

Newsletter “Clinica dell’Alcolismo”

Anno VIII, n. 34

MISSION n. 58

Board editoriale e Comitato scientifico: Giovanni Addolorato, Roberta Agabio, Fabio Caputo, Giorgio Cerizza, Mauro Cibin, Giovanni Galimberti, Ina Hinnenthal, Ezio Manzato, Antonio Mosti, Felice Nava, Biagio Sanfilippo, Valeria Zavan

Redazione: Mauro Cibin, Ezio Manzato, Felice Nava, Sara Rosa, Valeria Zavan

Direttore: Alfio Lucchini

Responsabile scientifico: Ezio Manzato

Inviare richieste e contributi scientifici a:
missionredazione@gmail.com

Redazione Mission: Via Mazzini, 54 - 20060 Gessate (Mi)

Case Report. Trattamento multifarmacologico e psico-educativo combinato in paziente con Disturbo da Uso di Alcol grave

*Paolo Marzorati**

Sommario

Un uomo italiano di 55 anni viene ricoverato in un reparto di medicina interna per dolore addominale, astenia e trascuratezza.

Dalla valutazione internistica emerge una diagnosi di cirrosi epatica steatosica.

Una consulenza alcolologica richiesta al medico delle dipendenze della nostra UO permette di definire un disturbo da Alcol grave ed impostare un primo trattamento farmacologico per stabilizzare l’astensione ed organizzare un trasferimento nel reparto di Riabilitazione delle Dipendenze della ASST di Crema.

Il trattamento ospedaliero in un reparto riabilitativo specialistico per le dipendenze ha permesso di perfezionare la diagnosi includendo depressione e Disturbo da Uso di BDZ, e ampliare la proposta terapeutica con un programma psico-educativo intensivo.

Il lavoro clinico multidisciplinare allargato tra Reparto di Medicina Interna, Reparto Riabilitazione delle Dipendenze e Ser.D. territoriale ha permesso di affrontare con successo una condizione clinica che difficilmente avrebbe trovato una soluzione adeguata in una solo Servizio.

* *Dirigente medico, UO Riabilitazione delle Dipendenze – Rivolta d’Adda – Asst Crema.*

Partecipazione scientifica e attività di supervisione di Edoardo Cozzolino, medico internista, Ufficio di direzione nazionale di FeDerSerD, Milano.

Questo Report pone l’enfasi sull’importanza di un lavoro clinico strettamente integrato tra specialisti diversi per offrire trattamenti completi individuati sui bisogni della persona.

Introduzione

L’evidenza di un problema internistico alcol correlato

L’alcol è tra le principali cause di morte prevenibile con oltre 3 milioni di decessi annui nel mondo attribuibili all’alcol.

L’uso rischioso di alcol in Italia continua ad avere un vasto impatto sulla società ben oltre i termini di mortalità e morbilità individuali.

Morbilità e mortalità alcol-correlate sono in gran parte dovute alla alta prevalenza di un Disturbo da Uso di Alcol (AUD) nella popolazione.

Si stima attualmente che quasi 8 milioni di italiani incontrino, in qualche fase della loro vita, i criteri diagnostici che definiscono attualmente il disturbo da uso di alcol.

L’uso di alcol è associato ad un aumentato rischio di incidenti, perdita di capacità lavorativa, aumento di problemi di salute mentale e fisica, e ad una più larga prevalenza di violenza e crimini. Le analisi che considerano il danno globale delle sostanze psicotrope individuano l’alcol come la sostanza più nociva.

Nel 2018 oltre 40.000 persone sono state curate in Pronto Soccorso per accessi con diagnosi primaria e secondaria

attribuibili all'alcol, ed il dato è ampiamente sottostimato per le difficoltà di organizzare un sistema di codifiche diagnostiche omogeneo.

Di questi circa un terzo sono accessi a media ed alta criticità con trattamenti acuti che esitano in un ricovero.

La prevalenza degli accessi è maschile, in questa prospettiva si iscrive il nostro caso.

Generalmente tuttavia anche nei reparti di Medicina poche persone ricevono un trattamento specialistico alcolico ed ancor meno persone ricevono un trattamento che consideri un trattamento farmacologico tra quelli approvati e disponibili per AUD (Alcohol Use Disorder) accanto ad un consolidato approccio psicosociale.

Certamente questo gap tra evidenza epidemiologica del Disturbo, riconoscimento clinico e approccio terapeutico multidisciplinare precoce va colmato con nuove attenzioni cliniche ed assetti organizzativi adeguati.

I benefici di un approccio multidisciplinare precoce aumentano la prevalenza dell'astensione, riducono il rischio di ricaduta e migliorano la salute globale della persona, permettendole di sostenere stabilmente quel percorso di Continuing Care così fondamentale per la riabilitazione di un soggetto con AUD.

La condizione di presentazione clinica di molte persone con AUD cambierà ed evolverà nel tempo, i nostri interventi terapeutici devono prevedere valutazioni multiprofessionali frequenti per adattare o rimodulare il trattamento non appena sia opportuno.

Presentazione del caso clinico

Descrizione del paziente

Carlo è un uomo italiano di 55 anni che sta lottando con la depressione da circa 10 anni.

Il disturbo sembra emergere dopo il decesso della moglie, avvenuto nel 2013 per complicanze metastatiche di neoplasia mammaria.

Da circa 9 anni frequenta il CPS territoriale con grande discontinuità.

Ultima prescrizione di circa 4 mesi fa Citalopram 10 mg 1 cp.

Iperteso da circa 3 anni, in terapia con Amlodipina 10 mg/die da 2 anni.

Figlio unico di genitori 84enni, viventi ed in salute precaria.

Padre con Carcinoma gastrico recidivato dopo gastrectomia parziale e madre con decadimento cognitivo.

Vivono in casa propria con badante.

Carlo sposato nel 1999 e vedovo dal 2013, vive da solo da circa 9 anni.

È in pensione da 2 anni dopo 30 anni di vita da musicista. Ha due figlie, Bea di 28 anni e Gea di 24, da anni molto preoccupate per la condizione di abbandono e per la frequenza e la quantità di bevande alcoliche consumate dal padre.

Per questo hanno più volte cercato assistenza professionale per Carlo.

Egli ha mantenuto per anni un atteggiamento minimizzante con i familiari ed i curanti circa il rapporto e l'uso di alcol, non prendendo con impegno alcun trattamento ed accogliendo unicamente la diagnosi di depressione stagionale.

Carlo infatti ricostruisce la sua storia depressiva come un evento stagionale e l'assunzione di alcol come periodica e occasionale segnatamente a date significative della vita familiare (compleanno della moglie, periodo natalizio, anniversario di matrimonio).

Ha riconosciuto negli anni gli episodi depressivi ma ha sempre negato un disturbo da uso di alcol. Impotenti ed inascoltate le figlie hanno chiuso i rapporti con il padre lasciando la loro casa familiare, la prima un anno fa la seconda sette anni fa.

Entrambe non lo sentono da oltre 8 mesi.

Pur avendo una pensione significativa (circa 3000 euro) la gestione economica è inadeguata

Storia del caso

Carlo viene ricoverato nell'ospedale territoriale in medicina interna per dolore addominale, ansia, astenia, malessere generale, febbre e dispnea su invio del medico di famiglia.

Esclusa infezione da SARS-CoV-2, condizioni acute polmonari, cardiologiche e gastroenterologiche i clinici, visti l'esame obiettivo, gli esami ematochimici e strumentali, si orientano verso un disturbo d'ansia con uso patologico di alcol.

Impostano un primo trattamento farmacologico orientato al controllo della pressione arteriosa, alla gestione dell'ansia e della astinenza da alcol.

Richiedono consulenza alcolologica alla nostra UO Riabilitazione delle dipendenze

Risultati dell'esame fisico

Altezza 180 cm; peso 92; BMI 28.4 (sovrappeso); PA 130/80; fc 78 r.

Sensorio integro, psiche lenta con lieve confusione

Risultati dei test patologici e degli esami

Esami ematochimici significativi: AST 203 mU/ml, ALT 277 mU/ml, GGT 185 mU/ml; Alcolemia 209 mg/100 ml.

Eco Addome Completo: fegato aumentato di volume a margini nodulari, esente da lesioni focali. Steatosi di grado severo.

Diagnosi ecografica: Cirrosi epatica steatosica

Valutazione tossicologia in consulenza presso il Reparto di medicina interna: anamnesi, scale di misurazione, esame obiettivo, diagnosi

La raccolta della anamnesi tossicologica evidenzia un uso di *bevande alcoliche* a binge da oltre 10 anni in associazione a significative deflessioni dell'umore che Carlo ha sempre associato a memorie trigger relative ad eventi e giornate speciali della sua vita di coppia prima della morte della moglie. Durante questi periodi di uso la depressione di Carlo diminuiva in intensità per poi aumentare di nuovo nel tempo, con esacerbazioni ogni volta che egli provava a ridurre la quantità e la frequenza delle assunzioni alcoliche.

Il primo uso di bevande alcoliche risale all'età di 17 anni, sociale e ricreativo, con episodi di uso rischioso occasionale dopo serate di lavoro o ritrovi amicali.

Dai 45 anni l'uso di alcol è diventato progressivamente molto intenso, con assunzioni da plurisettimanali a quotidiane, stimate in circa 3 litri di birra ad assunzione.

In associazione Carlo riporta *fumo di tabacco*, circa 25 sigarette al dì negli ultimi dieci anni che possono diventare anche 40 in occasioni di periodi di autocontenimento della assunzione.

L'uso di tabacco dura da oltre 35 anni con una stima giornaliera di circa 20 sigarette al dì fino a 45 anni di età.

Carlo riporta un uso ricreativo di *cannabis* dai 14 ai 35 anni.

Mai ritenuto un uso a rischio, ma una abitudine sociale da condividere con gli amici musicisti post performance. Ha smesso quando ha cambiato gruppo e locali di esibizione.

Emerge un suo incongruo di *Bromazepam* in occasione di sintomi di ansia acuta.

Riporta che questa BDZ gli fu prescritta durante le ultime fasi della malattia della moglie; da allora l'ha usata secondo sua necessità anche associandola a bevande alcoliche, arrivando ad usarne un flacone di gocce al dì.

Non ama il Caffè, riferisce mai più di 2 al dì con periodi di non utilizzo

Non è emerso un Disturbo da gioco d'azzardo ed i test SOGS; CPGI sono risultati negativi a questo proposito.

Neppure segnalate altre dipendenze comportamentali
È stata posta diagnosi di Disturbo da uso di Alcol grave, Disturbo da Uso di Tabacco grave, Disturbo da uso di BDZ grave, insieme a un Disturbo Depressivo indipendente.

Valutazione alcolologica attuale: scale di misura

AUDIT-C: scoring 27, Disturbo da uso di Alcol Grave

CIWA Ar: scoring 16 utile trattamento per i sintomi astinenziali

DSM-5: soddisfatti i criteri diagnostici per Disturbo da Uso di Alcol grave

PENN Alcohol Craving Scale (PACS): scoring 25, craving moderato

All'esame obiettivo si rilevano ansia moderata, craving moderato, insonnia iniziale e sonno frammentato, alvo frequente con scariche episodiche.

Il piano di trattamento è stato orientato al consolidamento del distacco da alcol ed alla gestione di sintomi di astinenza da alcol e da BDZ ancora presenti (insonnia, ansia, lievi tremori), alla impostazione di un trattamento motivazionale e psico-educativo intensivo per accrescere la consapevolezza delle condizioni di salute, rielaborare il lutto della moglie, ripensare ad avvicinare le figlie con credibilità.

Per questo è stato definito con Carlo e l'équipe clinica della Medicina Interna un piccolo adeguamento del dosaggio farmacologico in atto con Diazepam ed un trasferimento nel nostro Reparto di Riabilitazione delle Dipendenze, concretizzato a 7 gg dal ricovero in Medicina interna ed a 2 gg dalla consulenza.

Ingresso nel Reparto di Riabilitazione delle Dipendenze a Rivolta d'Adda

All'ingresso in Reparto gli esami ematochimici rivelavano:

AST 159 mU/ml; ALT 148 mU/ml; GGT 185 mU/ml, colesterolo tot. 273 mg/dl; folati 2,8; bilirubina tot. 1,8 g/dl; diretta 0,7 g/dl; ammoniemia 37 mg/dl; alcolemia inf. 10 mg/dl:

alcoluria, cocainuria, morfinuria e ricerca urinaria di cataboliti della cannabis negativi

ECG con BBDX e QTe nella norma.

All'ingresso la terapia in corso era la seguente:

Olmesartan 40 mg 1 cp; ore 8

Sereprile 100 mg 1 cp x 2; ore 8-20

Diazepam 15 gtt x 3; ore 8-14-20

Amlodipina 10 mg 1 cp; ore 20

Triazolam 0,25 mg; ore 21

Ipotesi di trattamento farmacologico considerato

Nella rivalutazione della terapia farmacologica sono stati considerati i seguenti principi attivi, tenendo conto della diagnosi, della misconosciuta dipendenza da BDZ, della modalità del craving improntata ad alleviamento dei sintomi psichici e a sollievo (*Relief Craving, Figura 1*):

- diazepam;
- sodio oxibato;
- acamprosato;
- pregabalin;
- gabapentin;
- baclofen;
- SSRI ad alta potenza.

Fig. 1 - Modalità del Craving, correlati neurochimici ed orientamento farmacologico

Craving mode	Circuiti neurochimici disregolati	Farmaci correlati	Dosaggio consigliato
Reward Craving	Dopaminergici oppioidergici	Sodio oxibato	50 mg/kg/die
		Nalmefene	18 mg/die
		Naltrexone	50-100 mg/die
Relief Craving	Gabaergici Glutamatergici	Sodio Oxibato	50 mg/kg/die
		Acamprosato	666 mg x 3/die
		Baclofen	30-300 mg/die
		Pregabalin Gabapentin	150-300 mg/die 900-1800 mg/die
Obsessive Craving	Serotoninergici	Ondasetron	0,5 mg/die
		Topiramato	75-300 mg/die
		Aripirazolo	5-20 mg/die
		Sertralina	50-100 mg/die
		Vareniclina	2 mg/die

Trattamento farmacologico Prima settimana

Diazepam: netto aumento di dosaggio da 3 mg x 3 die a 10 mg per 4 die

Sodio oxibato: 5,250 mg/die (1750 mg x 3) per 4 gg poi decalage giornaliero di 875 mg

Venlafaxina 75 mg RP 1 cp al dì

Trattamento farmacologico Seconda settimana

Diazepam: decalage ogni 3 gg partendo da 10 mg x 3 die

Sodio oxibato: 2625 mg/die (875 mg x 3) in graduale decalage fino a zero

Venlafaxina 75 mg RP 1 cp al dì

Trattamento farmacologico Terza settimana

Diazepam: decalage a zero partendo da 10 mg 1 cp ore 22

Acamprosato 333 mg 2 cp x 3/die

Venlafaxina 75 mg RP 1 cp al dì

Trattamento farmacologico Quarta settimana

Acamprosato 333 mg 2 cp x 3/die

Venlafaxina 75 mg RP 1 cp al dì

Trattamento psico-educativo intensivo

- 2 attività psico-educative in gruppo giornaliera (recupero cura di sé, gestione della quotidianità e delle relazioni interpersonali, gestione del denaro, motivazione);
- 3 sedute di psicoterapia in gruppo settimanale (aree di intervento: lutto della moglie, solitudine ed abbandono dei familiari, disistima, depressione, motivazione);
- 3 incontri di terapia multifamiliare in gruppo (rispecchiamento emotivo, condivisione dei vissuti, motivazione);
- 2 colloqui di psicoterapia di sostegno settimanale (ripresa ed approfondimento dei temi emersi nelle attività di gruppo).

Risultati attesi dal piano di trattamento

Riduzione del craving, scomparsa dei sintomi di astinenza, miglioramento dell'ansia e del tono dell'umore.

Aumento della consapevolezza della sua condizione di salute e ritorno alla cura di sé.

Basi psicologiche per una rielaborazione del passato e per l'apprendimento di abilità di comunicazione interpersonale orientate all'ascolto dell'altro e dei suoi bisogni.

Risultato attuale

Carlo dopo rivalutazione del trattamento farmacologico ha mostrato un progressivo ed evidente miglioramento del craving, ha riportato un netto miglioramento dell'ansia, del sonno e una regolarizzazione dell'alvo.

L'umore è gradualmente migliorato con ritorno di una socializzazione accettabile, riduzione del senso di colpa e piccoli progetti di ricostruzione di vita.

Dal lato psicoeducativo è stato più complesso raggiungere gli obiettivi attesi.

Gli incontri terapeutici in gruppo ed individuali ed attività psicoeducative quotidiane hanno permesso a Carlo di collegare il peggioramento delle sue condizioni di salute all'uso di alcol e farmaci ed alla sua difficoltà di chiedere ed accettare aiuto.

Carlo ha accettato e riconosciuto la sua Dipendenza da alcol, da farmaci e da tabacco ma è apparso più interessato alla risoluzione fisica dei suoi disturbi alcol-correlati.

La riabilitazione psico-emotiva è apparsa molto superficiale.

I tempi per accedere al nucleo di sofferenza profonda di Carlo paiono assai più lenti rispetto alla possibilità di un intervento di 4 settimane.

Per questo la nostra équipe ha ritenuto meritevole un consolidamento terapeutico proseguendo le cure in una struttura residenziale adeguata.

Nelle ultime due settimane il lavoro psicologico è stato orientato alla motivazione alla condivisione di un trattamento completo e continuativo sviluppato con un lavoro in rete con i colleghi del Ser.D. territoriale che lo accoglierà dopo la dimissione.

Discussione

La situazione clinica di Carlo è apparsa degna di nota poiché ha stimolato la creazione di un trattamento integrato tra servizi territoriali per le Dipendenze, Medicina e Riabilitazione Ospedaliera e riabilitazione residenziale. Ha dimostrando che è possibile organizzare e gestire un trattamento, multidisciplinare e completo per il trattamento di persone con Disturbo da Uso di Alcol, anche tra servizi con orientamenti clinici diversi.

Spesso molti problemi di gestione clinica di condizioni di salute impegnative nascono dalla difficoltà di definire obiettivi chiari con il paziente, coerenti con lo stadio del suo disturbo e la gravità della sua condizione globale, e condivisi con una équipe larga, ovvero con tutti i professionisti che si occuperanno della persona.

In questo caso la definizione diagnostica, la scelta del trattamento farmacologico impiegato e la definizione di un piano psico-educativo riabilitativo sono state parte di percorso clinico confrontativo e integrato.

Sebbene la sindrome da astinenza da alcol e da farmaci rappresenti una costellazione di sintomi e segni significativi e disturbanti in proporzione alla quantità di alcol e farmaci assunta nelle ultime settimane ed alla durata della dipendenza, non sempre il trattamento farmacologico viene esplorato a fondo.

La minimizzazione e la sottovalutazione del paziente, unita a ridotte possibilità farmacologiche, inducono spesso i clinici che lavorano in un Servizio territoriale ad intraprendere trattamenti farmacologici poco efficaci per dosaggio, difficoltà del monitoraggio e durata del trattamento. Sebbene per persone con Disturbi lievi possano manifestarsi sintomi non disturbanti, la sospensione dell'assunzione alcolica in persone con Disturbi gravi espone a rischi internistici e psichiatrici che devono essere altamente considerati.

Nella nostra esperienza clinica la scelta di un trattamento detox ospedaliero dovrebbe essere sempre proposta a pazienti con Disturbo da Uso di Alcol grave o moderato che presentino una storia di convulsioni, delirium tremens, instabile condizione psichiatrica, disturbi internistici associati, o una associazione evidente con altro Disturbo da uso di sostanze o farmaci.

Nel nostro caso Carlo oltre ad una diagnosi di AUD grave, aveva un disturbo da uso di ansiolitici, un disturbo

depressivo trattato in modo discontinuo e problemi inter-nistici (epatopatia, ipertensione arteriosa).

L'indicazione ad una gestione ospedaliera per la detossificazione e per il craving era evidente.

Le benzodiazepine rimangono i farmaci di prima raccomandazione per la detossificazione da alcol e la gestione della sindrome da astinenza alcolica soprattutto in compresenza di un Disturbo da Uso di ansiolitici.

Il dosaggio dovrebbe essere regolato da un attento monitoraggio clinico e dovrebbe essere adeguato alla stima dell'uso corrente combinato di alcol e ansiolitici.

L'uso di sodio oxibato è stato considerato per modulare il craving, attenuare le complicità del distacco dall'alcol, riducendo la necessità di un dosaggio più impegnativo di Diazepam, e contribuire a migliorare la qualità del sonno. Il sodio oxibato è forse il più interessante medicinale per la regolazione del craving e la prevenzione dei sintomi di astinenza alcolica da considerare in molte situazioni cliniche ambulatoriali.

Acamprosato e naltrexone sono raccomandati come farmaci di prima linea nella prevenzione delle ricadute dopo un sufficiente consolidamento della astensione.

Abbiamo scelto di introdurre Acamprosato in terza settimana in concomitanza della conclusione del trattamento con Sodio Oxibato e dell'avvio dei primi contatti psico-sociali per la definizione del trattamento residenziale.

Questo per evitare un eccesso di attività glutammatergica ed un deficit di attività gabaergica. Acamprosato riduce la neurotrasmissione eccitatoria del glutammato ed aumenta quella inibitoria del GABA.

Per questi effetti è approvato per l'uso in AUD.

I risultati diventano però significativi solo a detossificazione raggiunta ed è per questo che è un medicinale da preferire in una fase di consolidamento di una astensione già raggiunta anche solo da pochi giorni e se l'obiettivo è il mantenimento di una durata e completa astensione.

Baclofen, gabapentin e topiramato sono farmaci potenzialmente interessati e utili, da considerare dopo attenta valutazione della storia personale.

In questo caso li abbiamo ritenuti opzioni di seconda scelta.

Il trattamento psico-educativo è stato organizzato in modo da svolgere una funzione stimolante per il cambiamento, accogliente e contenitiva per craving e bisogni relazionali.

Il contributo di questa parte della cura ha permesso di consolidare la motivazione e gli obiettivi di cura di sé necessarie a decidere di proseguire il trattamento a lungo termine in una struttura residenziale riabilitativa post-ospedaliera.

Conclusioni

Una valutazione diagnostica multidisciplinare condivisa ed un piano di trattamento coerente con le necessità di cura di Carlo è stata definita e sviluppata con il contributo di una équipe larga, appartenente a diversi Servizi.

L'esito positivo del trattamento conforta questo approccio. La situazione clinica di Carlo e l'approccio terapeutico e riabilitativo integrato seguiti offrono un esempio operativo di come è possibile organizzare e gestire un trattamento multidisciplinare e completo, dalla fase di aggancio motivazionale e dalla terapia detox e a quella di stabilizzazione, ed alla fase riabilitativa psico-educativa. I collegamenti professionali e la condivisione clinica del percorso di trattamento con Carlo e tutti i membri dell'équipe di cura hanno garantito una continuità di trattamento coerente e temporalmente cadenzata sui bisogni del paziente.

I dati presenti ormai da anni in letteratura evidenziano come l'integrazione di cure farmacologiche, psicologiche e socio-educative siano l'approccio più efficace per affrontare i Disturbi da Uso di Alcol e da Sostanze e questo caso clinico conferma questa impostazione.

In questo momento storico i servizi di cura per le Dipendenze sono in particolare sofferenza di risorse e può apparire arduo raccogliere energie e colleghi per costruire una équipe clinica allargata per un lavoro integrato.

Tuttavia un caso come questo segnala di quanto sia valido lo sforzo e ci permette di riproporre un approccio clinico per sostenere la visione di una integrazione multidisciplinare tra servizi territoriali, ospedalieri e riabilitativi.

Riferimenti bibliografici

- Koob G.F., Volkow N. (2016). Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *Lancet Psychiatry*, august, 3(8): 760-773.
- Mckay J.R. (2021). Impact of continuing Care on Recovery from Substance Use Disorder. *Alcohol Research: Current Reviews*, 41(1).
- Mason B.J, Heyser C.J. (2021). Alcohol Use Disorder: the Role of Medication in Recovery. *Alcohol Research: Current Reviews*, 41(1).
- Ray L.A., Roche D.J.O. Neurobiology of Craving: Current Findings and New Directions. *Current Addiction Report*. DOI: 10.1007/s40429-018-0202-2.
- Rolland B., Paille F., Gillet C. *et al.* (2016). Pharmacotherapy for Alcohol Dependence: the 2015 Recommendations of the French Alcohol Society, issued in partnership with the European Federation of Addiction Societies. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 22: 25-37.
- Shen W.W. (2018). Anticraving therapy for Alcohol use disorder: a clinical review. *Neuropsychopharmacology Reports*, 38: 105-116.
- Witkiewitz K., Litten R.Z., Leggio L. (2019). Advances in the science and treatment of alcohol use disorder. *Science Advances*, 5: eaax4043.
- Wolf C., Curry A., Nacht J., Simpson S.A. (2020). Management of Alcohol Withdrawal in the Emergency Department: Current Perspective. *Open Access Emergency Medicine*, 12: 53-65.
- WHO (2018). Global Status Report on Alcohol and Health 2018.