

ALCOL ED EPATOPATIE: indicazioni pratiche per una gestione condivisa tra medico di medicina generale e specialista



SIMG
SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE

Ignazio Grattagliano¹, Alessandro Rossi¹, Enzo Ubaldi¹,
Giovanni Addolorato², Patrizia Burra², Edoardo Giannini², Carmela Loguercio², Luca Miele²

¹ SIMG - Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie; ² AISF - Associazione Italiana per lo Studio del Fegato

Indice

Note introduttive	pag.	3
Sezione 1. Quando sospettare un uso dannoso di alcol..... »		4
Scheda 1.1. Come definire i parametri di abuso..... »		4
Scheda 1.2. Come intercettare il paziente..... »		4
Scheda 1.3. La registrazione del problema		4
Scheda 1.4. Quali indici suggeriscono un danno epatico alcol-indotto		5
Scheda 1.5. Come inquadrare un paziente con epatopatia etilica		6
Sezione 2. La diagnosi..... »		7
Scheda 2.1. Il sospetto clinico		7
Scheda 2.2. Il sospetto laboratoristico		9
Scheda 2.3. L'approfondimento specialistico		10
Sezione 3. Inquadrare il paziente nel suo contesto generale di salute		10
Scheda 3.1. Quali altri danni alcol-correlati è opportuno ricercare?		10
Scheda 3.2. Quando è necessario il coinvolgimento di altri specialisti?..... »		11
Sezione 4. Una gestione multi-disciplinare		12
Scheda 4.1. Quali trattamenti farmacologici sono raccomandati?..... »		12
Scheda 4.2. Le competenze del MMG		13
Scheda 4.3. Le competenze dello specialista epatologo..... »		14
Scheda 4.4. Il coinvolgimento della famiglia e dei gruppi di aiuto		15
Sezione 5. Il follow-up		15
Scheda 5.1. Il monitoraggio in Medicina Generale		15
Scheda 5.2. L'intervento dell'epatologo		16
Sezione 6. Educazione e prevenzione		16
Per saperne di più..... »		16

Note introduttive

L'alcol è per definizione una sostanza tossica e lesiva di per sé e per effetto dei suoi metaboliti, la cui assunzione può determinare, nell'organismo umano, danni acuti e cronici, sia di tipo organico che funzionale, a carico di vari organi e apparati (dispepsia, diarrea, esofagiti, gastriti, epatopatie, pancreatiti, miocardiopatie, neuropatie, psicosi). Ne consegue che i pazienti con patolo-

gia alcol-correlata necessitano spesso di un inquadramento sistemico del loro stato di salute e di una gestione multi-specialistica. I dati epidemiologici sul consumo di bevande alcoliche in Italia e nel mondo non sono rappresentativi di una stima precisa, non essendo facilmente documentabile né quanto bevano in media gli italiani né quanti italiani bevano in maniera eccessiva. Tra l'altro, anche le abitudini del bere stanno rapidamente cambiando nell'ambito

più vasto dei cambiamenti socio-culturali, soprattutto delle fasce più giovani della popolazione. Fino a pochi anni fa, il consumo di alcol in Italia era tradizionalmente legato al pasto ed era integrato nella vita quotidiana, e gli eccessi avvenivano prevalentemente nel fine settimana. Attualmente, il consumo in eccesso si è allargato anche ad altri giorni della settimana. Anche il tipo di bevanda alcolica varia, passando dal vino, preferito durante i pasti, durante la settimana e nell'ambito familiare, alla birra e superalcolici nel weekend, con amici e fuori dai pasti. Il *binge drinking* (consumo di oltre 5 drinks fuori dal pasto in un periodo di tempo breve di circa 2 ore) è un'abitudine del sabato, presente soprattutto tra i giovanissimi (< 20 anni).

Il legame tra assunzione di bevande alcoliche e sviluppo di malattia è in realtà noto ormai da tempo ed esiste in merito una vasta letteratura scientifica che associa l'uso eccessivo di alcolici con il rischio di danni acuti e cronici di vari apparati. Tuttavia, diversi aspetti del problema sono a tutt'oggi ancora poco definiti. Tra questi, il rapporto tra quantità di alcol assunto e rischio di malattia è di difficile previsione in quanto legato all'intervento di svariati fattori incidenti e/o modulanti l'effetto lesivo dell'alcol (sesso, età, polimorfismi genetici, quantità assunta, tempo di esposizione, tipo di bevanda, virus, farmaci, altre condizioni acute e croniche).

Tra le patologie alcol-correlate, l'epatopatia risulta essere una fra le cause più comuni di malattia del fegato. Si stima che la mortalità

per epatopatia alcol-correlata sia attorno a 47/100.000 persone/anno in Europa, con variegata distribuzioni regionali. Tuttavia, la mortalità totale dovuta all'alcol presenta tassi molto più elevati; nella regione Veneto, ad esempio, essa varia da 56/100.000 a 350/100.000 persone/anno.

Il medico di medicina generale (MMG) è in una posizione privilegiata tra gli operatori sanitari per poter sospettare e identificare precocemente sia i soggetti a rischio che i pazienti dediti all'alcol attraverso sia la registrazione di dati anamnestici che di valutazioni clinico-laboratoristiche. Il MMG avrà di conseguenza compiti fondamentali nella gestione del paziente con malattia alcol-correlata, fungendo da unità di raccordo per gli interventi dei vari specialisti, ma anche attraverso lo svolgimento di attività di tipo educativo, di sorveglianza, di allerta dell'ambiente familiare, sociale e lavorativo. Lungi dal voler realizzare un manuale completo sulla gestione del paziente con patologie alcol-correlate, la stesura di questo documento, elaborato e condiviso dall'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF) e dalla Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG), è finalizzata a rappresentare un rapido strumento di consultazione, utile a fornire semplici e chiare indicazioni sulla gestione del paziente con malattia epatica alcol-correlata.

Il documento è organizzato in sei sezioni che ripercorrono il percorso diagnostico-terapeutico del paziente con epatopatia

alcol-indotta con brevi cenni al coinvolgimento di altri organi anatomicamente e/o funzionalmente collegati al fegato. In ciascuna delle sezioni, sono specificate, sotto forma di domande, le principali azioni che il MMG deve intraprendere per questi pazienti nel rispetto di una appropriata suddivisione di carichi di lavoro con lo specialista. Per ciascuna domanda, è stata elaborata una scheda di risposta con indicazioni sintetiche e pratiche. È inoltre possibile approfondire quanto riportato nelle schede andando nella sezione "Per saperne di più", dove è allegata una selezione degli articoli scientifici più rappresentativi e dei principali link a cui connettersi.

Sezione 1. Quando sospettare un uso dannoso di alcol

Scheda 1.1. Come definire i parametri di abuso

La stima del consumo giornaliero di alcol può essere effettuata usando, in modo universalmente accettato, una unità arbitraria, denominata unità alcolica (UA) o drink. L'UA corrisponde a 12-13 g di etanolo puro contenuto in un bicchiere di vino da 125 ml, o in 330 ml di birra o in 40 ml di superalcolico.

Il limite di assunzione giornaliera varia in base alla capacità di metabolizzazione epatica, che differisce in base a sesso ed età, ed è ritenuto essere di massimo 20 g/die per la donna e 30 g/die per l'uomo.

Scheda 1.2. Come intercettare il paziente

Qualora, come spesso accade, la raccolta dei dati anamnestici sul consumo di alcol non sia facile e affidabile, per la valutazione di eventuale comportamento a rischio o di dedizione eccessiva all'alcol, l'attenzione del MMG deve ricadere anche sui cosiddetti fattori indiretti. Tra quelli maggiormente indicativi di problemi legati all'alcol ci sono gli incidenti stradali, gli incidenti domestici, i frequenti cambi di lavoro, il frequente ricorso al pronto soccorso, la sospensione/ritiro della patente di guida, i problemi legali (fermo/arresto per insulti, rissa, abusi sessuali), i comportamenti aggressivi, la violenza verso familiari e soprattutto bambini. Allo stesso tempo, il sospetto può essere rafforzato o indotto dal riscontro dell'alterazione di alcuni parametri laboratoristici come di seguito riportato.

Scheda 1.3. La registrazione del problema

Un approccio proattivo a queste problematiche si realizza essenzialmente attraverso lo *screening* del consumo alcolico a rischio e pericoloso, ivi compreso l'abuso episodico elevato. Dato che un'intervista strutturata periodica a tutti i soggetti non è sostenibile in quanto non realisticamente praticabile nel setting della Medicina Generale (e forse nemmeno in altri contesti), è opportuno quindi rivolgersi a situazioni specifiche, precedentemente rilevate in maniera opportunistica, o a gruppi di soggetti maggiormente a rischio. Occorre quindi ricorrere alla valutazione anamnestica del consumo di alcol almeno nel corso della prima visita (già presente nel *data set* di molti software gestionali della Medicina Generale), alla scrupolosa registrazione di alcuni eventi, sintomi o segni per la identificazione dei soggetti a maggior rischio. Alcuni indicatori, di tipo psicologico, sociale o clinico, se correttamente registrati nell'anamnesi del paziente, possono aiutare a inquadrare il soggetto come a rischio di uso pericoloso di alcol e quindi da sottoporre a *screening*. Le sole analisi biochimiche non sono particolarmente utili allo *screening* in quanto scarsamente sensibili e quindi in grado di identificare solo una parte dei pazienti con consumo alcolico a rischio o pericoloso. Esistono poi degli indicatori di problemi

TABELLA 1.

Classificazione del consumo alcolico.

Astemio	Soggetto che non assume alcolici
Astinente	Soggetto che per qualunque motivo ha smesso di assumere alcolici
Consumatore a basso rischio	10-12 g/die (1 UA) per le donne adulte e gli anziani 20-25 g/die (2 UA) per gli uomini
Consumatore a rischio	Consumo persistente di quantità potenzialmente a rischio: > 20 g/die per le donne e > 40 g/die per gli uomini
Consumatore ad alto rischio	Consumo che causa pericolo per la salute fisica (cirrosi) e mentale (depressione): > 40 g/die per le donne e > 60 g/die per gli uomini, incluso il <i>binge drinking</i>
Dipendente da alcol	Insieme di alterazioni fisiologiche, comportamentali e cognitive in cui il consumo di alcol riveste un ruolo prioritario rispetto alle abitudini precedenti

alcol-correlati, i quali tuttavia non esauriscono l'indagine anamnestica. Piuttosto, è soprattutto il corretto rapporto medico-paziente, estensibile al contesto familiare, lo strumento migliore per scoprire l'abuso o il cattivo uso di bevande alcoliche. Tra gli indicatori, generalmente riconosciuti come fattori di rischio o comunque condizioni associabili a problemi di abuso alcolico, ritroviamo quelli sociali (perdita del posto di lavoro, condizioni abitative precarie, incidenti frequenti, discussioni frequenti, donne sole, ripetuti incidenti sul lavoro, piccoli crimini), familiari (separazione e divorzio, abuso su coniuge e figli), occupazionali (operai, muratori, cuochi, barman, rappresentanti, marinai, casalinghe), psicologici (stati ansiosi, fobie, depressione, lutti), l'uso di droghe leggere per tempi prolungati, le terapie farmacologiche, i precedenti episodi di abuso alcolico, e infine alcuni marker biochimici (γ GT, transaminasi, transferrina carboidrato carente, MCV). Il secondo step, una volta identificati elementi sospetti riferibili all'abuso di alcol, può essere rappresentato dalla sommi-

nistrazione di alcuni test codificati. Le domande più semplici da utilizzare sono quelle riferite al consumo di alcol. Ad esempio, le prime tre incluse nell'*Alcohol Use Disorders Identification Test* (AUDIT-C), che l'OMS ritiene il test più affidabile nel setting delle cure primarie. Esse si riferiscono alla frequenza del consumo di alcol, alla quantità di alcol mediamente assunta al giorno, alla frequenza dell'abuso episodico elevato. I pazienti maschi con punteggio uguale o superiore a 5 e le donne a 4, sono candidati a completare tutti i dieci quesiti dell'AUDIT per una valutazione più approfondita. La scelta dei questionari di rilevazione delle abitudini alcoliche presenta il vantaggio di utilizzare strumenti validati, in grado di fornire dati quantitativi riproducibili, di esplorare aspetti relativi sia all'entità che alla frequenza del consumo, sia eventi che patologie legati al bere. Occorre comunque tener presente che, nel setting della Medicina Generale, il colloquio informale e aperto sembra fornire valori di sensibilità, specificità e valore predittivo negativo o positivo sostanzialmente sovrap-

ponibili a quelli dei questionari strutturati, che tendono a essere molto specifici e con alto valore predittivo negativo ma con bassa specificità. L'attenzione al problema, la sensibilità e l'esperienza nel condurre il colloquio, la relazione col paziente equivalgono di fatto in efficacia alla somministrazione di questionari, nella fase di rilevamento del problema. L'utilizzo dell'AUDIT consente in ogni caso una buona identificazione dei problemi legati all'uso di alcol e apre la strada a un più appropriato management di questo tipo di pazienti. Una volta accertato il problema di patologia alcol-correlata, questa dovrà essere registrata con specifici codici ICD-9, utili anche alla comunicazione tra medici e comunque in campo sanitario.

Scheda 1.4. Quali indici suggeriscono un danno epatico alcol-indotto

Nessun test di laboratorio è valido in assoluto ai fini di definire l'eziologia alcolica del danno epatico, anche se, valutando insieme i risultati di più indagini (ad es. γ GT, MCV, AST) si può raggiungere una adeguata sen-

TABELLA II.

Codici ICD-9 relativi a problemi e patologie alcol-correlate.

Codice icd-9	Descrizione delle patologie
Sindromi psicotiche indotte dall'alcol 291.X	Delirium alcolico - psicosi polineuritica alcolica - sindrome Wernicke-Korsakov alcolica - alcolismo associato con demenza - demenza alcolica - psicosi alcolica con allucinosi - intossicazione alcolica patologica - psicosi alcolica tipo paranoide - alcolismo cronico con psicosi - mania alcolica - psicosi alcolica - sindrome da astinenza da alcol - altra psicosi alcolica specificata
Sindromi da dipendenza da alcol 303.X	Ubbriachezza acuta in alcolismo - intossicazione acuta da alcol - potus - alcolismo cronico - dipomania - dipendenza da alcol
Abuso di droghe senza dipendenza 305.X	Ebbrezza - ubbriachezza - hangover da alcol - abuso di alcol assunzione eccessiva di alcol
Polineuropatie 357.5	Polineuropatia alcolica
Cardiomiopatie 425.5	Cardiomiopatia alcolica
Gastroduodenite 535.3	Gastrite alcolica
Malattia epatica 571.X	Steatosi epatica alcolica - epatite acuta alcolica cirrosi epatica alcolica - danno epatico da alcol
Altro 790.3 980.0 V11.3 V61.41 V70.4 V79.1	Alcolemia elevata - effetti tossici da etanolo Anamnesi personale di alcolismo Alcolismo in famiglia Ricerca alcol nel sangue Esame per individuazione alcolismo

sibilità e specificità diagnostica. Tuttavia, in presenza di cofattori di danno, resta spesso difficile stabilire nel singolo caso quanto della patologia epatica sia attribuibile all'uomo o all'altro. In ogni caso gli indici di danno epatico alcol-indotto sono:

- *incremento delle transaminasi*: (soprattutto AST, con rapporto AST/ALT > 1) bassa specificità, ma buona sensibilità (presente in oltre il 50% dei bevitori senza apparente danno epatico);
- *incremento della γ GT*: in assenza di colestasi, indica induzione enzimatica da etanolo o altri xenobiotici; buona sensibilità ma scarsa specificità (presente spesso in altre epatopatie con/ senza ipertransaminasemia);
- *incremento di MCV*: presente nell'80-100% dei bevitori, ma anche nel 20% degli epatopatici cronici non etilisti;
- *incremento dei trigliceridi*: di frequente riscontro nella maggioranza dei bevitori;
- *incremento dell'uricemia*: presente nel 50% dei bevitori;
- *incremento delle IgA sieriche*: presente in circa il 30% dei bevitori non epatopatici, e fino al 60% degli etilisti cirrotici. Ha scarsa specificità.

Di scarsissima utilità ai fini diagnostici sono il dosaggio delle concentrazioni di etanolo (breve emivita plasmatica) e l'aumento della *transferrina desialata* (40-100% dei bevitori, ma con bassa specificità in presenza di epatopatia).

Scheda 1.5. Come inquadrare un paziente con epatopatia etilica

Il fegato rappresenta l'organo in cui l'alcol esercita il suo maggiore effetto lesivo in quanto è la principale sede di metabolizzazione e quindi di produzione di acetaldeide e di radicali tossici. La definizione corrente di "patologia epatica da alcol" riassume sia le forme acute che croniche ed è legata a "uso incongruo" di bevande alcoliche (quantità di alcol superiore a 20 g/die per la donna e 30 g/die per l'uomo continuativamente per almeno 5 anni). Tuttavia, poiché solo il 20-30% dei bevitori sviluppa una malattia epatica severa, la probabile presenza di cofattori (es. infezioni virali, sindrome metabolica, farmaci e tossici ambientali) potrebbe accelerare la progressione della malattia.

Le condizioni acute sono riassumibili in:

- epatite alcolica;
- coma etilico;
- sindrome da astinenza.

I quadri cronici sono rappresentati da:

- steatosi epatica e steatoepatite;
- cirrosi.

Di fronte a un paziente con un quadro clinico-laboratorio-strumentale suggestivo di danno acuto o cronico del fegato derivante da abuso etilico, il MMG dovrà:

- 1 definire l'entità e la durata nel tempo dell'assunzione incongrua di alcol e registrare i dati in cartella;
- 2 ricercare e definire lo stadio evolutivo della malattia epatica;
- 3 ricercare/escludere la presenza di eventuali cofattori di danno.

Il MMG occupa una posizione agevolata per poter sospettare l'eziologia etilica del problema epatico in quanto è spesso già a conoscenza del contesto socio-familiare in cui il paziente vive (anche se essere figlio di alcolista non significa necessariamente avere l'abitudine al bere e anche se, in un paziente che beve, non significa necessariamente che l'eventuale malattia epatica sia legata all'alcol). Tuttavia non deve essere mai tralasciata l'ipotesi che un'epatite acuta in un alcolista possa essere determinata anche da altre cause, così come la presenza di alitosi etilica in un paziente in stato di coma indichi un'avvenuta assunzione di alcol ma non che il coma dipenda necessariamente dall'alcol (può avere anche altra causa: traumatica, chetoacidotica, ipoglicemica, ecc.). Altrettanto dicasi per l'epatopatia cronica: un paziente che beve può avere una cirrosi da virus o da altra causa (emocromatosi,

Wilson, ecc.) e l'alcol può essere solo un cofattore di danno.

Pertanto, ai fini di una diagnosi corretta, occorrerà:

- a. conoscere le abitudini etiliche del paziente;
- b. stabilire il nesso fra abuso alcolico ed epatopatia.

Le abitudini etiliche devono essere desunte da un approccio anamnestico mirato in cui è importante ricercare correttamente vari aspetti: la quantità giornaliera di alcol ingerito, l'età di inizio del consumo, l'assunzione quotidiana o concentrata al fine settimana, l'uso ai pasti o fuori dei pasti, in occasione di feste, fattori inducenti al consumo, episodi di ubriachezza, assenteismo dal lavoro per postumi di sbornia, problemi legali connessi all'alcol, ecc.

Il paziente può riferire (o il medico può verificare) episodi di tremori, vomito mattutino, amnesie, astenia, sintomi dispeptici, incidenti stradali o sul lavoro. L'esame obiettivo non deve tralasciare tra le varie valutazioni di cercare le caratteristiche dell'alito (alitosi alcolemica) quale segno di ingestione recente di bevanda alcolica, lo stato di nutrizione, l'eventuale atrofia testicolare, la ginecomastia, la perdita dei peli cutanei, la presenza di spider nevi, ecc.

Possono essere altresì presenti congiuntiva iniettata o acquosa, tremori, sudorazione, ansia, disturbi tattili, uditivi e visivi, ipertensione arteriosa, tachicardia. Gran parte di questi segni clinici possono essere legati sia all'abuso di alcol che a una sindrome da astinenza.

L'anamnesi si avvale anche di test di prevalente competenza specialistica atti a valutare la dipendenza. Il CAGE aiuta a valutare

TABELLA III.

Test CAGE (Cut, Annoyed, Guilty, Eye-opener): è uno strumento efficace per valutare il livello di rischio rispetto all'utilizzo di alcolici.

Domanda
Hai mai pensato di smettere di bere alcolici?
Sei mai stato criticato per il tuo bere?
Ti sei mai sentito in colpa per il tuo bere?
Hai mai bevuto alcolici al mattino per calmare i nervi?

Due risposte positive indicano prossimità all'area di rischio

Tre risposte affermative indicano rischio e probabilmente un bere problematico

le conseguenze dell'alcol sullo stile di vita del paziente; l'AUDIT è un questionario di 10 domande che aiuta a identificare soggetti con un importante consumo alcolico. Il MMG può eventualmente sottoporre al paziente la forma breve dell'AUDIT (AUDIT C), composto da sole 3 domande, che ha una sensibilità del 54-98% e una specificità del 57-93% nell'individuare la dipendenza ma non il rischio.

Sezione 2. La diagnosi

Scheda 2.1. Il sospetto clinico

Il MMG può incontrare diverse situazioni cliniche in pazienti dediti all'alcol.

L'intossicazione acuta da alcol può manifestarsi con diversi aspetti clinici che comprendono sintomi a carico del primo tratto digestivo (algie gastriche e vomito ripetuto), epatite acuta e compromissione dello stato di vigilanza fino al coma.

L'epatite acuta alcolica non si differenzia dalle altre forme di epatite acuta; esordisce in seguito a ingestione di un'abbondante quantità di etanolo, in genere in soggetti con lunga storia di introiti alcolici superiori a 100 g/die. L'incidenza negli alcolisti varia tra il 17 e il 42%, a seconda delle aree geografiche, ma è rara e sottostimata in Italia. Se nei Paesi del Nord Europa, si manifesta a seguito di introduzioni di elevate quantità

TABELLA IV.

Questionario MAST (Michigan Alcoholism Screening Test): indaga prevalentemente la presenza di complicanze provocate dall'alcol.

Domanda	Sì	No
Assumi alcolici di tanto in tanto?	0	0
Ti reputi un bevitore normale?	0	2
Ti sei mai svegliato dopo aver ecceduto nel bere la sera precedente e non ricordare in parte cosa è successo quella sera?	2	0
Tua moglie, marito, genitori o parenti stretti hanno mai avuto problemi di abuso alcolico?	1	0
Puoi smettere di bere dopo aver bevuto uno o due alcolici?	0	2
Ti sei mai sentito colpevole perché bevi?	1	0
I tuoi amici o parenti pensano che bevi normalmente?	0	2
Sei capace di non bere quando vuoi?	0	2
Sei mai stato a una riunione di Alcolisti Anonimi?	5	0
Sei mai venuto alle mani con qualcuno dopo aver bevuto?	1	0
La tua abitudine a bere ti ha mai creato problemi con tua moglie, marito, genitori o altri parenti stretti?	2	0
Sono mai ricorsi tua moglie, tuo marito (o altri membri della famiglia) all'aiuto di qualcuno perché bevi?	2	0
Hai mai perso un amico a causa del bere?	2	0
Hai mai avuto guai sul lavoro o a scuola perché bevi?	2	0
Hai mai perso il posto di lavoro perché bevi?	2	0
Hai mai trascurato i tuoi obblighi, la tua famiglia, o il tuo lavoro per due o più giorni di seguito perché avevi bevuto?	2	0
Sinceramente, bevi spesso prima di pranzo?	1	0
Ti è mai stato detto che hai problemi epatici, cirrosi?	2	0
Dopo un eccesso alcolico, hai mai avuto un delirium tremens o udito voci o visto cose che non esistevano? (5 punti per il delirium tremens)	2	0
Hai mai chiesto aiuto a qualcuno perché bevi?	5	0
Sei mai stato in ospedale a causa del bere?	5	0
Sei mai stato ricoverato in ospedale psichiatrico o in un ospedale generale per problemi psichiatrici in parte legati al bere?	2	0
Hai mai avuto bisogno di uno psichiatra, di un dottore, di un assistente sociale o di un avvocato a causa di problemi emotivi legati al bere?	2	0
Sei mai stato arrestato per guida in stato d'ebbrezza? (2 punti per ogni arresto)	2	0
Sei mai stato arrestato o posto in stato di fermo, anche solo per poche ore, a causa delle tue abitudini alcoliche? (2 punti per ogni arresto)	2	0

5 o più punti indicano che il soggetto è alcolista; 4 punti sono suggestivi di alcolismo; 3 punti o meno indicano che il soggetto non è un alcolista

TABELLA V.

Test AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test): aiuta a identificare i soggetti con un importante consumo alcolico.

Domanda	Risposta	Score
Con quale frequenza consumi bevande contenenti alcol?	Mai	0
	< 1 volta/mese	1
	2-4 volte/mese	2
	2-3 volte/settimana	3
	≥ 4 volte/settimana	4
Quante bevande alcoliche consumi in media al giorno?	1-2	0
	3-4	1
	5-6	2
	7-8	3
	≥ 10	4
Con quale frequenza ti capita di bere sei o più bevande in un'unica occasione?	Mai	0
	< 1 volta/mese	1
	1 volta/mese	2
	1 volta/settimana	3
	Ogni giorno o quasi	4
Con quale frequenza, durante l'ultimo anno, non sei riuscito fare ciò che normalmente ci si aspetta da te a causa del bere?	Mai	0
	< 1 volta/mese	1
	1 volta/mese	2
	1 volta/settimana	3
	Ogni giorno o quasi	4
Con quale frequenza, durante l'ultimo anno, hai avuto bisogno di bere di prima mattina per "tirarti su" dopo una bevuta pesante?	Mai	0
	< 1 volta/mese	1
	1 volta/mese	2
	1 volta/settimana	3
	Ogni giorno o quasi	4
Con quale frequenza, durante l'ultimo anno, hai avuto sensi di colpa o rimorso dopo aver bevuto?	Mai	0
	< 1 volta/mese	1
	1 volta/mese	2
	1 volta/settimana	3
	Ogni giorno o quasi	4
Con quale frequenza, durante l'ultimo anno, non sei riuscito a ricordare quello che era successo la sera precedente perché avevi bevuto?	Mai	0
	< 1 volta/mese	1
	1 volta/mese	2
	1 volta/settimana	3
	Ogni giorno o quasi	4
Ti sei fatto male o hai fatto male a qualcuno come risultato del bere?	No	0
	Sì, ma non nell'ultimo anno	1
	Sì, nell'ultimo anno	2
Un parente, un amico, un medico o altro operatore sanitario si sono occupati del tuo bere o ti hanno suggerito di smettere?	No	0
	Sì, ma non nell'ultimo anno	1
	Sì, nell'ultimo anno	2

Per le prime 3 domande (punteggio > 5 per i maschi o > 4 per le femmine, indica un possibile consumo rischioso di alcol). Punteggio 0-8: nessun problema da segnalare. Punteggio 8-14: consumatore a rischio, ha o ha avuto problemi alcol-correlati (infortuni o forti bevute occasionali) ma, probabilmente, non si tratta ancora di una dipendenza fisica da alcol. È importante parlarne con il MMG. Punteggio > 15: ha problemi alcol-correlati e/o è un soggetto alcol-dipendente. È importante rivolgersi al MMG

TABELLA VI.

Test AUDIT-C (Alcohol Use Disorders Identification Test): forma breve dell'AUDIT.

Domanda	Risposta	Score
Con quale frequenza consumi bevande contenenti alcol?	Mai	0
	< 1 volta/mese	1
	2-4 volte/mese	2
	2-3 volte/settimana	3
	≥ 4 volte/settimana	4
Nei giorni in cui bevi, Quante bevande alcoliche consumi in media?	1-2	0
	3-4	1
	5-6	2
	7-8	3
	≥10	4
Con quale frequenza ti capita di bere sei o più bevande in un'unica occasione?	Mai	0
	< 1 volta/mese	1
	1 volta/settimana	3
	Ogni giorno o quasi	4

Un punteggio > 5 per i maschi, e > 4 per le femmine, indica un possibile consumo rischioso di alcol. È consigliabile, in questo caso, parlarne con il proprio medico

di alcol, in ristretto intervallo di tempo, su un fegato precedentemente sano, nel nostro Paese prevalgono condizioni di danno acuto alcol-correlato su epatopatia cronica sottostante. Può presentarsi da una forma lieve fino a una di grave entità, e persino poter condurre a morte per insufficienza acuta d'organo. Il sospetto può avvenire in seguito alla raccolta anamnestica (condotta sul paziente o su accompagnatori) o perché sono già note le abitudini del paziente. La presenza di congiuntive iniettate o di tremori a fini scosse alimentano il sospetto diagnostico. Gli esami ematochimici mostrano ipertransaminasemia, in genere non superiore a 10 volte i valori normali, piastrinopenia e leucocitosi neutrofila. Nel 60% dei casi sono presenti ittero, febbre, ascite e, più raramente, encefalopatia. In alcuni casi l'epatite acuta può essere secondaria a un'astinenza acuta.

Se il paziente è in coma, la genesi etilica può essere sospettata solo in base all'anamnesi, ricordando sempre che il coma in un etilista può essere di altra natura (ipoglicemico, chetoacidotico; post-traumatico; misto).

L'intossicazione cronica da alcol può interessare il fegato e altri organi.

La *steatosi epatica* e la *steatoepatite* sono presenti nell'80% dei consumatori abituali

di oltre 30 g di etanolo/die e nel 90% dei consumatori di oltre 60 g/die. Clinicamente sono asintomatiche; all'esame obiettivo può essere presente epatomegalia non dolente, con margine smusso, consistenza poco aumentata e superficie liscia. Ecograficamente è presente un fegato "brillante". Non sono noti parametri biochimici in grado di differenziare le due forme. Tuttavia le due patologie hanno diversa prognosi: la steatosi semplice è completamente reversibile dopo 4-6 settimane di astinenza, mentre la steatoepatite ha una probabilità del 40% di sviluppare cirrosi in 5 anni. La progressione verso la fibrosi severa e la cirrosi è più frequente in bevitori di oltre 40 g/die per periodi di almeno 20-25 anni. Solo l'anamnesi permette di distinguere fra le varie cause di steatosi epatica (alcol, farmaci, dismetabolismi = NAFLD).

La presentazione clinica del paziente con *cirrosi epatica* alcolica è simile a quella di pazienti con cirrosi da altra etiologia; è spesso asintomatico o oligosintomatico con rilievo obiettivo di modesta epatomegalia. Talvolta è chiaramente manifesta con un fegato nodulare, di consistenza aumentata e margine assottigliato, accompagnato da splenomegalia e segni di ipertensione portale. In presenza di complicanze (asci-

te, ittero, encefalopatia epatica, emorragia digestiva da rottura di varici esofagee e/o gastriche) la diagnosi è più semplice. Anche la sindrome da astinenza, caratterizzata da tremori, nausea, vomito, diarrea, crampi, insonnia, agitazione psicomotoria, può essere la manifestazione clinica deponente per una intossicazione cronica. È scatenata dalla brusca sospensione o riduzione dell'assunzione di alcol in un soggetto dedito cronicamente all'alcol. Nelle forme più severe sono presenti allucinazioni uditive a contenuto accusatorio e minaccioso che possono regredire nel giro di 1-3 settimane. Talvolta il quadro clinico può progredire nella sindrome da astinenza maggiore in cui sono presenti allucinazioni, convulsioni sino al quadro del delirium tremens (stato di confusione mentale crescente, disturbi del sonno, sudorazione profusa, profondo stato depressivo).

Scheda 2.2. Il sospetto laboratoristico

L'alterazione di alcuni parametri ematici, generalmente richiesti dal MMG nell'ambito di una routine generale, possono far insorgere il sospetto di una patologia alcol-indotta, anche se nella maggior parte dei casi, le alterazioni biochimiche sono del tutto assenti persino in bevitori incongrui.

Talvolta, si può evidenziare una lieve-moderata ipertransaminasemia e/o un incremento della γ GT. Quest'ultima, in assenza di alterazione di altri indici di colestasi (fosfatasi alcalina, bilirubina), è espressione di induzione enzimatica da parte dell'etanolo; è un indice sensibile ma poco specifico. Infatti, incrementi della γ GT isolati o associati a ipertransaminasemia possono essere presenti anche in altre epatopatie quali la NAFLD o quelle da farmaci. I livelli di γ GT ritornano normali dopo circa un mese di astinenza. La persistenza di valori elevati suggerisce la presenza di un danno cronico importante del fegato.

L'incremento delle transaminasi, a parte le forme acute, in genere è modesto e riguarda soprattutto le AST (prevalente localizzazione centrolobulare della necrosi e danno mitocondriale). Tale incremento è poco specifico ma sensibile (presente anche nel 53% dei bevitori senza danno epatico).

L'incremento del MCV eritrocitario è dovuto all'effetto tossico dell'alcol sulla maturazione cellulare midollare e a un ridotto assorbimento e utilizzo di folati. È presente nell'80-100% dei bevitori incongrui, ma anche nel 20% degli epatopatici cronici non etilisti. In genere si normalizza dopo 3 mesi di astinenza.

L'aumento dei livelli sierici di trigliceridi è presente nella maggioranza dei bevitori, anche se i loro livelli si normalizzano già dopo 1 settimana di astinenza. L'aumento dell'uricemia si riscontra nel 50% dei bevitori. Alti livelli di IgA sono documentabili nel 30% dei bevitori non epatopatici e nel 60% dei cirrotici etilisti, ma ha scarsa specificità. Di scarsissima utilità, ai fini diagnostici, il dosaggio delle concentrazioni di etanolo (breve emivita plasmatica), così come l'aumento della transferrina desialata, che è presente nel 40-100% dei bevitori con scarsa specificità in presenza di epatopatia cronica.

Pertanto, nessun test di laboratorio è utile da solo nel definire l'eziologia alcolica dell'epatopatia; tuttavia, valutando insieme i dati di più indagini (ad es. γ GT, MCV, AST) si può raggiungere un'adeguata sensibilità e specificità diagnostica. È infine da ricordare che in presenza di cofattori è difficile stabilire quanto della patologia epatica sia attribuibile all'uno o all'altro.

Scheda 2.3. L'approfondimento specialistico

L'intervento dello specialista epatologo è quasi esclusivamente legato alla presenza di danni cronici da etanolo, in quanto in caso di epatite acuta, il paziente è generalmente ospedalizzato. Se l'anamnesi e i dati di laboratorio di primo livello, associati anche a una ecografia epatica, inducono il sospetto di un'epatopatia alcolica, essa richiederà la valutazione specialistica ai fini di:

1. stadiazione della malattia (esame istologico su biopsia epatica e/o fibroscan, gastroscopia per ricerca varici in caso di ipertensione portale);
2. ricerca e identificazione di eventuali cofattori di danno e loro peso nell'induzione e nella progressione della malattia epatica;
3. programmazione terapeutica e follow-up;
4. avvio di eventuali altre consulenze;
5. valutazione dell'ambiente socio-familiare.

Ai fini di una efficace condivisione dei percorsi diagnostici e terapeutici, incluso il follow-up del paziente etilista con patologia alcol-correlata, sarà di primaria importanza una completa e continua comunicazione bidirezionale tra lo/gli specialisti e il MMG.

Sezione 3. Inquadrare il paziente nel suo contesto generale di salute

Scheda 3.1. Quali altri danni alcol-correlati è opportuno ricercare?

L'alcol, dopo essere stato assunto e assorbito a livello gastro-intestinale, si distribuisce in tutto l'organismo. In particolare modo, attraverso il sistema portale raggiunge il fegato, sede principale del suo metabolismo e della produzione di acetaldeide e di radicali liberi.

Una volta realizzato che un paziente abusa in bevande alcoliche e indipendentemente dalla presenza di danno epatico, la ricerca di un eventuale interessamento lesivo di altri organi e apparati, sia per contatto diretto con la mucosa (tratto digestivo superiore) che per diffusione parietale e sistemica o per effetti secondari (es. carenze nutrizionali), deve essere avviata in maniera sistematica già al momento della diagnosi e ripetuta periodicamente

nel caso in cui non sia avvenuta un'astensione definitiva.

Di seguito sono riportati alcuni aspetti clinico-patologici legati al consumo eccessivo di alcol.

Stato nutrizionale. È noto che l'alcol è un macronutriente "calorico". Tuttavia il suo valore nutrizionale è quasi nullo e le calorie prodotte dal suo metabolismo sono considerate "calorie vuote" (l'alcol consuma nutrienti e aumenta la termogenesi). Il paziente con abuso cronico di alcol si presenta spesso con un grado variabile di malnutrizione (riduzione del peso corporeo e del BMI, riduzione della massa grassa, ipotrofia muscolare). Ciò può essere legato a una riduzione dell'introito alimentare, al vomito ripetuto o alla presenza di malassorbimento/maldigestione. Spesso sono associati deficit vitaminici multipli, tra cui l'acido folico e il complesso vitaminico B. Occorre ricordare, tuttavia, che anche un soggetto obeso e che mantiene un buon introito alimentare può essere un forte consumatore di alcol e può presentare lo stesso danni d'organo e sistemici.

Interazione alcol-farmaci. L'etanolo è metabolizzato prevalentemente a livello epatico. In presenza di dosi non elevate, l'etanolo è principalmente degradato dall'alcol deidrogenasi (ADH). L'attività di questo enzima diventa insufficiente qualora l'introito di alcol ecceda i limiti e soprattutto nel soggetto cronico. In queste condizioni gran parte dell'etanolo è metabolizzato a livello microsomiale da parte del citocromo P450 E1, complesso enzimatico che va incontro a ipertrofia in condizioni di cronica esposizione ad alte dosi di etanolo. L'induzione enzimatica che ne consegue comporta un'alterata velocità di metabolizzazione anche di altre sostanze subenti il passaggio epatico. Tra queste molti farmaci; in particolare, i pro-farmaci sono soggetti a più rapida e massiva attivazione con possibile eccesso di effetto (anche di effetti collaterali), mentre quelli assunti come molecole già attive saranno destinati a una rapida e massiva degradazione metabolica con conseguente riduzione di efficacia farmacologica. Pertanto, in presenza di effetti collaterali inaspettati o di effetto terapeutico inaspettatamente ridotto da parte di un farmaco, il sospetto di un eccessivo consumo alcolico deve sempre essere preso in considerazione.

Tratto digestivo superiore. L'uso cronico di oltre 4-5 drink al giorno, soprattutto se associato al fumo, rappresenta un fattore di rischio importante per il cancro della bocca e del laringe. Analogamente, le stesse dosi possono essere causa di esofagite ed essere associate a esofago di Barrett. Stretta associazione infine è stata trovata fra abuso di alcol e carcinoma squamocellulare dell'esofago, soprattutto se l'abuso è rappresentato prevalentemente da superalcolici. L'alcol è anche causa favorente l'insorgenza di malattia da reflusso gastroesofageo e della sindrome di Mallory-Weiss (lacerazione longitudinale dell'esofago nel suo tratto terminale, a livello della giunzione gastro-esofagea o della mucosa gastrica prossimale quale conseguenza di attacchi di vomito ripetuti e violenti).

A livello gastrico, l'alcol, ingerito soprattutto come superalcolico a digiuno e/o in associazione a FANS, può causare gastrite acuta. Non vi sono invece chiare evidenze scientifiche circa il rapporto fra gastrite cronica, ulcera peptica, cancro gastrico e abuso di alcol, anche in presenza di infezione da HP. L'ingestione di alcolici può ridurre la motilità gastrica e allungare il tempo di svuotamento dello stomaco, senza tuttavia avere alcun effetto sulla secrezione.

Tratto digestivo inferiore. Nel piccolo intestino, l'alcol è assorbito per diffusione passiva e, se ingerito in dosi elevate e a digiuno, può indurre danno della mucosa. L'uso cronico, può essere responsabile di un aumento della permeabilità intestinale, di *overgrowth* batterica, di riduzione dell'attività contrattile segmentaria e di aumento di quella propulsiva, con secondaria interferenza sull'assorbimento di alcuni nutrienti. Sul piano clinico, tali alterazioni si possono manifestare con diarrea e/o steatorrea, malnutrizione proteica (deficit di massa muscolare), deficit di elettroliti e vitamine, in particolare vit. D ed E, niacina, tiamina, vit. B12 (neuropatie periferiche, encefalopatia, crampi muscolari, osteoporosi, ecc.).

Il deficit cronico di folati, l'aumento intraluminale di acetaldeide e l'alterazione della flora batterica intestinale secondari ad abuso cronico di etanolo (> 30 g/die per molti anni), possono indurre un'alterazione della metilazione del DNA, un effetto citotossico diretto sui colonociti e un aumen-

to della proliferazione cellulare. Pertanto, l'abuso cronico di etanolo è associato ad aumentato rischio di cancro del colon, soprattutto a livello rettale.

Pancreas. L'alcol rappresenta la seconda causa di pancreatite acuta e la prima di pancreatite cronica soprattutto in soggetti che assumono più di 4-5 UA al giorno; il rischio aumenta se il paziente fuma. Non ci sono evidenze forti a sostegno di un ruolo nella induzione del cancro del pancreas in assenza di fumo. Pertanto, nel caso di un paziente che presenti dolore addominale acuto a "sbarra" o dolore cronico sordo, specialmente se irradiato al dorso e associato a segni di mal digestione, la pancreatite deve essere sospettata e un'indagine accurata sulle abitudini alcoliche deve essere avviata. In caso di steatorrea, il dosaggio dell'elastasi fecale può fornire indicazioni sulla presenza eventuale di insufficienza pancreatica.

Sistema nervoso (e dipendenza). Nel corso della valutazione clinico-anamnestica, il paziente può riferire episodi di amnesia, astenia, crampi muscolari, insonnia. Allo stesso tempo il medico può verificare la presenza di tremori, ansia, disturbi tattili, uditivi e visivi, agitazione psicomotoria, crisi di grande male, stato di confusione mentale, stato depressivo. Molti di questi sintomi e segni possono rappresentare l'espressione di una encefalopatia epatica da cirrosi. Nel soggetto dedito all'alcol devono essere ricercati segni/sintomi di polineuropatia periferica o segni di danno cerebellare. In questi casi l'esame elettromiografico ed elettroencefalografico possono essere di aiuto. Una valutazione neurologica e una psichiatrica si rendono necessarie per la ricerca di patologie maggiori quali la sindrome di Wernicke-Korsakoff (vomito, nistagmo, atassia e decadimento cognitivo) e la forma più severa, sindrome di Korsakoff (amnesia anterograda, diminuzione della capacità di apprendimento e confabulazione), la degenerazione cerebellare, la mielinolisi pontina, la demenza, ecc.

La sarcopenia, tipica del paziente con insufficienza epatica terminale, si può associare alla malnutrizione del paziente con abuso alcolico, e può essere corretta instaurando un regime dietetico adeguato e bilanciato, ricco di vitamine (tiamina e l'acido folico) e oligoelementi.

Apparato cardio-vascolare. L'assunzione di

quantità elevate di alcol in acuto può indurre marcata ipotensione a causa della sua azione vasodilatatrice. Al contrario l'abuso cronico può causare ipertensione arteriosa, cardiomiopatia dilatativa, scompenso cardiaco congestizio e disturbi del ritmo.

Apparato endocrino-metabolico. L'abuso cronico di alcol, soprattutto nei giovani, può causare ipogonadismo, amenorrea e persino infertilità poiché induce alterazione della motilità degli spermatozoi, iperestrogenismo, e sindrome cushingoide. L'assunzione eccessiva di alcolici è spesso causa di ipoglicemia, iperuricemia, osteoporosi, miopatie acute e croniche.

Apparato emopoietico. Anche il sistema emopoietico e reticolo-istiocitario possono essere danneggiati da introiti eccessivi di alcol. Negli etilisti si può riscontrare anemia megaloblastica da deficit di folati, anemia sideroblastica ed emolitica, acantocitosi, ma anche leucocitosi neutrofila, alterata funzione macrofagica e linfocitaria, trombocitopenia e/o disfunzione piastrinica.

Scheda 3.2. Quando è necessario il coinvolgimento di altri specialisti?

L'inquadramento iniziale e la ricerca attiva e periodica di eventuali danni correlati all'uso di alcolici deve essere avviata dal MMG, il quale, per il completamento dell'iter diagnostico-terapeutico, potrà decidere se inviare il paziente nel Centro Alcolologico (NOA e/o Ser.T) territoriale dove avvalersi della valutazione sia dell'alcolologo che di altri specialisti.

Il coinvolgimento dello specialista dipende strettamente dal tipo di complicanze presenti ed è da valutare su base individuale.

Ad esempio:

- specialista epatologo: in caso di riscontro di alterazioni laboratoristiche e strumentali che suggeriscano la presenza di epatopatia cronica, al fine di definire l'eziologia esatta, stadiare la malattia e proporre un programma terapeutico;
- specialista diabetologo: in caso di alterazioni del metabolismo glicidico non controllate dalla terapia medica prescritta dal MMG;
- specialista cardiologo: al fine di valutare la presenza di eventuali complicanze cardiovascolari (cardiomiopatia dilatativa, arteriopatia con stenosi);

- specialista gastroenterologo: in caso di pancreatite cronica e valutazione di eventuale esofagite;
- specialista neurologo: in caso di sospetta neuropatia alcolica, amnesia, confusione, rallentamento nell'eloquio;
- nutrizionista: in caso di severi deficit vitaminici non risolvibili con terapia medica;
- specialista psichiatra: qualora si sospetti un disturbo psichiatrico maggiore (depressione maggiore, schizofrenia, disturbo bipolare, ecc.).

È da sottolineare, però, che la figura principale a cui inviare il paziente con disturbi legati all'alcol (*alcohol use disorder*, AUD) rimane quella dell'alcolologo, trasversale alle diverse figure specialistiche. Al fine di aumentare la compliance del paziente, il MMG deve affrontare il problema con una pianificazione condivisa degli obiettivi diagnostici, clinici e terapeutici da raggiungere, prima dell'invio allo specialista. Spesso si rende necessario il coinvolgimento di almeno un altro elemento della famiglia e/o dell'ambiente sociale-lavorativo.

Sezione 4. Una gestione multidisciplinare

Evidenze scientifiche mostrano come solo la totale astensione da bevande alcoliche migliori la funzionalità epatica nei pazienti affetti da epatopatia alcolica. Pertanto, appare evidente che il trattamento delle patologie alcol-correlate e dell'epatopatia in particolare sia imprescindibile da un corretto inquadramento delle abitudini alcoliche e da un appropriato trattamento dell'even-

tuale dipendenza. La disassuefazione da alcol richiede molto spesso un intervento complesso; il trattamento necessita di un approccio multidisciplinare basato sull'utilizzo di strumenti sia di tipo psicologico che farmacologico.

L'intervento psicosociale si avvale di diversi strumenti:

- il counseling, definito come un intervento psicologico globale volto a individuare e risolvere il problema del paziente;
- la psicoterapia, che comprende numerosi approcci, tra cui la terapia di supporto e la terapia motivazionale;
- i gruppi di auto-aiuto (vedi scheda 4.4).

Scheda 4.1. Quali trattamenti farmacologici sono raccomandati?

La terapia farmacologica dell'AUD si basa su due categorie di farmaci:

- farmaci ad azione di interdizione/avversione: disulfiram;
- farmaci anticraving: naltrexone, acamprosato, gamma-idrossibutirrato (GHB) o sodio oxibato, nalmefene, baclofen (Tab. VII).

L'acamprosato, il disulfiram, il GHB, il naltrexone e il nalmefene sono attualmente approvati in Italia per il trattamento dei pazienti con AUD. Tuttavia, la maggior parte di essi, in considerazione del loro metabolismo epatico e del rischio di epatotossicità, non sono stati testati nei pazienti con epatopatia alcolica avanzata. Tra l'altro proprio i pazienti epatopatici sono tipicamente esclusi dagli studi clinici farmacologici per il trattamento dell'AUD. La scelta del tipo di farmaco da utilizzare dipende dallo stadio di epatopatia e dalle caratteristiche del

paziente: presenza di comorbidità, funzionalità renale e tipologia di *craving*.

Il nalmefene non è indicato nei pazienti con epatopatia alcolica in quanto l'uso del farmaco è approvato solo per la riduzione del consumo di alcol e non per la totale astensione dal consumo di bevande alcoliche.

Nei pazienti con epatopatia alcolica non avanzata (steatosi epatica, fibrosi epatica) l'acamprosato, il baclofen, il disulfiram, il GHB e il naltrexone possono essere utilizzati in combinazione con il counseling e la terapia di supporto psicosociale, sebbene per alcuni di essi (disulfiram, GHB, naltrexone) è necessario un periodico controllo dei parametri di citonecrosi epatica:

- acamprosato: antagonista del recettore N-metil-D-aspartato del glutammato che normalizza l'ipertono glutammatergico. Indicato nei pazienti con craving da tensione. Controindicato nei pazienti con grave compromissione della funzionalità renale;
- baclofen: derivato dell'acido gamma-aminobutirrico (GABA) ha effetto miorelaxante, agisce come agonista dei recettori GABA_B e inibitore del rilascio di dopamina a livello del *nucleus accumbens*, fenomeno correlato al rinforzo positivo da alcol. Indicato nei pazienti con *craving* "ossessivo". Controindicato nei pazienti con grave compromissione della funzionalità renale;
- disulfiram: inibisce l'azione dell'enzima aldeide-deidrogenasi in modo irreversibile. Causa accumulo di acetaldeide capace di determinare un corteo sintomatologico che prende il nome di "sindrome da acetaldeide": sensazione

TABELLA VII.

Farmaci utilizzabili per il trattamento dell'alcolismo.

Farmaco	Posologia	Effetti collaterali
Acamprosato	1,3 g/die in 3 somministrazioni orali per 1 anno (soggetti < 60 kg di peso corporeo) 2 g/die in 3 somministrazioni orali per 1 anno (soggetti > 60 kg di peso corporeo)	Crampi addominali, diarrea
Baclofen	15 mg/die in 3 somministrazioni orali per i primi 3 giorni; 30 mg/die in 3 somministrazioni orali a partire dal 4° giorno per 3 mesi	Sonnolenza, cefalea, vertigini
Disulfiram	250 mg/die per os	Sapore metallico in bocca, cefalea
Sodio oxibato	50-75 mg/kg/die in 3-6 somministrazioni orali per 6 mesi	Sonnolenza, vertigini
Naltrexone	50-100 mg/die per os, per 3-6 mesi 380 mg intramuscolo una volta al mese	Dolore addominale

di calore con *rash* cutaneo, tachicardia, ipertensione arteriosa, nausea, vomito, diarrea, cefalea e difficoltà respiratorie. Indicato nei pazienti con buona motivazione al mantenimento dell'astinenza e con presenza di un familiare di riferimento per l'affido e la somministrazione controllata del farmaco. Controindicato in presenza di epatopatia avanzata, gravidanza e cardiopatia ischemica;

- sodio oxibato: è un metabolita del GABA; ha funzioni di neurotrasmettitore e di neuromodulatore; è in grado di interferire con l'attività cerebrale di dopamina, serotonina, acetilcolina e oppioidi, producendo effetti "alcol-mimetici". Indicato nei pazienti con craving da ricompensa e tensione. Controindicato nei pazienti con comorbidità psichiatriche e dipendenza da altre sostanze d'abuso;
- naltrexone: antagonista dei recettori μ degli oppioidi; riduce il rinforzo positivo, cioè gli effetti piacevoli e il craving per l'alcol. Indicato nei pazienti con craving da ricompensa. Controindicato nei pazienti con dipendenza da oppiacei.

Nei portatori di epatopatia alcolica avanzata (cirrosi epatica) solo il baclofen è stato finora testato in studi clinici controllati e può essere utilizzato come trattamento anti-craving in questi pazienti (tale farmaco è stato incluso sia nelle linee guida Europee – EASL –, che USA – AASLD – per la gestione del paziente con AUD affetto da epatopatia avanzata). È da segnalare che il baclofen è stato recentemente approvato anche in Francia.

Scheda 4.2. Le competenze del MMG

Il MMG ha il compito di valutare gli stili di vita e approcciare i problemi o le malattie a essi connessi nel modo in cui si presentano nella propria realtà operativa professionale. Per quanto riguarda lo *screening* e la valutazione di interventi sui problemi correlati all'uso di alcol (così come per l'uso di tabacco o di droghe), tutto ciò appare realisticamente fattibile a condizione che siano ben chiari gli obiettivi e i limiti di questi interventi. I problemi alcol-correlati si presentano nel setting della Medicina Generale con modalità del tutto eterogenee, molto diverse dalla connotazione in cui si presentano nei

servizi specialistici territoriali o di secondo livello (ancor più di quanto già avviene per le altre malattie croniche). Anche in queste circostanze, ai MMG viene richiesto un "eclettismo professionale" difficilmente riscontrabile in altre figure mediche.

Il punto di partenza deve essere rappresentato dall'obiettivo che si ritiene ragionevolmente possibile perseguire, da un intervento di "possibile diagnosi" rispetto alla presenza di un uso problematico di bevande alcoliche all'eventuale individuazione del problema; in questi casi ci si può limitare a fornire informazioni generali sui rischi connessi all'uso di alcol. Nel caso si voglia, invece, profilare una possibilità di intervento, il MMG può gestire in prima persona un intervento sia di *counseling* che farmacologico, tenendo presente che ogni problema clinico richiede una ipotesi diagnostica, una spiegazione e una strategia di risoluzione. È bene ricordare che, per questo tipo di problemi, una vera e definitiva soluzione è da mettere in preventivo che possa non essere raggiungibile.

Pur con i limiti di tali premesse, è universalmente riconosciuta l'importanza delle potenzialità e del coinvolgimento del MMG nell'approccio complessivo al paziente con problemi di alcol. Infatti, almeno la metà dei soggetti con problemi alcol-correlati viene gestita esclusivamente nell'ambito delle cure primarie. A livello europeo si sottolinea l'importanza di attività di promozione della salute e di diagnosi precoce delle problematiche alcol-correlate da parte della Medicina Generale, per lo meno per quel target di individui definiti come "bevitori problematici", cioè soggetti non ancora affetti da dipendenza e che risultano suscettibili di una riduzione delle abitudini etiliche a fronte di un intervento del medico curante.

L'identificazione e l'intervento breve nei confronti dell'abuso di alcol rappresentano quindi una opportunità per la Medicina Generale.

L'"intervento breve" è una strategia di informazione del bevitore a rischio; ha lo scopo di far ridurre (o, nel caso di patologie in atto, sospendere) il consumo di alcol. Può essere posto in essere principalmente dal MMG ma anche da altre figure professionali che lavorano nel campo delle cure primarie. È indicato effettuare l'intervento su tutti quei

soggetti per cui si sia evidenziato il problema o comunque su tutti quelli con un punteggio di AUDIT da 8 a 15. Non è appropriato estendere questo intervento ai casi di dipendenza conclamata. L'intervento del MMG nel corso del contatto ambulatoriale col proprio paziente, sembrerebbe avere una significativa efficacia nei confronti della riduzione del consumo di alcol, e quindi del rischio e sembra avere lo stesso impatto di due sessioni di 30 minuti ciascuna con un alcolologo esperto o con un infermiere "formato". Tale intervento può anche essere reiterato e rafforzato con incontri periodici programmati.

Sono possibili due tipi di "intervento breve": uno di "avvertimento" e uno di "supporto". L'intervento di avvertimento può essere articolato come segue:

- *fornire spiegazioni* sul consumo di bevande alcoliche quale rischio di malattie gravi o morte;
- *fornire informazioni* sui pericoli connessi alla prosecuzione di quel tipo e quantità di consumo alcolico;
- *indurre il paziente a individuare un obiettivo* specifico e pratico da perseguire al fine di modificare le proprie abitudini;
- *fornire consigli pratici* al fine di ridurre la quantità assunta di alcol (es. non bere fino ad una certa ora, ridurre la grandezza dei bicchieri, non superare un certo limite settimanale di aperitivi ecc.);
- *incoraggiare* il paziente, spiegando che il consumo a rischio o problematico non equivale alla dipendenza da alcol e che, volendo, le abitudini possono essere cambiate (fare l'esempio, meno stigmatizzante, di chi smette di fumare).

L'intervento di supporto consiste invece nel valutare e adattare i consigli allo stato di cambiamento del paziente. Cambiare è un processo. Per aiutare i pazienti a modificare i propri stili di vita, è opportuno conoscere cosa accade nel processo di cambiamento delle proprie abitudini, relative al proprio stile alimentare e al consumo di alcol o al fumo di tabacco.

Il principale vantaggio di questo modello è rappresentato dal fatto che esso aiuta l'operatore a considerare il cambiamento non come un fenomeno "tutto o nulla", bensì come un percorso graduale e bidirezionale

TABELLA VIII.

Modello di Prochaska e Di Clemente del processo di cambiamenti in stadi (da *American Journal of Health Promotion* 1982;12:11-12, mod.).

Stadio 1: Pre-contemplazione	Persona poco consapevole o poco interessata alle conseguenze delle proprie abitudini. Tende a eludere qualsiasi discussione o riflessione circa la propria condotta o circa l'eventualità di modificarla. Non ha alcuna motivazione a cambiare né intenzione di provarci in un prossimo futuro
Stadio 2: Contemplazione	Persona consapevole degli svantaggi della sua attuale condotta e valuta desiderabile l'eventualità di poter cambiare il suo prossimo futuro (6 mesi). Tuttavia prova sentimenti ambivalenti nei confronti dell'idea di cambiare e i vantaggi del mutamento sono ancora percepiti come inferiori ai piaceri/benefici derivanti dalla attuale condotta. Ciò può immobilizzare la persona anche per lungo tempo in una fase di procrastinamento e di contemplazione cronica
Stadio 3: Preparazione	Persona giunta alla decisione di provare a sperimentare un cambiamento nelle proprie abitudini nel futuro immediato (1 mese) e sta pianificando come realizzarlo e a chi eventualmente rivolgersi per ottenere aiuto o sostegno.
Stadio 4: Azione	Persona pronta a mettere concretamente in atto la decisione presa e sperimenta per un tempo sufficiente (6 mesi) la modifica temporanea delle proprie abitudini, mettendo in pratica cambiamenti e strategie per non soccombere alle tentazioni di ricaduta
Stadio 5: Mantenimento	Persona impegnata nel cercare di mantenere il cambiamento realizzato nelle proprie abitudini, fronteggiando con maggiore senso di autoefficacia le situazioni che la espongono al rischio di ricadute

con possibilità di ricadute, passi indietro e ripresa del percorso. Inoltre, il medico viene aiutato a individuare lo stadio in cui si trova il paziente, col fine di poter decidere e programmare le azioni più utili per far progredire il paziente allo stadio successivo. Per far ciò, è naturalmente indispensabile partire da una posizione di "ascolto attivo" nei confronti di come il paziente vive e rappresenta i propri comportamenti.

Nel caso di un paziente in stato di pre-contemplazione, l'intervento dovrebbe focalizzarsi essenzialmente sulle informazioni; nel caso in cui il paziente abbia preso in qualche modo in considerazione la possibilità di cambiare, allora si dovrebbero enfatizzare i vantaggi del farlo e il modo in cui fare il primo passo. Infine, se il paziente è pronto all'azione di cambiamento, allora occorre fissare insieme a lui degli obiettivi concreti. Naturalmente dovrà essere programmato un follow-up per fornire sostegno, spiegazioni e assistenza. Ogni qualvolta insorgano difficoltà o problemi che si valuta di non poter gestire autonomamente, non si dovrà esitare a valutare l'opportunità di un ricorso a un diverso livello di intervento, rivolgendosi a strutture per il trattamento specialistico. Gli interventi brevi si sono dimostrati efficaci nel ridurre il consumo di alcol del soggetto trattato. Occorre però tenere a mente la "misura" realistica di questo tipo di efficacia, che è intorno al 10% dei pazienti trat-

tati, in modo da evitare aspettative illusorie o fuorvianti.

Scheda 4.3. Le competenze dello specialista epatologo

Il paziente con epatopatia alcol-correlata necessita spesso di una valutazione multidisciplinare, date le comorbidità precedentemente descritte, specie nelle fasi avanzate della patologia (cirrosi).

In presenza di epatite acuta alcolica, la prognosi è stabilita in base al *Maddrey Discriminant Function*, semplice score basato su tempo di protrombina e bilirubina. I pazienti con *Maddrey* > 32 presentano una mortalità a un mese superiore al 50%, e risultano candidabili a terapia steroidea (metilprednisone 40 mg/die per 28 giorni), a oggi considerata la terapia di scelta. Tuttavia, ben il 40% dei pazienti non presenta un significativo miglioramento clinico e biomorale dopo terapia steroidea. Uno score di *Lille* > 0,45 (età, albuminemia, creatininemia, variazione della bilirubinemia in 7 giorni, tempo di protrombina), calcolato a 7 giorni dall'introduzione dello steroide, è predittivo di non risposta a 28 giorni, e suggerisce la rapida sospensione della terapia per evitare la comparsa di effetti indesiderati potenzialmente mortali (tra cui le infezioni batteriche e fungine, *in primis* l'aspergillosi polmonare). I pazienti non-responder alla terapia con steroidi presentano una

mortalità del 70% a 6 mesi. Recentemente, la comunità epatologica ha cautamente considerato l'opzione trapiantologica come strumento curativo in pazienti con epatite acuta alcolica al primo scompenso epatico, non rispondenti alla terapia steroidea, dopo attenta valutazione multidisciplinare comprendente epatologi, chirurghi, anestesisti, psicologi, tossicologi, psichiatri e infermieri. Il trapianto di fegato in pazienti con epatite acuta alcolica è attualmente un'opzione terapeutica destinata solo a casi altamente selezionati; tuttavia, ogni paziente con epatite acuta alcolica avente le caratteristiche sopraelencate, indipendentemente dal periodo di astinenza, dovrebbe essere indirizzato a un centro trapianti per essere sottoposto a valutazione multidisciplinare. In presenza di malattia cronica avanzata, gli episodi acuti di scompenso epatico, come ascite severa, sanguinamento da varici esofagee, encefalopatia epatica di grado III-IV, insufficienza renale acuta richiedono l'ospedalizzazione, non solo per adeguato trattamento, ma anche per individuare la causa scatenante. Successivamente, il paziente dovrebbe essere preso in carico e strettamente monitorato presso l'ambulatorio epatologico per valutare il grado di malattia epatica, i fattori prognostici e le opzioni terapeutiche, nonché la gestione delle complicanze già presenti (es. paracetamoli seriate in ascite refrattaria, legatura

endoscopica di varici esofagee in profilassi secondaria).

La comparsa di epatocarcinoma richiede un'attenta valutazione multidisciplinare, comprendente le figure dell'epatologo, del chirurgo e del radiologo interventista, secondo gli schemi multimodali di trattamento. L'epatologo dei trapianti rappresenta una figura chiave nella valutazione del paziente candidabile al trapianto di fegato, che rappresenta un'opzione terapeutica sia per pazienti con epatocarcinoma intraepatico sia con insufficienza epatica terminale e in generale è un'opzione efficace per pazienti con cirrosi alcol-correlata. Il paziente deve essere inviato per una valutazione trapiantologica in presenza di insufficienza epatica terminale o di epatocarcinoma. L'insorgenza di una complicanza severa (ascite refrattaria, sanguinamento da varici esofagee, sindrome epatorenale, encefalopatia epatica) può anch'essa costituire un'indicazione a valutazione presso un centro trapianti. Questa valutazione ha il compito di escludere eventuali controindicazioni (età > 70 anni, neoplasie extraepatiche attive, gravi comorbidità neuro-cardiopulmonari, severe problematiche sociali o familiari) e di valutare nel tempo il paziente in termini di aderenza alla terapia e al percorso rieducativo, di astinenza protratta, e di eventuale miglioramento della funzione epatica. Per tali ragioni, viene usualmente richiesto un intervallo temporale di almeno 6 mesi di astinenza comprovata come condizione necessaria per l'inserimento in lista per trapianto. I criteri di Milano (1 nodulo < 5 cm oppure 3 noduli < 3 cm, senza invasione macrovascolare) sono a oggi i più utilizzati per la selezione trapiantologica nel paziente con epatocarcinoma. Tuttavia, nuovi criteri, (basati sul benefit di sopravvivenza offerto dal trapianto) in attesa di unanime validazione, sono destinati ad ampliare la coorte di pazienti con epatocarcinoma potenzialmente candidabili al trapianto epatico. Infine, il paziente che comprende l'importanza dell'astinenza e si dimostra disponibile a un percorso di rieducazione, deve essere valutato dallo specialista tossicologo e/o dall'epatologo con esperienza nel campo dell'alcolologia, e successivamente indirizzato a percorsi riabilitativi presso i Servizi delle Dipendenze

territoriali. In tale ambito, la medicina del territorio risulta fondamentale per l'inquadramento e la gestione del profilo sociale e familiare del paziente; questi rappresentano infatti elementi chiave sia nel processo di rieducazione sia nell'eventuale percorso trapiantologico.

Scheda 4.4. Il coinvolgimento della famiglia e dei gruppi di aiuto

L'alcolismo è una malattia che colpisce e coinvolge anche il contesto familiare e sociale del paziente. Spesso chi vive accanto a una persona dipendente dall'alcol non ha il coraggio di intervenire e si trova anche a dover affrontare il giudizio, sovente negativo, della società.

Le persone vicine al soggetto con problemi di alcol si sentono impotenti in quanto non riescono a cambiare la situazione, in particolare durante la cosiddetta fase della negazione, ossia quando il paziente, come meccanismo di autodifesa, nega il problema, sottostimandolo, banalizzandolo. Piuttosto non dovrebbero esitare nel chiedere aiuto, informando il medico curante del paziente, il quale provvederà ad avvicinare il paziente e a inviarlo allo specialista alcolologo che, tra le varie possibilità, potrà suggerire il confronto con persone che vivono o hanno vissuto la medesima situazione (gruppi di auto-aiuto). In realtà, in questi casi, maggiori sono gli aiuti, più alte sono le possibilità di successo. Risulta quindi evidente che un corretto inquadramento del problema implica la valutazione anche dei familiari/conviventi e in particolar modo del partner dell'etilista. Questo approccio, dettato dalla considerazione che un problema alcol-correlato impiega anni per manifestarsi e che quindi buona parte degli etilisti ha avuto modo di crearsi una famiglia, permette di avere un quadro d'insieme realistico sulle possibilità collaborative nell'ambito di un piano di intervento articolato.

Esistono diversi gruppi di auto aiuto; tra i più conosciuti:

- **Alcolisti Anonimi.** Associazione nata nel 1930, composta da pazienti alcolisti sia in fase attiva che in remissione. La filosofia di tale trattamento è basata sull'intervento di auto-aiuto inteso come scambio interattivo di esperienze vissute, che da un lato aiutano

l'alcolista attivo a iniziare l'astinenza e dall'altro aiutano l'alcolista in remissione a rafforzare la propria motivazione a mantenere l'astinenza stessa. Per avere maggiori informazioni è possibile visitare il sito internet alcolistianonimitalia.it e per conoscere il centro più vicino è possibile telefonare al numero verde 800-411406. Fanno parte di tali gruppi AL-ANON (associazione di aiuto reciproco per i familiari) e ALATEEN (associazione di aiuto reciproco per gli adolescenti). Per conoscere il centro più vicino è possibile telefonare al numero verde 800-087897;

- **Club degli alcolisti in trattamento.** Tali gruppi sono organizzati secondo un "approccio ecologico-sociale ai problemi alcol-correlati e complessi", con una forte enfasi sulle potenzialità di mutuo sostegno fra le famiglie con problemi alcol-correlati.

Sezione 5. Il follow-up

Scheda 5.1. Il monitoraggio in Medicina Generale

Il paziente con patologia alcol-correlata necessita di stretto e puntuale monitoraggio, nell'ambito di un approccio multidisciplinare. Tuttavia, per quanto concerne la malattia epatica, alcuni concetti generali devono essere sempre tenuti in considerazione:

- la comparsa di un'epatite acuta su un danno cronico può essere riconducibile a un abuso occasionale, il quale deve essere ricercato;
- in qualunque stadio di malattia il paziente si trovi, l'abolizione dell'alcol riduce il danno, migliora la prognosi e riduce il rischio di progressione;
- il follow-up della malattia non differisce da quello delle altre epatopatie croniche (controllo semestrale di esami di laboratorio ed ecografia nelle forme non cirrotiche);
- particolare attenzione deve essere posta all'uso di farmaci di ogni tipo, per possibili alterazioni metaboliche e per potenziale aggravio dell'epatotossicità;
- una variazione seppur minima degli esami di laboratorio (esempio aumento di AST e/o MCV e/o γ GT e/o trigliceridi e/o uricemia e/o IgA) o la ricorren-

za di altri indicatori (vedi scheda 1.3.) deve sempre far sospettare una ripresa dell'abitudine alcolica;

- nel sospetto di persistenza di abuso o di ricaduta, sarebbe auspicabile coinvolgere uno o più familiari e sottoporre il paziente al test CAGE o AUDIT.

Scheda 5.2. L'intervento dell'epatologo

La ricidiva, talvolta anche severa, di consumo di bevande alcoliche si riscontra in circa il 20-25% dei pazienti sottoposti a trapianto per cirrosi alcol-correlata. La ripresa del consumo alcolico si associa ad aumentato rischio di danno epatico e di mortalità, anche a distanza di molti anni. Tali dati si inseriscono in un contesto, quello trapiantologico già caratterizzato da una scarsa aderenza alla terapia immunosoppressiva, alle prescrizioni mediche e a un corretto stile di vita. Si è reso pertanto necessario, anche sotto il profilo etico, un processo articolato e strutturato nelle varie fasi pre- e post-trapianto. Esso si basa su un'adeguata valutazione pre-trapianto dei possibili fattori di rischio di ricidiva post-chirurgica; un continuo monitoraggio dell'astinenza; una gestione integrata del paziente ad alto rischio di ricidiva o con ricidiva conclamata post-trapianto. L'astensione prolungata da bevande alcoliche (superiore a 6 mesi) durante la permanenza in lista è assunto come predittore di sobrietà post-chirurgica. Tuttavia, poiché l'accuratezza di tale singolo criterio è stata più volte dibattuta, altri fattori, come il contesto sociale, le comorbidità psichiatriche, l'aderenza alle prescrizioni mediche, dovrebbero essere attentamente valutati. Il monitoraggio dell'astinenza, che risulta di particolare importanza, non è scevro da limitazioni. Se i tradizionali marcatori (etil-glucuronide urinario, alcolemia, transferina carbossi-desialata) sono caratterizzati da interazioni analitiche e da finestre temporali troppo ristrette, recenti studi sull'uso dell'etil-glucuronide su matrice pilifera sembrano promettenti nella valutazione dell'astinenza, e quindi anche nel post-trapianto. Tutti i pazienti identificati ad alto rischio di ricidiva, dovrebbero ricevere uno stretto monitoraggio, un trattamento specifico per l'astinenza e la dipendenza, un supporto psicologico e una terapia educativa, da continuarsi per almeno un anno dopo il trapianto. In tale contesto, ogni pazien-

te dovrebbe ricevere un attento follow-up mediante un team specializzato (costituito da epatologo, tossicologo delle dipendenze, psicologo), dotato di esperienza, possibilmente integrato con il team trapiantologico, in grado di bilanciare il rischio di ricidiva mediante i numerosi criteri clinici precedentemente elencati.

Sezione 6. Educazione e prevenzione

Nonostante numerose campagne preventive di informazione e di sensibilizzazione sulle problematiche alcol-correlate siano state avviate da anni, le informazioni e le conoscenze della popolazione generale restano ancora molto generiche e non corrette. In effetti l'alcol assume da sempre un ruolo ambiguo in quanto appartiene sia alla categoria delle sostanze psicotossiche che a quella degli alimenti, e in quanto tale, spesso è incluso nelle stesse pubblicità (es. vino e dieta mediterranea).

Le caratteristiche di trasversalità che l'alcol sta sempre più assumendo nei confronti di abitudini a rischio di nocività per la salute, rende più complessa sia l'attività educativa che l'azione di tipo preventivo. Infatti, le modalità e il tipo di bevanda alcolica assunta soprattutto dai giovani sta rapidamente cambiando negli ultimi anni, così come oltre al binomio alcol-tabacco, connessioni con altri comportamenti a rischio stanno prendendo piede: gioco d'azzardo, sport estremi, giochi al limite, guida in stato di ebbrezza, associazione con altre sostanze psicoattive ricreative.

In realtà, nell'ambito di una prevenzione primaria del problema esistono nel mondo scientifico due tendenze opposte: da una parte chi sostiene che non esiste un bere adeguato e che quindi il non-consumo sia l'unico modo di prevenire le patologie da alcol, dall'altra chi promuove l'educazione al corretto e moderato consumo delle bevande alcoliche. Mettendo insieme i due divergenti punti di vista, diviene quindi quasi automatico che le attività di tipo educativo contengano allo stesso tempo anche messaggi di prevenzione primaria.

Il coinvolgimento attivo nei diversi contesti operativi (scuola, lavoro, tempo libero, sport, scuola guida, ecc.) rappresenta il

sistema migliore per la diffusione radicale dei messaggi corretti. In questo quadro d'intervento, il MMG rappresenta una figura importante per la diffusione di corrette informazioni e di conferme personalizzate, di promozione di modelli comportamentali, ma allo stesso tempo occupa il ruolo vigile nell'ambito della prevenzione secondaria. Quest'ultima deve essere rivolta non solo ai giovani e agli anziani, alle donne in gravidanza/allattamento, a chi svolge attività lavorative pericolose, di precisione e di guida, a chi assume psicofarmaci, e a tutti coloro con disturbi organici che potrebbero essere aggravati dall'assunzione di alcolici.

Per saperne di più

Kamerow DB, Pincus HA, Macdonald DI. *Alcohol abuse, other drugs abuse and mental disorders in medical practice: Prevalence, costs, recognition and treatment*. JAMA 1986;255:2054-7.

Anderson P. *Managing alcohol problems in general practice*. BMJ (Clin Res Ed) 1985;290:1873-5.

McIntosh MG, Leigh G, Baldwin NJ, et al. *Comparing three brief methods in family practice*. Can Fam Physician 1997;43:1959-62.

Guitart AM, Espelt A, Castellano Y, et al. *Injury-related mortality over 12 years in a cohort of patients with alcohol use disorders: higher mortality among young people and women*. Alcohol Clin Exp Res 2015;39:1158-65.

Deleuran T, Vilstrup H, Becker U, et al. *Epidemiology of alcoholic liver disease in Denmark 2006-2011: a population-based study*. Alcohol Alcohol 2015;50:352-7.

Gough G, Heathers L, Puckett D, et al. *The utility of commonly used laboratory tests to screen for excessive alcohol use in clinical practice*. Alcohol Clin Exp Res 2015;39:1493-500.

Shah VH. *Managing alcoholic liver disease*. Clin Mol Hepatol 2015;21:212-9.

Phillips PK, Lucey MR. *Acute Alcoholic Hepatitis: Therapy* Clin Liver Dis 2016;20:509-19.

Singh S, Murad MH, Chandlar AK, et al. *Comparative effectiveness of pharmacological interventions for severe alcoholic hepatitis: a systematic review and network meta-analysis*. Gastroenterology 2015;149:958-70.

EASL. *Clinical Practical Guidelines: management of alcoholic liver disease*. J Hepatol 2012;57:399-420.

EASL. *Clinical Practice Guidelines: liver transplantation*. J Hepatol 2016;64:433-85

Elenco dei servizi pubblici per l'alcol-dipendenza

http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_publicazioni_1455_allegato.pdf