementi determinanti per non compromettere in alcuni pazienti il lavoro di consolidamento dell'astensione, frutto di mesi o anni di lavoro.

Ad interfacciarsi saranno i caregiver formali. Operatori sociali esperti in grado di valorizzare il rapporto fra famiglia, staff sanitario e associazioni di auto mutuo aiuto.

Quindi, in un periodo così complesso una nuova governance dell'alcolologia trova un inevitabile spazio [87]. Siamo, pertanto, d'accordo con questa affermazione: "L'operatore sanitario-esperto convenzionale, il singolo malato-protagonista della sua storia, i familiari e tutti coloro che danno vita a contesti esperti di assistenza e di sostegno, la società civile, tutti sono richiamati in questo spazio partecipativo alla costruzione del proprio processo di cura come all'identificazione delle condizioni e delle finalità della medicina...."

La medicina della complessità sembra segnalarci l'esigenza di pratiche e approcci partecipativi. Questo ci obbliga ad un'analisi ed ad una rivisitazione della storia recente del concetto di governance per poter interagire in uno scenario partecipativo di governance" [88].





## Bibliografia

1. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; DOI: [10.1016/S2468-1253\(20\)30057-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30057-1)
2. Gao QY, Chen YX, Fang JY. 2019 novel coronavirus infection and gastrointestinal tract. *J Dig Dis* 2020; DOI: [10.1111/1751-2980.12851](https://doi.org/10.1111/1751-2980.12851)
3. Chen Y, Guo Y, Pan Y, Zhao ZJ. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochem Biophys Res Commun.* Feb 17 2020 pii: S0006-291X(20)30339-9. doi: [10.1016/j.bbrc.2020.02.071](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.02.071)
4. Leung WK, To KF, Chan PK et al. Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection. *Gastroenterology* 2003; 125: 1011-17
5. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology* 2020; <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.054>
6. Jiang F, Deng L, Zhang L et al. Review of the clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Gen Intern Med* 2020; DOI: [10.1007/s11606-020-05762-w](https://doi.org/10.1007/s11606-020-05762-w)
7. Liu C, Jiang ZC, Shao CX et al. Preliminary study of the relationship between novel coronavirus pneumonia and liver function damage: a multicenter study. *Chin J Hepatol* 2020, 28: 148-152
8. Alsaad KO, Hajeer AH, Al Balwi M et al. Histopathology of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection – clinicopathological and ultrastructural study. *Histopathology* 2018; 72: 516-24
9. Xu L, Liu J, Lu M et al. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int* 2020; DOI: [10.1111/liv.14435](https://doi.org/10.1111/liv.14435)
10. Mehta P, McAuley DF, Brown M et al. Covid-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395: 1033-34
11. Testino G, Leone S, Borro P. Alcoholic liver disease and the hepatitis C virus: an overview and a point of view. *Minerva Med* 2016; 107:300-13
12. Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, Murdoch DR. Viral Pneumonia. *The Lancet* 2011; 377: 1264-75
13. Simou E, Britton J, Leonardi-Bee J. Alcohol and the risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open* 2018; 8: e022344
14. Pasata S, Barr T, Messaoudi I. Impact of alcohol abuse on the adaptive immune system. *Alcohol Res* 2015; 37: 185-97
15. Meyerholtz DK, Edsen-Moore M et al. Chronic alcohol consumption increases the severity of murine influenza virus infections. *J Immunol* 2008; 181: 641-48

16. Frantz S, Wollmer P, Dencker M et al. Associations between lung function and alcohol consumption – Assessed by both a questionnaire and a blood marker. *Respiratory Med* 2014; 108: 114-21
17. Simou E, Britton J, Leonardi-Bee J. Alcohol and the risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open* 2018; 8: e022344
18. Testino G, Burra P, Bonino F et al. Acute Alcoholic Hepatitis, End Stage Alcoholic Liver Disease and Liver Transplantation: An Italian Position Statement. *World J Gastroenterol* 2014; 20:14642-51
19. Sarin SK, Pande A, Schnabl B. Microbiome as a therapeutic target in alcohol-related liver disease. *J Hepatol* 2019; 70: 260-72
20. Testino G, Vignoli T, Patussi V 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
21. Bosch AA, Biesbroek G, Trzcinski K et al. Viral and bacterial interactions in the upper respiratory tract. *PLoS Pathog* 2013; 9: e1003057.
22. Bajai JS, Moreau R, Kamath PS et al. Acute-on-chronic liver failure: getting ready for prime time? *Hepatology* 2018; 68: 1621-32
23. Paizis G. Chronic liver injury in rats and humans upregulates the novel enzyme angiotensin converting enzymes 2. *Gut* 2005; 54: 1790-96
24. Okuno F, Arai M, Ishii H et al. Mild but prolonged elevation of serum angiotensin converting enzyme (ACE) activity in alcoholics. *Alcohol* 1986; 3: 357-9
25. Louvet A, Mathurin P. Alcoholic liver disease: mechanisms of injury and targeted treatment. *Nat Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 231-42
26. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimm* 2020; 109: 102433
27. Boeckmans J, Rodriguez RM, Demuyser T et al. Covid-19 and drug-induced liver injury: a problem of plenty or a petty point? *Arch Tox* 2020; DOI: 10.1007/s00204-020-02734-1
28. Koob G, Kreek MJ. Stress, dysregulation of drug reward pathways, and the transition to drug dependence. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1149-59
29. Clay JM, O Parker M. Alcohol use and misuse during Covid-19 pandemic: a potential public health crisis? *Lancet* 2020; DOI: 10.1016/S2468-2667(20)30088-8
30. Manthey J, Shield KD, Rylett M et al. Global alcohol exposure between 1990 and 2017 and forecasts until 2030: a modelling study. *Lancet* 2020; 393: 2493-2502
31. WHO (2018) Global Status Report on Alcohol and Health. Geneva, WHO%202018%20global%20alcohol.pdf

32. Scafato E, Caputo F, Patussi V et al. The Undertreatment of Alcohol-Related Liver Diseases Among People With Alcohol Use Disorder. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24: 974-982
33. ICD11. World Health Organization. International classification of diseases for mortality and morbidity statistics (11th Revision), 2018
34. Ahn DG, Shin HJ, Kim MH, Lee S, Kim HS, Myoung J, Kim BT, Kim SJ. Current status of epidemiology, diagnosis, therapeutics, and vaccines for novel coronavirus disease 2019 (Covid-19). *J Microbiol Biotechnol* 2020; 30: 313-324
35. Kruse CS, Lee K, Watson JB et al. Measures of effectiveness, efficiency and quality of telemedicine in the management of alcohol abuse, addiction, and rehabilitation: systematic review. *J Med Internet Res* 2020; 22: e13252
36. Boettler T, Newsome PN, Mondelli MU et al. Care of patients with liver disease during the Covid-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper. *JHEP Reports* 2020; 2: 100113
37. Sun J, Deng X, Chen X, Huang J et al. Incidence of adverse drug reactions in Covid-19 patients in China: an active monitoring study by hospital pharmacovigilance system. *Clin Pharmacol Ther* 2020; DOI: 10.1002/cpt.1866
38. <https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/covid-19> sperimentazioni in corso 27.03.2020.pdf/b2391bac-7920-0945-51°1-66db453053cf
39. <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer008055013967RCP.pdf/eretr y=0esys=m0b113>
40. SIF: scheda informativa Cloroquina/idrossicloroquina per prevenzione o trattamento di COVID-19 25 Marzo 2020 [https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/document/attachment/148/Scheda Informativa Cloroquina-idrossicloroquina.pdf](https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/document/attachment/148/Scheda%20Informativa%20Cloroquina-idrossicloroquina.pdf)
41. Wang M, Cao R, Zhang L et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020 <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
42. Hueting Y. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi.1093/cid/ciaa237/5801998>
43. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *BioScience Trends* 2020; 14: 72-3
44. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M et al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care* 2020; <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0883944120303907?cia%3Dihub>

45. Aviña-Zubieta JA, Galindo-Rodriguez G, Newman S et al. Long term effectiveness of antimalarial drugs in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 1988; 57: 582-7
46. Mohammad S. Examination of hydroxychloroquine use and hemolytic anemia in G6PDH-deficient patients. *Arthritis Care and Research* 2018; 70: 481-5
47. Press release on planned clinical trials to evaluate anakinra and emapalumab in COVID-19. 2020. Available from: <https://www.sobi.com/en/press-releases/sobi-initiate-clinical-study-evaluate-whether-anakinra-and-emapalumab-may-relieve>. [ Accessed 7 May 2020].
48. Richardson P, Griffin I, Tucker C et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet* 2020;395:e30-e31
49. Markham A, Baricitinib: first global approval. *Drugs* 2017;77:697-704
50. Hoffmann M, Kleine-Weber H et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
51. Ramsey ML, Nuttall J, Hart PA, on behalf of the TIT. A phase 1/2 trial to evaluate the pharmacokinetics, safety, and efficacy of NI-03 in patients with chronic pancreatitis: study protocol for a randomized controlled trial on the assessment of camostat treatment in chronic pancreatitis (TACTIC). *Trials* 2019;20:501
52. Wang M, Cao R, Zhang L et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020; 30:269-271
53. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020: 105949. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
54. COVID-19 Drug interactions. 2020. Available from: <http://www.covid19-druginteractions.org/>. (Accessed 16 March 2020)
55. [Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia]. multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020; 43: E019
56. Al-Bari MAA. Targeting endosomal acidification by chloroquine analogs as a promising strategy for the treatment of emerging viral diseases. *Pharmacol Res Perspect* 2017; 5:e00293
57. Hamard H, Desbordes JM. Iatrogenic pathology of the optic nerve. *Annee Ther Clin Ophtalmol* 1982; 33: 185-202

58. Falcao MB, Pamplona de Goes Cavalcanti L, Filgueiras Filho NM, Antunes de Brito CA. Case report: hepatotoxicity associated with the use of hydroxychloroquine in a patient with novel coronavirus disease (Covid-19). *Am J Trop Med Hyg* 2020; DOI: 10.4269/ajtmh.20-0276 [Epub ahead of print]
59. Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-506
60. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-2019). *Drug Discoveries Ther* 2020; 19: 149-150.
61. Cao B, Wang Y, Wen D et al. A trial of lopinavir/ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020. <https://doi.org/10.1056/Moa2001282>
62. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA* 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3204> [Epub ahead of print]
63. Casado JL, Del Palacio M, Moya J et al. Safety and pharmacokinetics of lopinavir in HIV/HCV coinfecting patients with advanced liver disease. *HIV Clin Trials* 2011; 12: 235-243
64. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA* 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3204> [Epub ahead of print]
65. Shen C, Wang Z, Zhao F et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA* 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4783>
66. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *New Engl J Med* 2020; 382: 929-936
67. Elfiky AA. Anti-HCV, nucleotide inhibitor, repurposing against COVID-19. *Life Sci* 2020;248: 117477
68. HEP Drug interactions. 2020. Available from: <https://www.help-druginteractions.org/>. [Accessed 7 May 2020]
69. Genovese MC, Kremer JM, van Vollenhoven RF et al. Transaminase levels and hepatic events during tocilizumab treatment: pooled analysis of long-term clinical trial safety data in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2017;69: 1751-1761
70. Chen L-F, Mo Y-Q, Jing J, Ma J-DH, Dai L. Short-course tocilizumab increases risk of hepatitis B virus reactivation in patients with rheumatoid arthritis: a prospective clinical observation. *Int J Rheum Dis* 2017; 20:859-869
71. Deng P, Zhong D, Yu K et al. Pharmacokinetics, metabolism, and excretion of the antiviral drug arbidol in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:1743-1755

72. Regier DA, Farmer ME, Rae DS et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the epidemiologic catchment area (ECA) study. *JAMA* 1990; 264: 2511-8
73. Carrier P, Debette-Gratien M, Girard M et al. Liver illness and psychiatric patients. *Hepat Mon* 2016; 16: e41564
74. Selim K, Kaplowitz N. Hepatotoxicity of psychotropic drugs. *Hepatology* 1999; 29: 1347-51
75. Voican CS, Corruble E, Naveau S, Perlemuter G. Antidepressant-induced liver injury: a review for clinicians. *Am J Psychiatry* 2014; 171: 404-415
76. Meijer WE, Heerdink ER, Nolen WA et al. Association of risk of abnormal bleeding with degree of serotonin reuptake inhibition by antidepressant. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2367-70
77. Wang SM, Han C, Bahk WM et al. Addressing the side effects of contemporary antidepressant drugs: a comprehensive review. *Chonman Med J* 2018; 54: 101-12
78. Gartlehner G, Thieda P, Hansen RA et al. Comparative risk for harms of second generation antidepressants: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 2008; 31: 851-65
79. Bloechliger M, Ceschi A, Ruegg S et al. Risk of seizures associated with antidepressant use in patients with depressive disorder: follow-up study with a nested case-control analysis using the clinical practice research datalink. *Drug Saf* 2016; 39: 307-21
80. Gahr M, Zeiss R, Lang D, Connemann BJ, Schonfeldt-Lecuona C. Hepatotoxicity associated with agomelatine and other antidepressants: disproportionality analysis using pooled pharmacovigilance data from the Uppsala Monitoring Centre. *J Clin Pharmacol* 2015; 55: 768-73
81. Cipriani A, Zhou X, Del Giovane C et al. Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. *Lancet* 2016; 388: 881-90
82. Dunner DL, Zisook S, Billow AA et al. A prospective safety surveillance study for bupropion sustained-release in the treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 366-73
83. 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.
84. Gori A, Dondossala D, Antonelli B et al. Coronavirus disease 2019 and transplantation: a view from the inside. *Am J Transplant* 2020; DOI: 10.1111/AJT.15853
85. Maggi U, De Carlis L, Daniel Y et al. The impact of the Covid-19 outbreak on liver transplantation programmes in Northern Italy. *Am J Transplant* 2020; DOI: 10/1111/AJT.15948

86. 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: 358-359
87. Bottaro LC, Leone S, Sampietro L, Balbinot P, Pellicano R, Testino G. Management of addiction medicine: sharing medicine? *Minerva Med* 2020; 111: 1-3
88. Bonino F, Casati S, Tallacchini M. La medicina partecipata. *Politeia Rivista di Etica e Scelte Pubbliche* 2006; 81: 5-14