

Newsletter “Clinica dell’Alcolismo”

Anno VI, n. 23

MISSION n. 47

Board editoriale e Comitato scientifico: Giovanni Addolorato, Roberta Agabio, Fabio Caputo, Giorgio Cerizza, Mauro Cibin, Giovanni Galimberti, Ina Hinenthal, 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:
missiondirezione@tiscali.it

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

La terapia farmacologica dell’alcolismo: quali i limiti e le prospettive per l’implementazione dei trattamenti

Felice Nava[^]

Introduzione

Le evidenze dimostrano che nel mondo occidentale ed industrializzato, e anche in Italia, il trattamento farmacologico dell’alcolismo è sotto utilizzato.

Ciò è un problema enorme in termini, anche di sanità pubblica, se si considera che il consumo problematico di alcol è epidemico (SAMHSA-NIAA, 2012; Center for Abuse Treatment, 2009) e che il 10-20% dei pazienti nei setting “generalisti”, sia sul territorio che in ospedale, presentano un disturbo significativo da uso di alcol (D’Amico *et al.*, 2005; Office of Applied Studies, 2013).

Inoltre, si deve aggiungere che il consumo problematico di alcol è responsabile di incidenti e gravi patologie sia internistiche che psichiatriche (Center for Abuse Treatment, 2009).

Negli Stati Uniti si è calcolato che circa 18 milioni di persone posseggono i criteri per una diagnosi da dipendenza o da abuso di alcol e di questi più di un milione riceve un trattamento da centri specializzati (Office of Applied Studies, 2013).

La letteratura indica che i consumatori patologici di alcol con gravità media e severa devono essere trattati con farmaci specifici di evidente efficacia (SAMHSA-NIAA, 2012), ma che ciò non avviene in maniera strutturata neanche nei centri specialistici.

Le ragioni di un sotto utilizzo dei farmaci per l’alcolismo possono essere ricercate nei limiti attuali:

- delle *policies* e dei sistemi organizzativi;
- della “cultura” e delle conoscenze scientifiche da parte dei sanitari sulla natura della malattia alcolica e sulle reali potenzialità dei farmaci anti-alcol;

[^] Direttore U.O. Sanità Penitenziaria, Azienda ULSS Padova, Direttore Comitato Scientifico Nazionale FeDeSerD.

- della scarsa conoscenza e/o applicabilità da parte degli operatori delle strategie strutturate di presa in carico del soggetto con un consumo problematico di alcol.

I limiti nelle *policies* e nei sistemi organizzativi: la necessità del cambiamento delle priorità e dei paradigmi di azione

È noto come l’alcol sia una sostanza legale nel mondo occidentale, venduta anche sul web, e come la sua vendita sia tassata, in maniera significativa, pressoché in tutte le nazioni industrializzate (Lobstein *et al.*, 2016).

D’altra parte è, altresì, evidente come le conseguenze del consumo problematico di alcol siano enormi, anche in termini di spesa pubblica, non soltanto per far fronte alle conseguenze negative di tipo sanitario ma anche di natura sociale (Rehn, 2011).

Le politiche di contrasto al consumo problematico di alcol nel mondo, e anche nel nostro Paese, non hanno mai affrontato in maniera strategica, in termini di prevenzione, il fenomeno dell’alcolismo; basta pensare che poche sono le misure di prevenzione del danno e di “bere responsabile” realizzate nel nostro Paese.

Ciò ha prodotto anche in ambito scientifico lo sviluppo di posizioni estreme che vedono da una parte il problema del consumo problematico di alcol come un fenomeno esclusivamente sociale e dall’altra il diffondersi di messaggi di prevenzione basati sul concetto deleterio ed impossibile di “tolleranza zero”.

Questo stato di cose ha determinato, specie nel nostro Paese, un vuoto culturale che è stato responsabile della promozione di solo sparuti e non strutturati programmi di prevenzione

che peraltro non sono stati capaci di incidere sulla riduzione dell'offerta e della domanda di consumo né tantomeno di incrementare sia il numero dei trattamenti precoci che i consumatori in carico presso i Servizi per le Dipendenze (Ser.D.). Le conseguenze della mancanza di *policies* efficaci sono evidenti dal fatto che in Italia sono solo circa 70.000 gli alcolisti in trattamento presso i Ser.D. e di questi solo circa 20.000 risultano essere in trattamento farmacologico (Relazione al Parlamento, 2015).

Il profilo dei soggetti in trattamento presso i Servizi è del resto significativo dei limiti attuali del sistema di intervento: essi sono per la maggior parte soggetti maschi, di età maggiore dei 45 anni, con un problema di consumo di alcol maggiore di 15 anni e soggetti portatori di gravi patologie correlate.

Un target che non rappresenta ormai la stragrande maggioranza dei soggetti che avrebbero prioritariamente bisogno di una presa in carico e di un trattamento farmacologico e che sono rappresentati dai più giovani, dalle donne, dagli stranieri, dai policonsumatori e dai soggetti con co-morbidità psichiatrica.

In questo senso dal punto di vista delle *policies* le azioni dovrebbero indirizzarsi in due direzioni: da una parte in una riduzione della domanda, attraverso programmi di prevenzione scientificamente basati sulle evidenze e dall'altra da un incremento dei trattamenti precoci ed integrati.

Del resto, appare, altresì, evidente, sempre in termini di *policies*, che gli interventi di prevenzione e di trattamento devono viaggiare su binari paralleli e svilupparsi in maniera sincrona e coordinata in modo, da una parte per ridurre il numero di consumatori problematici, e dall'altra per curare il maggior numero di soggetti alcolisti, in modo da ridurre prioritariamente le conseguenze devastanti del mancato trattamento dei soggetti che ne avrebbero bisogno, ottenere un risparmio di risorse (per la riduzione dei costi delle conseguenze negative legate agli alcolisti attivi non trattati) ed un reinvestimento nei programmi di prevenzione, sia generale che selettiva.

Per quanto detto apparirebbe, perciò, prioritario porre al centro delle *policies* del nostro Paese la promozione di programmi strutturati di presa in carico precoce dei consumatori problematici che mettano al centro come *hub* i Ser.D. fornendoli di strumenti e risorse per sostenere ed implementare la rete assistenziale di diagnosi e cura, riducendo le conseguenze negative per la mancata presa in carico degli utenti e lo spreco di risorse che l'attuale sistema produce per la Società.

L'alcolismo è responsabile nel nostro Paese di circa il 9% della spesa sanitaria che corrisponde a circa 50 miliardi di euro (Relazione al Parlamento, 2015).

È per questa ragione che i cambiamenti nelle *policies* devono avvenire rapidamente e devono essere finalmente orientati ai bisogni e alle evidenze scientifiche.

In altri termini, quello che occorrerebbe nel nostro Paese sarebbe un drastico cambiamento delle *policies* capace di sovvertire il paradigma delle priorità, a partire dal riconoscimento dell'alcolismo come patologia (non sono patologie soltanto le conseguenze del consumo problematico dell'alcol) e puntare su un necessario incremento dei trattamenti, soprattutto di tipo farmacologico, facilitando gli accessi e la presa in carico precoce dei consumatori problematici di alcol presso i Ser.D.

I limiti culturali e di conoscenze scientifiche sulla natura della malattia alcolica e sulla potenzialità dei farmaci antialcol: la necessità delle conoscenze scientifiche nella strutturazione della rete assistenziale

La letteratura indica che i limiti dell'utilizzo dei farmaci anti-alcol rimangono le scarse conoscenze, anche da parte dei sanitari, delle loro potenzialità ed efficacia nel ridurre il *potus* (Harris *et al.*, 2013). Del resto sono ancora pochi i professionisti della salute che riconoscono all'alcolismo una importante base biologica (anche genetica).

È per questa ragione che sarebbe opportuno prioritariamente implementare la formazione accademica e professionale sul tema dell'alcolismo e dell'efficacia e della sicurezza delle terapie farmacologiche in modo che i sanitari, anche non specialisti, possano avere gli strumenti per intercettare precocemente i consumatori problematici e trattarli in maniera appropriata. In questo modo si potrebbe creare una rete assistenziale efficace fatta di professionisti in grado di valutare la presenza di un eventuale problema alcol-correlato, anche nella popolazione generale, e di riconoscerne la gravità, inviando i soggetti con gravità media e severa presso i centri specialistici, i soli in grado di strutturarsi in maniera multiprofessionale e capaci di realizzare programmi integrati di tipo individualizzato.

Del resto, le evidenze scientifiche hanno provato, anche in ambito alcolologico, che le terapie farmacologiche hanno un elevato valore di "riabilitazione", soprattutto per i consumi con gravità media e severa, dove l'indicazione al trattamento farmacologico diventa prioritario e l'elemento "indispensabile" per il raggiungimento degli esiti positivi (Litten *et al.*, 2014).

In un cambiamento di paradigma si potrà affermare che il trattamento dell'alcolismo deve essere integrato nella misura in cui il farmaco è l'elemento essenziale e l'integrazione viene rappresentata, come elemento associato, dagli interventi di tipo psico-sociale.

I limiti nella conoscenza delle strategie di presa in carico del consumatore problematico di alcol: la necessità della strutturazione dei programmi di trattamento

L'importanza dello screening

Lo screening dei problemi alcol-correlati è il punto di partenza della catena della rete assistenziale e deve essere considerato un elemento essenziale di "sanità pubblica".

Lo screening dell'eventuale presenza di un disturbo di alcol dovrebbe essere "universale" o quanto meno "sistematico" nei soggetti che presentano le seguenti condizioni:

- gravidanza;
- "binge" o "heavy drinking";
- gravi patologie potenzialmente aggravabili dall'uso di alcol (es. aritmie cardiache, depressione, ansia, dispepsia, insonnia, malattie epatiche, traumi, ecc.);
- patologie croniche (es. diabete, malattie cardiache severe, ipertensione, dolore cronico) che non rispondono ai trattamenti;

- presenza di problemi sociali, famigliari, lavorativi e/o legali.

Lo screening può avvenire attraverso l'utilizzo di strumenti di valutazione come ad es. l'AUDIT (Alcohol Use Disorder Identification Test) oppure attraverso strumenti di *counseling* e di intervento breve di tipo strutturato come ad es. lo SBIRT (Screening, Brief Intervention, and Referral to Treatment).

In linea generale, un paziente che riporta un "heavy drinking" o un punteggio sull'AUDIT maggiore di 8 dovrebbe ricevere un approfondimento diagnostico (Center for Substance Abuse Treatment, 2012; NIAAA, 2007; Krishnan-Sarin *et al.*, 2008; Solberg *et al.*, 2009; Garbutt, 2009; Kahan *et al.*, 1995) ed una valutazione motivazionale finalizzata ad intraprendere un trattamento. In questi soggetti deve essere compiuta una attenta analisi dei bisogni medici e psichiatrici e dell'opportunità di avviare una appropriata terapia farmacologica.

I test di laboratorio sono strumenti essenziali per confermare i problemi di "heavy drinking" e di identificare gli eventuali problemi e/o danni correlati al consumo di alcol.

Fra questi particolarmente utili sono la valutazione:

- delle concentrazioni ematiche di alcol nel sangue o nell'espirato (che sono indicative di un uso recente di alcol e la capacità del soggetto di eseguire specifici compiti come per es. guidare autoveicoli);
- della CDT (carbohydrate-deficient transferrin), della GGT (gamma-glutamyl-transpeptidasi) e dell'AST (apartato aminotransferasi) (i cui alti livelli, specie se combinati sono altamente suggestivi di un grave e cronico problema di uso di alcol) (Litten *et al.*, 2010; Yersin *et al.*, 1995; Sillanaukee *et al.*, 1998; Topic, Djukic, 2013);
- dell'etil-glucuronide (EtG), un metabolita dell'alcol, che è un marker estremamente sensibile al consumo di alcol (ma di poco significato clinico perché anche piccole quantità di alcol possono determinarne una positività) (Litten *et al.*, 2010; Yersin *et al.*, 1995; Kissack *et al.*, 2008);
- il fosfatidil-etanolo, un altro metabolita dell'alcol, che è un marker sensibile del consumo cronico di alcol (utile per i soggetti che consumano uno più drink al giorno) e che può essere ritrovato nel sangue anche dopo 2-4 settimane dalla sospensione del consumo (Litten *et al.*, 2010; Kissack *et al.*, 2008; Allen *et al.*, 2013; Skipper *et al.*, 2014).

Altri test di laboratorio possono essere suggestivi del consumo di alcol. Essi sono la valutazione:

- del volume corpuscolare medio (la macrocitosi è suggestiva di un consumo cronico di alcol);
- dei livelli di vitamine nel sangue come ad es. la tiamina, l'acido folico, la piridossina (una ipovitaminosi è indicativa di un consumo cronico di alcol);
- della funzionalità epatica e renale (una loro alterazione è suggestiva di un consumo cronico di alcol con danni agli organi).

Le caratteristiche del programma di trattamento

Il programma di trattamento deve essere integrato e multidisciplinare e deve avere degli obiettivi chiari e condivisi con il paziente.

Il programma di trattamento deve includere come "ingredienti attivi":

- i farmaci da utilizzare ed il razionale del loro impiego;
- una programmazione delle visite di follow up e dei test di laboratorio;
- le ragioni del trattamento integrato psico-sociale o di mutuo-auto aiuto associato al farmaco;
- l'eventuale opportunità del coinvolgimento della famiglia;
- un piano trattamentale per le patologie correlate, psichiatriche e/o di dipendenza o abuso con altre sostanze;
- i criteri per riconsiderare nel tempo il piano trattamentale prescelto.

Prima di intraprendere un programma di trattamento, che prevede l'utilizzo di farmaci, il paziente deve essere consapevole ed informato che:

- l'alcolismo è una malattia che può essere trattata anche con l'uso di farmaci;
- la scelta del farmaco si deve basare su alcuni criteri fra cui i più importanti sono la sua efficacia e sicurezza;
- le donne in età fertile in trattamento farmacologico devono utilizzare strumenti anticoncezionali;
- una eventuale ricaduta può determinare, dopo un periodo di astinenza, anche dei gravi effetti collaterali;
- l'aderenza al trattamento è essenziale per il raggiungimento degli obiettivi terapeutici.

In tutti i casi ogni programma di trattamento deve essere preceduto da una attenta valutazione sulla necessità di una terapia di disintossicazione (Center for Substance Abuse Treatment, 2006) che deve essere sempre valutata da un medico specialista attraverso l'utilizzo di specifici strumenti come la CIWA-Ar (Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol Scale, Revised).

Tutte le sindromi astinenziali di significato clinico devono essere trattate con farmaci, dotati di efficacia, come il diazepam, il clordiazepossido o il sodio-oxibato (Nava *et al.*, 2007).

La scelta del farmaco

Secondo la letteratura scientifica sono 4 i farmaci anti-alcol dotati di evidente efficacia.

Essi sono: il disulfiram, l'acamprosato, il naltrexone (e/o il suo omologo nalmefene) ed il sodio-oxibato.

Nella scelta del farmaco il terapeuta deve tenere in considerazione, oltre le caratteristiche farmacologiche e le indicazioni d'uso, diversi fattori fra cui:

- le eventuali esperienze, credenze ed aspettative del paziente sul farmaco;
- i livelli di motivazione del paziente per il raggiungimento dell'astinenza;
- le eventuali controindicazioni;
- la storia del paziente sull'aderenza ai trattamenti.

Più in generale possiamo affermare che:

- il disulfiram può essere indicato nei pazienti che sono fortemente motivati a raggiungere l'astinenza, che possono essere "supervisionati" nell'assunzione del farmaco e che sono consapevoli degli effetti di una eventuale co-assunzione di alcol.

I candidati "ideali" per questo farmaco sono i pazienti che sono "in recovery" che devono essere protetti se sottoposti

a situazioni stimolanti una possibile ricaduta (es. durante il periodo delle festività) o che necessitano di un ulteriore “incentivo” per rimanere astinenti (Center for Substance Abuse Treatment, 2009; Williams, 2005; Fuller, Gordis, 2004; Laaksonen *et al.*, 2008; Brewer *et al.*, 2000; Martin *et al.*, 2004);

- gli antagonisti degli oppiacei (come il naltrexone ed il nalmeffene) possono essere indicati nei pazienti altamente motivati, che possono essere “supervisionati” nell’assunzione del farmaco e che sono astinenti all’inizio del trattamento (Anton *et al.*, 2008; Volpicelli *et al.*, 1995).

In particolare, gli antagonisti degli oppiacei appaiono utili nei pazienti che presentano anche un eventuale consumo di eroina (o altri oppiacei) e che cercano un trattamento per l’alcolismo (il farmaco può ridurre il craving sia per l’alcol che per gli oppiacei), che possiedono un elevato craving (il farmaco sembra essere più efficace nel ridurre il craving intenso piuttosto che quello lieve e/o moderato) (Volpicelli *et al.*, 1995) e che presentano una storia storia familiare di alcolismo (Rubio *et al.*, 2005).

Il nalmeffene presenterebbe le stesse indicazioni del naltrexone ma avrebbe un profilo di tollerabilità epatica più elevato rispetto al naltrexone;

- l’acamprosato può essere indicato nei pazienti che sono motivati a mantenere l’astinenza, piuttosto che ridurre solo parzialmente il consumo (Mason *et al.*, 2006), nei soggetti con malattia epatica o in coloro che sono in trattamento con oppiacei per il terapia del dolore (l’acamprosato viene eliminato prevalentemente per via renale) e nei pazienti che sono in trattamento con diversi farmaci (le interazioni dell’acamprosato con altri farmaci sono minime);
- il sodio-oxibato è indicato nei pazienti che necessitano, indipendentemente dal loro livello motivazionale, di raggiungere e mantenere l’astinenza ed anche nei soggetti non astinenti che hanno bisogno di una efficace terapia disintossicante (Caputo *et al.*, 2016).

Il farmaco, ha una elevata capacità anticraving ed essendo ben tollerato può essere indicato anche nei soggetti in trattamento con altri farmaci. Il farmaco deve essere utilizzato con cautela nei pazienti che presentano una storia passata di dipendenza da altre sostanze e nei soggetti con un elevato tratto di impulsività.

L’importanza del monitoraggio

L’alcolismo è una malattia cronica recidivante per cui in tutti i casi il paziente alcolista in trattamento necessita di essere monitorato almeno su tre dimensioni che sono:

- l’aderenza al programma di trattamento;
- la capacità del paziente di mantenere l’astinenza o di ridurre il potus, la durata dell’astinenza o della riduzione del consumo, l’intensità del craving;
- le condizioni di salute ed il suo funzionamento sociale (SAMHSA-NIAA, 2012; Office of Applied Studies, 2014; NIAA, 2007).

Sulla base della valutazione dei precedenti indicatori il clinico potrà decidere se continuare la farmacoterapia prescelta, oppure se modificarla in base anche alle eventuali esigenze sopraggiunte.

Il clinico potrà monitorare l’efficacia del programma terapeutico, oltre che con il colloquio e l’interazione clinica, attraverso il monitoraggio con strumenti come Alcohol Urge Questionnaire, i test di laboratorio (AST, GGT, CDT, EtG, screening tossicologico delle urine), la presenza di fenomeni di misuso e/o diversione del farmaco, i periodici contatti e/o report da parte degli altri sanitari coinvolti e dei famigliari.

Altri indicatori utili saranno quelli basati sulla “qualità della vita” riferiti all’area della salute, psichiatrica, familiare, sociale, lavorativa e legale (Tab. 1).

Tab. 1 - Monitoraggio dell’efficacia del programma terapeutico

<i>Area</i>	<i>Indicatori positivi</i>
Salute	<ul style="list-style-type: none"> – Stabilizzazione di problemi medici presenti prima del trattamento (es. miglioramento della funzionalità epatica, controllo della glicemia, della pressione arteriosa, dell’encefalopatia, della gastrite, dell’ascite, dell’edema, ecc.) – Cambiamenti degli stili di vita, soddisfacente aderenza al trattamento farmacologico
Mentale	<ul style="list-style-type: none"> – Riduzione dell’irritabilità e dell’ansia – Miglioramento dell’umore e del sonno – Inizio del trattamento per i disturbi psichiatrici
Famigliare/Sociale	<ul style="list-style-type: none"> – Aumento del tempo trascorso con i famigliari – Diminuzione dei conflitti personali – Incremento delle attività piacevoli
Lavoro/Scuola	<ul style="list-style-type: none"> – Ripresa delle attività lavorative consuete – Ripresa dell’attività lavorativa o scolastica interrotta – Stabilità abitativa – Miglioramento delle performance scolastiche e/o lavorative
Legale	Assenza di denunce o di problemi legali o di nuovi problemi in questa area

Le necessità di aggiustamento del programma di trattamento e della sua durata

L'alcolismo è una malattia cronica che, nonostante il trattamento, può variare in gravità (Center for Substance Abuse Treatment, 2009; NIAA, 2007). Gli indicatori di gravità sono:

- il craving;
- la ripresa del potus;
- la comparsa o l'esacerbazione di una sintomatologia psichiatrica o medica.

In questi casi il clinico dovrebbe riesaminare:

- il ruolo ed il peso dei fattori sociali, medici e comportamentali che possono influenzare nella persona il consumo di alcol;
- la possibilità di incrementare il monitoraggio;
- l'opportunità di "aggiustare" il dosaggio farmacologico o rivalutare la terapia farmacologica scelta;
- incrementare l'intensità del supporto psico-sociale.

Per quanto riguarda la durata del programma del trattamento questo dovrebbe essere di almeno 6-12 mesi (Center for Substance Abuse Treatment, 2009; Fishman *et al.*, 2010) o quantomeno di una durata sufficiente a determinare un miglioramento significativo della qualità della vita del paziente in riferimento ai suddetti parametri.

In ogni caso l'interruzione del programma terapeutico dovrebbe essere preso in considerazione esclusivamente se il paziente:

- ha mantenuto una astinenza stabile per un periodo consistente di almeno un anno e presenta in maniera sensibile una diminuzione del craving;
- si sente pronto per interrompere il trattamento farmacologico;
- è disponibile a continuare il programma con un monitoraggio (follow-up) di almeno 6 mesi anche con la partecipazione a gruppi di auto-mutuo aiuto.

Conclusioni

Le terapie farmacologiche dell'alcolismo potranno trovare nel sistema d'intervento del nostro Paese una loro reale efficacia soltanto se saranno rese più fruibili e diffuse fra i consumatori problematici di alcol.

In questo senso si impone, come emergenza, anche in termini di sanità pubblica, rivedere in primis, le *polices* sui consumi di alcol, potenziando le risorse sui sistemi di intervento attraverso una implementazione dei trattamenti ed un cambiamento di paradigma culturale sulle priorità delle strategie di cura e presa in carico del consumatore problematico, specie se con gravità media e severa.

Se l'alcolismo è una malattia con una forte componente biologica non si può ignorare come il farmaco debba essere al centro del programma terapeutico che dovrà essere organizzato e strutturato nella rete assistenziale attraverso un accurato processo di valutazione, scelta di strategie e obiettivi e misurazione degli esiti.

Bibliografia

Allen J.P., Wurst F.M., Thon N., Litten R.Z. (2013), "Assessing the drinking status of liver transplant patients with alcoholic liver disease", *Liver Transp.*, 19: 369-376.

Anton R.F., Oroszi G., O'Malley S.S. *et al.* (2008), "An evaluation of mu-opioid receptor (OPRM1) as a predictor of naltrexone response in the treatment of alcohol dependence: results from the Combined Pharmacotherapies and Behavioural Interventions for Alcohol Dependence (COMBINE) study", *Arch. Gen. Pharmacol.*, 65: 135-144.

Brewer C., Myers R.J., Johnsen J. (2000), "Does disulfiram help to prevent relapse in alcohol abuse?", *CNS Drugs*, 14: 329-341.

Caputo F., Vignoli T., Tarli C., Domenicali M., Zoli G., Bernardi M., Addolorato G. (2016), "A brief up-date of the use of sodium oxybate for the treatment of alcohol use disorders", *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 13: pii:E290.

Center for Substance Abuse Treatment (2006), "Detoxification and Substance Abuse Treatment. Treatment Improvement Protocol 45 (HHS Publication No. [SMA] 08-4131), Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Rockville, MD.

Center for Substance Abuse Treatment (2009), "Incorporating Alcohol Pharmacotherapies into Medical Practice. Treatment Improvement Protocol 49", HHS Publication No. [SMA] 12-4389, Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Rockville, MD.

D'Amico E.J., Paddock S.M., Burnam A. *et al.* (2005), "Identification of a guidance for problem drinking by general medical providers: results from a national survey", *Medical Care*, 43: 229-236.

Fuller R.K., Gordis E. (2004), "Does disulfiram have a role in alcoholism treatment today?", *Addiction*, 99: 21-24.

Garbutt J. (2009), "The state of pharmacotherapy for the treatment of alcohol dependence", *Journal of Substance Abuse Treatment*, 36: S15-S23.

Harris A.H., Ellerbe L., Reder R.N., Bowe T., Gordon A.J., Hagedorn H., Oliva E., Lembke A, Kivlahan D, Trafton J.A. (2013), "Pharmacotherapy for alcohol dependence: perceived treatment barriers and action strategies among veterans health administration service providers", *Psychol. Serv.*, 14: 410-419.

Kahan M., Wilson L., Becker L. (1995), "Effectiveness of physician-based interventions with problem drinkers: a review", *Canadian Med. Assoc. J.*, 152: 851-859.

Kissack J.C., Bishop J., Roper A.L. (2008), "Ethylglucuronide as a biomarkers", *Clin. Lab.*, 59: 233-245.

Krishnan-Sarin S., O'Malley S., Krystal J.H. (2008), "Treatment implications: using neuroscience to guide the development of new pharmacotherapies for alcoholism", *Alcohol Res. Health*, 31: 400-407.

Laaksonen E., Koski-Jannes A., Salaspuro M. *et al.* (2008), "A randomized, multicenter, open-label, comparative trial of disulfiram, naltrexone and acamprosate in the treatment of alcohol dependence", *Alcohol*, 43: 53-61.

Litten R.Z., Bradley A.M., Moss H.B. (2010), "Alcohol biomarkers in applied settings: recent advances and future research opportunities", *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 34: 955-967.

Litten R.Z., Falk P., Ryan D.M., Fertig J. (2014), "Research opportunities for medications to treat alcohol dependence: addressing stake holders needs", *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 38: 27-32.

Lobstein T., Landon J., Thornton N., Jernigan D. (2016), "The commercial use of digital media to market alcohol products: a narrative review", *Addiction*, doi: 10/1111/add. 13545.

Martin B., Clapp L., Alfers J. *et al.* (2004), "Adherence to court-ordered disulfiram at fifteen months: a naturalistic study", *J. Sub. Abuse Treat.*, 26: 233-236.

National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (2007), "Helping Patients Who Drink Too Much. A Clinician's Guide, Updated 2005 Edition", NIH Publication No. 07-3769, National Institute of Health, Bethesda, MD.

- Nava F., Premi S., Manzato E., Campagnola W., Lucchini A., Gessa G.L. (2007), "Gamma-hydroxybutyrate reduces both withdrawal syndrome and hypercortisolism in severe abstinent alcoholics: an open study vs. diazepam", *Am. J. Drug Alcohol Abuse*, 33: 379-392.
- Office of Applied Studies (2014), "Results from the 2013 National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings. Section 7.3, Alcohol Use Treatment and Treatment Need. NSDUH Series h-48 (HHS Publication No. [SMA] 14-4863)", Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Rockville, MD.
- Rehn J. (2011), "The risk associated with alcohol use and alcoholism", *Alcohol Res. Health*, 34: 135-143.
- Relazione del Ministro alla Salute al Parlamento sugli riservati ai sensi della Legge 30.03.2001 n. 125 "Legge Quadro in Materia di Alcol e Problemi Alcol Correlati".
- Sillanaukee P., Aalto M., Seppa K. (1998), "Carbohydrate-deficient transferrin and conventional alcohol marker as indicators for brief intervention among heavy drinkers in primary health care", *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 22: 892-896.
- Skipper G.E., Thon N., Dupont R.L., Baxter L., Wurst F.M. (2013), "Phosphatidylethanol: the potential role in further evaluating low positive urinary ethyl glucuronide and ethyl sulfate results", *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 37: 1582-1586.
- Solberg L.I., Maciosek M.V., Edwards N.M. (2009), "Primary care intervention to reduce alcohol misuse: ranking its health impact and cost effectiveness", *Am. J. Prev. Med.*, 34: 143-152.
- Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA) and National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAA) (2012), "Report of the SAMHSA-NIAA Consensus Panel on New and Emerging Pharmacotherapies for Alcohol Use Disorders and Related Comorbidities", Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Rockville, MD.
- Topic A., Djukic M. (2013), "Diagnostic characteristics and application of alcohol biomarkers", *Clin. Lab.*, 59: 233-245.
- Volpicelli J.R., Watson N.T., King A.C. *et al.* (1995), "Effect of naltrexone on alcohol high in alcoholics", *Am. J. Psychiatry*, 152: 613-615.
- Rubio G., Ponce G., Rodriguez-Jimenes R. *et al.* (2005), "Clinical predictor of response to naltrexone in alcoholic patients: who benefits most from treatment with naltrexone?", *Am. J. Addictions*, 10: 258-268.
- Yersin B., Nicolet J.F., Dercrey H. *et al.* (1995), "Screening for excessive alcohol drinking: comparative value of carbohydrate-deficient transferrin, gamma-glutamyltransferase, and mean corpuscular volume", *Arch. Internal Med.*, 155: 1907-1911.
- Williams S.H. (2005), "Medications for treating alcohol dependence", *Am. Family Phys.*, 72: 1775-1780.