

# Behandling af benzodiazepinresistente alkoholabstinenssymptomer

Line Malmer Madsen<sup>1</sup>, Anne Øberg Lauritsen<sup>1</sup> & Kristian Lorentzen<sup>2</sup>

## STATUSARTIKEL

1) Anæstesiologisk Afdeling Y, Glostrup Hospital  
2) Anæstesiologisk Afdeling, Slagelse Sygehus

Ugeskr Læger  
2015;177:V03150234

Alkoholabstinensstilstande kan ubehandlet føre til svær sygdom og potentielt være fatale. En subgruppe af de patienter, som er i behandling for alkoholabstinenssymptomer, har benzodiazepinresistens, en tilstand, der er karakteriseret ved manglende effekt af førstevalgsbehandlingen, benzodiazepiner. Bevidstheden om benzodiazepinresistens er stigende i takt med, at viden om implicerede neuroreceptorer og mulige behandlingstilbud øges. Formålet med denne artikel er at belyse denne patientgruppe og de behandlingsmuligheder, der eksisterer.

### ALKOHOLS EFFEKT PÅ CENTRALNERVESYSTEMET

Alkoholafhængighed er kompleks og involverer cerebrale belønningsmekanismer, toleransudvikling og abstinenssymptomer ved ophør. Indtag af alkohol medfører en hæmning af centralnervesystemet ved binding til inhibitoriske  $\gamma$ -aminosmørsyre ( $GABA_A$ )-receptorer samt en antagonistisk virkning på excitatoriske glutaminerge N-methyl-D-aspartat (NMDA)-receptorer [1]. Neurotransmitterstofferne GABA og glutamat bruges af mere end 80% af neuronerne og er blandt de vigtigste i centralnervesystemet [2]. Andre transmittersystemer, herunder endogen opioid, serotonin og dopamin, indgår også. Samlet set er effekten af alkoholindtag angst, sedation og hæmning af motorisk koordination.

Kronisk eksponering for alkohol reducerer niveauet af endogen GABA og inducerer konfigurationsændringer i  $GABA_A$ -receptoren, hvilket nedsætter sensitiviteten for ethanol [3]. Samtidig øges følsomheden for glu-

tamat, og antallet af NMDA-receptorer øges. Denne ligevægt (toleransudvikling) opretholdes, så længe der er alkohol til stede i kroppen; ved nedsat eller ophør med alkoholindtag opstår der neuronal hyperaktivitet, kaldet abstinenssymptomer. Disse opstår timer til dage efter nedsat/ophørt alkoholindtag og består af et spektrum fra mild autonom hyperaktivitet til delirium tremens (DT) (Tabel 1). DT ses hos 5% af patienterne med alkoholabstinenssymptomer, og mortaliteten er på op til 20%, hvis tilstanden ikke behandles. Manifest DT er vanskelig at behandle, men mortaliteten kan med behandling reduceres til under 1% [4, 5].

Gentagne episoder med udvikling af alkoholabstinenssymptomer kan inducere kroniske neuronale ændringer og dermed medføre progressivt værre abstinenssymptomer med kumuleret neuronal hyperexcitabilitet, hvorved risikoen for kramper og DT øges – et fænomen, der kaldes *kindling* [6]. Af denne grund samt for at nedbringe morbiditet og mortalitet ved alkoholabstinenssymptomer er det vigtigt at iværksætte sufficient behandling for hurtigt at opnå symptomkontrol [1, 4, 7, 8].

Patienter med alkoholabstinenssymptomer bliver indlagt og behandlet på en bred vifte af somatiske og psykiatriske afdelinger. 8% af alle hospitalsindlagte patienter, 16% af postoperative patienter og 31% af traumepatienter får alkoholabstinenser, og 8-40% af indlæggelser på intensivafsnit skyldes alkohol [9, 10]. Ovenstående tal stammer ikke fra danske studier, men fra lande med vestlig kultur, altså lande, der formodentlig er sammenlignelige med Danmark.

### FAKTABOKS

- ▶ Førstevalgsbehandling af alkoholabstinenser er benzodiazepiner.
- ▶ En subpopulation af patienter reagerer ikke tilstrækkeligt på behandling med benzodiazepiner; de har benzodiazepinresistente abstinenssymptomer.
- ▶ Man risikerer, at underbehandlede alkoholabstinenssymptomer progredierer til delirium tremens, der er potentielt dødeligt.
- ▶ Til benzodiazepinresistente patienter, som ofte indlægges på intensivafdeling, foreslås behandling med phenobarbital eller propofol, men evidensen på området er sparsom.

### BEHANDLING AF ALKOHOLABSTINENS SYMPTOMER

Behandling af akutte alkoholabstinenssymptomer omfatter farmakologisk symptomkontrol, væske- og elektrolytterapi, ernæring og vitaminer.

Benzodiazepiner er førstevalgsbehandling, og der er ikke fundet forskel i effektivitet mellem de forskellige typer [4, 11]. Behandlingen substituerer alkohol ved  $GABA_A$ -receptorerne, inducerer sedation og virker antikonvulsivt [12]. Ved milde til moderate tilfælde kan oral administration benyttes, men ved sværere tilfælde foretrækkes i.v. administration pga. hurtigere indsættende virkning [10]. Behandlingen kan administreres efter enten en *loading dose*-, en *fixed dose*- eller en *symptom triggered*-strategi, hvor benzodiazepiner

administreres efter symptomgrad vurderet ud fra f.eks. Clinical Institute Withdrawal Assessment of Alcohol Scale, Revised, som bruges internationalt, eller Withdrawal Syndrome Scale, som bruges i Danmark [13]. Fordele og ulemper er beskrevet ved samtlige behandlingsstrategier, uden klar evidens til fordel for nogen af dem, særligt ved tilfælde af DT [10-12]. Trods muligheden for at bruge antidot, flumazenil, kræver brugen af benzodiazepiner i høje doser nøje monitorering pga. risikoen for respiratorisk svigt, aspiration og død – særligt hos leversyge [14, 15].

Adjuverende terapi til benzodiazepiner bruges til kontrol af excessive symptomer, men hindrer ikke progression af abstinensstilstanden, da terapien ikke påvirker GABA<sub>A</sub>- eller NMDA-receptorer, og den underliggende patofysiologi dermed ikke behandles [12] (Tabel 2).

### BENZODIAZEPINRESISTENS

En subgruppe af patienter med alkoholabstinenssymptomer responderer ikke tilstrækkeligt på stigende doser benzodiazepiner. Disse patienter har benzodiazepinresistente alkoholabstinenssymptomer, og identifikation af denne patientgruppe er vigtig, da de risikerer en forlænget og mere kompliceret indlæggelse med øget risiko for behov for intensiv terapi inkl. intubation og at skulle behandles for nosokomial pneumoni [9, 23]. Endvidere har disse patienter øget risiko for at få DT og benzodiazepinabstinenser [12, 24].

Der er ikke konsensus i publiceret litteratur om kriterierne for benzodiazepinresistens. Hyppigt citeret er behov for benzodiazepinækvivalent på 40 mg diazepam på en time, alternativt over 200 mg diazepam på tre timer ved fortsat abnorme vitalparametre [9, 16, 23]. I en dansk undersøgelse fandt man benzodiazepinresistens hos 9% af patienterne med DT, og i et amerikansk studie fandt man det hos 17% af patienterne med svære alkoholabstinenssymptomer [16, 25].

Mekanismen bag benzodiazepinresistens er endnu ikke fastlagt, men der er fremsat flere forslag. Kronisk eksponering for alkohol inducerer et skift i GABA<sub>A</sub>-receptor-subtyper i hjernen, med nedsat ekspression af de benzodiazepinsensitive receptorsubtyper med  $\alpha 1$ - og  $\alpha 2$ -subunits og øget ekspression af receptorer med  $\alpha 4$ - og  $\alpha 6$ -subunits, der ikke er sensitive for benzodiazepiner [26]. Antallet af GABA-receptorer og disses funktion er endvidere nedsat, og de kan allerede være fuldt saturerede med benzodiazepiner, hvorved yderligere dosisøgning kun har en lille effekt på symptomerne [4, 7, 17]. Endvidere kan den øgede inhibitoriske GABA-tonus via benzodiazepiner være insuffICIENT til at kompensere for den excitatoriske tonus, som primært er faciliteret af NMDA-receptorer, hvilke benzodiazepiner ikke virker på [23].

For at finde alternativer til benzodiazepiner er flere



Alkoholabstinenser kan potentielt være fatale.

såvel GABA'erger som non-GABA'erger lægemidler undersøgt til behandling af alkoholabstinenssymptomer (Tabel 2).

### BARBITURATER

Barbiturater virker ligesom ethanol og benzodiazepiner på GABA<sub>A</sub>-receptorer og har muligvis en synergistisk effekt med benzodiazepiner, hvorfor de virker benzodiazepinsparende [15]. En kombination af eskalerende doser benzodiazepiner og phenobarbital er påvist at nedbringe behovet for trakeal intubation samt medføre kortere indlæggelsestid på intensivafdeling og færre tilfælde af nosokomial pneumoni [9]. En lang halveringstid, et snævert terapeutisk interval, risiko for respiratorisk depression og mangel på antidot gør, at behandlingen skal monitoreres nøje. Ved behandling af DT er barbiturater påvist at være mere effektive end benzodiazepiner [27].

### Propofol

Propofol bruges til induktion og vedligeholdelse af anæstesi samt til sedation på intensivafsnit. Det er hurtigt indsættende og har en kort halveringstid, hvilket

**TABEL 1**

Alkoholabstinenssymptomer.

Syndrom	Symptomer	Tid siden ophør/ reduktion af alkoholindtag, timer
Milde abstinenser	Tremor, uro, hovedpine, svedtendens, palpitationer, madlede Normal mental status	6-36
Krampeanfald	Generaliseret tonisk-klonisk anfald, typisk selvlimiterende Status epilepticus ses sjældent	6-48
Alkoholisk betinget hallucination	Visuelle, auditive og/eller taktile hallucinationer	12-48
Delirium tremens	Fluktuerende psykose (delirium), agitation i tillæg til ovenstående symptomer	48-96

muliggør titrering og medfører hurtig opvågning. Propofol har i modsætning til benzodiazepiner en effekt på både GABA<sub>A</sub> (på et andet *site* end benzodiazepiner) og NMDA-receptorer, hvilket kan være årsagen til bedre kontrol af benzodiazepinrefraktære symptomer [17, 18]. Propofolbrug kræver nøje monitorering af respiration og kredsløb, og der er beskrevet succes med brug af propofol i varierende doser til patienter med benzodiazepinrefraktær DT efter overflytning til intensiv afsnit – både med og uden intubation og mekanisk ventilation [17, 18, 28-30]. Mangel på randomiserede kontrollerede data og bekymring for hypertriglyceridæmi og propofolrelateret infusionsyndrom ved længere tids propofolinfusion gør dog, at propofol endnu ikke er etableret som fast behandlingsmodalitet, ligesom dosis, sedationsgrad og behandlingsvarighed endnu ikke er fastslået.

### Baclofen

Baclofen er en potent GABA<sub>B</sub>-receptoragonist, som bruges til kontrol af spasticitet. Det er tidligere beskrevet til brug ved alkoholabstinenssymptomer, men ikke ved DT. I en kasuistik beskrives brugen af baclofen som monoterapi ved DT, med symptomkontrol inden for ganske få timer.

Forfatterne postulerede, at baclofens effekt på GABA<sub>B</sub>-receptorer modvirker den øgede NMDA-aktivering og medførte symptomkontrol. Dette kunne indikere, at ikke kun GABA<sub>A</sub><sup>-</sup>, men også GABA<sub>B</sub>-receptorer indgår i DT's patofysiologi [19].

Selv om baclofen er veltålt, og effekten er sammenlignelig med diazepam, hvormed det potentielt har en benzodiazepinsparende effekt, mangler der endnu robuste studier, der kan understøtte brugen [20, 21].

**TABEL 2**

Medikamina til behandling af alkoholabstinenssymptomer [4, 10, 12, 15, 16-22].

Medikament	Indikation	Effekt	Hypigste bivirkninger
<i>Monoterapi</i>			
Benzodiazepiner	Førstevalgsbehandling af alkohol-abstinenssymptomer	Substituerer alkohol ved GABA <sub>A</sub> -receptorerne Sedation Antikonvulsiv effekt	Somnolens, respiratorisk svigt, risiko for aspiration
Ethanol	Kun i enkelte caseserier beskrives det til behandling af alkoholabstinenssymptomer Anbefales ikke til kritisk syge	GABA <sub>A</sub> -receptoragonist	Potentielt alvorlige gastrointestinale, hepatiske, hæmatologiske og neurologiske bivirkninger
<i>Sekundær terapi<sup>a</sup></i>			
Propofol	Kontrol af svære alkoholabstinenssymptomer, hvor benzodiazepiner ikke har effekt	GABA <sub>A</sub> -receptoragonist, NMDA-receptorantagonist Sedation, antikonvulsiv effekt	Depression af både respiration og kredsløb Kræver ofte intubation
Barbiturater	Kontrol af svære alkoholabstinenssymptomer, hvor benzodiazepiner ikke har effekt	Substituerer alkohol ved GABA <sub>A</sub> -receptorerne	Risiko for respiratorisk depression, somnolens Lang halveringstid
Baclofen	Sekundær terapi Sparsom evidens	GABA <sub>B</sub> -receptoragonist Effekten sammenlignelig med benzodiazepin	Hypotension, respiratorisk depression
Carbamazepin	Sekundær terapi Sparsom evidens for antikonvulsiv effekt og brug ved DT	GABA <sub>A</sub> -receptoragonist	Gastrointestinale symptomer, somnolens, urticaria, risiko for interaktioner med andre medikamina
Topiramater	Sekundær terapi Sparsom evidens	GABA <sub>A</sub> -receptoragonist, hæmmer spændingsafhængige Na <sup>+</sup> - og Ca <sup>2+</sup> -kanaler Effekten sammenlignelig med benzodiazepin	Vægttab, gastrointestinale symptomer
Ketamin	Sekundær terapi Sparsom evidens	NMDA-receptorantagonist	Abnorme drømme, svimmelhed, motorisk ruo Bivirkninger dæmpes ved kombination med benzodiazepin
<i>Adjuverende terapi<sup>b</sup></i>			
Dexmedetomidin	Benzodiazepinsparende effekt	α <sub>2</sub> -adrenoreceptoragonist Sedativ, anxiolytisk og moderat analgetisk effekt, minimal respiratorisk påvirkning	Hypotension og bradykardi
Clonidin	Kontrol af excessive sympatiske symptomer	α <sub>2</sub> -adrenoreceptoragonist	Bradykardi, ortostatisk hypotension, søvnforstyrrelser
Haloperidol	Kontrol af psykiatriske symptomer (agitation, angst, hallucinationer, DT)	Dopaminantagonist	QT-forlængelse, ekstrapyramidale bivirkninger, sænkning af krampetærsklen, malignt neuroleptikasyndrom
Valproat	Mod krampes, mindre abstinensdæmpende effekt	Antikonvulsiv effekt Mindre GABA'erg effekt Har i enkelte studier vist en anti-kindling-effekt	Gastrointestinale symptomer, tremor, sedation, leverpåvirkning

DT = delirium tremens; GABA = γ-aminosmørsyr; NMDA = N-methyl-D-aspartat.

a) Medikamina til behandling af alkoholabstinenssymptomer hos patienter med svære alkoholabstinenser/benzodiazepinresistens.

b) Medikamina, der kan bruges til symptombehandling, men ikke behandler den underliggende abstinensstilstand.

## Carbamazepin

Carbamazepin er en GABA<sub>A</sub>-receptoragonist og virker samtidig antikonvulsivt [14, 22]. Carbamazepin har i studier med behandling af moderate til svære alkoholabstinenssymptomer vist en effekt, der er sammenlignelig med effekten af benzodiazepiner [10, 14, 22]. Foreløbig evidens for stoffets evne til at modvirke abstinenskrampe og DT er dog sparsom, og grundet et større interaktionspotentiale med andre medikamina bør brugen af carbamazepin til patienter med multiple komorbiditeter ske med forsigtighed [10, 14].

Et eksempel på en behandlingsalgoritme ses i **Figur 1**. Patienten behandles efter gældende principper med benzodiazepiner. Målet er at genetablere den neuronale inhibition ved at erstatte alkohol med benzodiazepiner.

Effekten revurderes løbende. Adjuvans til kontrol af f.eks. svære sympatiske symptomer eller hallucinationer iværksættes efter behov, dog med potentialet for maskering af progression in mente. Det samlede mål for behandlingen er hurtig kontrol af agitation og normalisering af vitalparametre.

Ved manglende effekt af behandlingen bør man få mistanke om benzodiazepinresistens, og sekundær behandling bør iværksættes. Ved moderate til svære tilfælde, hvor store doser medikamina (f.eks. ved 100 mg diazepamækvivalent benzodiazepin på kort tid, dvs. under to timer) og tæt monitorering er nødvendig, bør overflytning til intensivafsnit overvejes [3]. En given tærskelværdi bør dog udelukkende være vejledende, og patientens kliniske tilstand konfereres med intensiv vagthavende, når indikationen for overflytning overvejes.

Uden validerede kliniske indikatorer for benzodiazepinresistens og formaliserede guidelines for behandling af benzodiazepinresistente abstinenser er det op til klinikerne at afgøre doseringen af benzodiazepiner samt vurdere, hvornår evt. andre medikamina skal tillægges – valget kan afhænge af patientens symptomer eller klinikerens præference [30]. I et amerikansk multicenterstudie af behandlingen af 184 patienter med benzodiazepinresistens (defineret som behov for benzodiazepinækvivalent på 40 mg diazepam på en time) påviste man, at behandlingen omfattede 16 præparater og 74 forskellige medicinkombinationer – i høj grad afgjort af individuelle klinikerens præference [18]. Dette understreger nødvendigheden af flere studier på området.

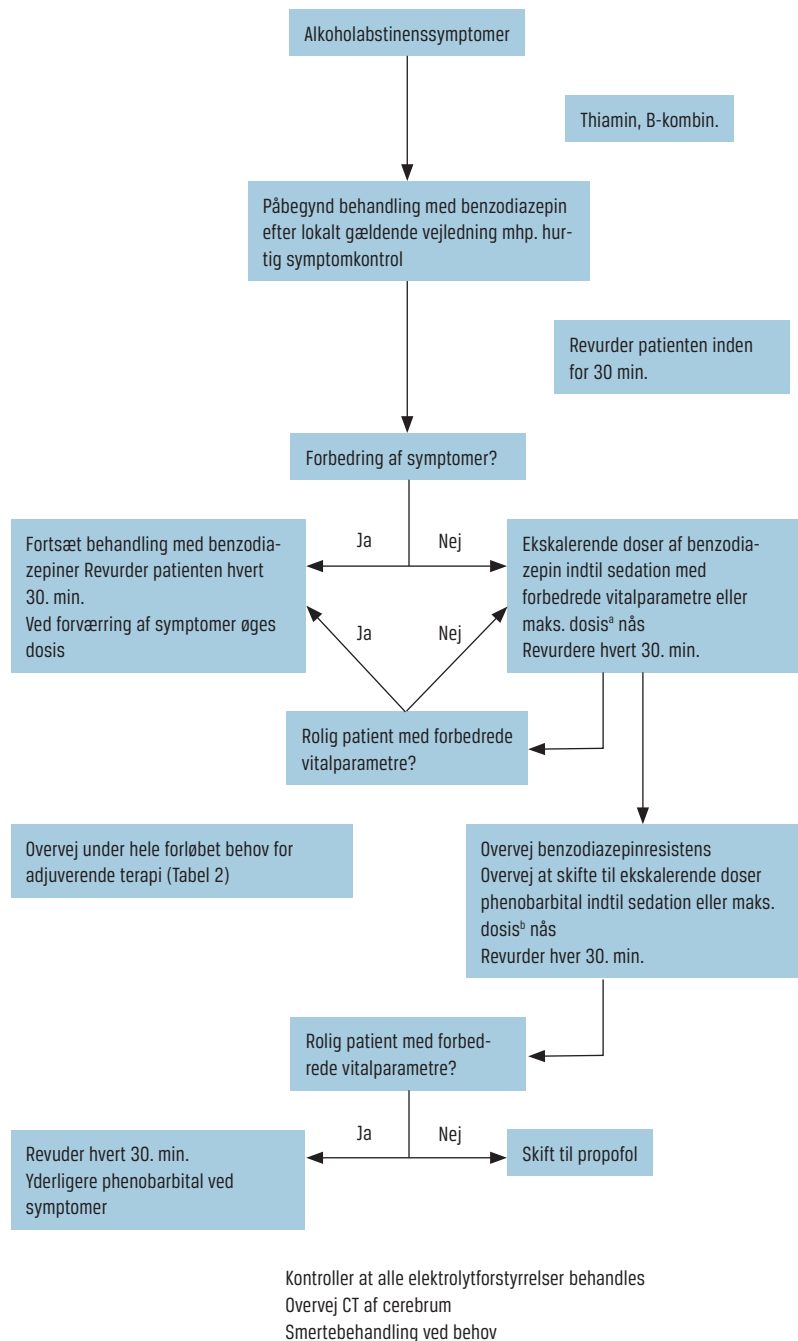
## KONKLUSION

Ny viden om de neuronale og biokemiske processer bag udviklingen af alkoholabstinensstilstande har bragt fokus på fænomenet benzodiazepinresistens. Konsensus om diagnostiske kriterier findes endnu ikke, men man bør få mistanke om tilstanden, når der er behov for eskalerende doser af benzodiazepiner, uden at symp-

tomkontrol opnås. Patienter i denne tilstand er i fare for underbehandling af deres abstinensstilstand og har en øget risiko for respirationsdepression, aspiration og død. Behandlingen foregår ofte i samarbejde med intensivafsnit, hvor sekundær terapi i form af enten barbiturater eller propofol kan iværksættes og nøje monitoreres.

**FIGUR 1**

Forslag til behandlingsalgoritme. Efter [2, 9].



a) 200 mg diazepam/3 t. b) 10-20 mg phenobarbital/kg.

Flere præparater giver mulighed for benzodiazepinsparing, og fremtidige studier vil måske vise, at behandling med disse kan påbegyndes tidligt i forløbet mhp. symptomkontrol med reducerede doser benzodiazepiner. Trods den større fokus savnes der fortsat større valideringsstudier og guidelines på området.

## SUMMARY

Line Malmer Madsen, Anne Øberg Lauritsen & Kristian Lorentzen:

Treatment of benzodiazepine-resistant alcohol withdrawal symptoms

Ugeskr Læger 2015;177:V03150234

Alcohol withdrawal symptoms can lead to severe morbidity and potentially be fatal if untreated. A subgroup of patients treated for alcohol withdrawal symptoms will exhibit symptoms resistant to first-line treatment with benzodiazepines. The understanding of benzodiazepine-resistant alcohol withdrawal symptoms has increased with new knowledge of implicated neuroreceptors and possible treatment methods. This article aims to elucidate the patient population and the existing methods of treatment.

**KORRESPONDANCE:** Line Malmer Madsen, Anæstesiologisk Afdeling Y, Glostrup Hospital, Nordre Ringvej 57, 2600 Glostrup.  
E-mail: line.malmer.madsen@gmail.com

**ANTAGET:** 22. april 2015

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 17. august 2015

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

## LITTERATUR

- Cooper E, Vernon J. The effectiveness of pharmacological approaches in the treatment of alcohol withdrawal syndrome (AWS): a literature review. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2013;20:601-12.
- Stehman CR, Mycyk MB. A rational approach to the treatment of alcohol withdrawal in the ED. *Am J Emerg Med* 2013;31:734-42.
- Lyon JE, Khan RA, Gessert CE et al. Treating alcohol withdrawal with oral baclofen: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Hosp Med* 2011;6:469-74.
- Mayo-Smith MF, Beecher LH, Fischer TL et al. Management of alcohol withdrawal delirium. *Arch Intern Med* 2004;164:1405-12.
- Brust JC. Acute withdrawal: diagnosis and treatment. *Handb Clin Neurol* 2014;125:123-31.
- Ballenger JC, Post RM. Kindling as a model for alcohol withdrawal syndromes. *Br J Psychiatry* 1978;133:1-14.
- Sarff M, Gold JA. Alcohol withdrawal syndromes in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2010;38(suppl 9):S494-S501.
- Ulrichsen J. Behandling af alkoholabstinenssymptomer med benzodiazepiner. *Ugeskr Læger* 2006;135:68.
- Gold JA, Rimal B, Nolan A et al. A strategy of escalating doses of benzodiazepines and phenobarbital administration reduces the need for mechanical ventilation in delirium tremens. *Crit Care Med* 2007;35:724-30.
- Mirijello A, D'Angelo C, Ferrulli A et al. Identification and management of alcohol withdrawal syndrome. *Drugs* 2015;75:353-65.
- Maldonado JR, Nguyen LH, Schader EM et al. Benzodiazepine loading versus symptom-triggered treatment of alcohol withdrawal: a prospective, randomized clinical trial. *Gen Hosp Psychiatry* 2012;34:611-7.
- DeBellis R, Smith BS, Choi S et al. Management of delirium tremens. *J Intensive Care Med* 2005;20:164-73.
- Kristensen CB, Rasmussen S, Dahl A et al. The withdrawal syndrome scale for alcohol and related psychoactive drugs: total scores as guidelines for the treatment with phenobarbital. *Nordisk Psykiatrisk Tidsskrift* 1986;40:139-46.
- Barrons R, Roberts N. The role of carbamazepine and oxcarbazepine in alcohol withdrawal syndrome. *J Clin Pharm Ther* 2010;35:153-67.
- Hayner CE, Wuestefeld NL, Bolton PJ. Phenobarbital treatment in a patient with resistant alcohol withdrawal syndrome. *Pharmacotherapy* 2009;29:875-8.
- Wong A, Benedict NJ, Kane-Gill SL. Multicenter evaluation of pharmacologic management and outcomes associated with severe resistant alcohol withdrawal. *J Crit Care* 2014;30:405-9.
- McCowan C, Marik P. Refractory delirium tremens treated with propofol: a case series. *Crit Care Med* 2000;28:1781-4.
- Coomes TR, Smith SW. Successful use of propofol in refractory delirium tremens. *Ann Emerg Med* 1997;30:825-8.
- Addolorato G, Leggio L, Abenavoli L et al. Suppression of alcohol delirium tremens by baclofen administration: a case report. *Clin Neuropharmacol* 2003;26:258-62.
- Liu J, Wang LN. Baclofen for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD008502.
- Amato L, Minozzi S, Davoli M. Efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of the Alcohol Withdrawal Syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;6:CD008537.
- Leggio L, Kenna GA, Swift RM. New developments for the pharmacological treatment of alcohol withdrawal syndrome. *Prog Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:1106-17.
- Hack JB, Hoffmann RS, Nelson LS. Resistant alcohol withdrawal: does an unexpectedly large sedative requirement identify these patients early? *J Med Toxicol* 2006;2:55-60.
- Johnson MT, Yamanaka TT, Fraidenburg DR et al. Benzodiazepine misadventure in acute alcohol withdrawal: the transition from delirium tremens to ICU delirium. *J Anesth* 2013;27:135-6.
- Hjermø I, Anderson JE, Fink-Jensen A et al. Phenobarbital versus diazepam for delirium tremens - a retrospective study. *Dan Med Bull* 2010;57(8):A4169.
- Cagetti E, Liang J, Spigelman I et al. Withdrawal from chronic intermittent ethanol treatment changes subunit composition, reduces synaptic function, and decreases behavioral responses to positive allosteric modulators of GABAA receptors. *Mol Pharmacol* 2003;63:53-64.
- Kramp P, Rafaelsen OJ. Delirium tremens: a double-blind comparison of diazepam and barbituric treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1978;58:174-90.
- Lorentzen K, Lauritsen AO, Bendtsen AO. Use of propofol infusion in alcohol withdrawal-induced refractory delirium tremens. *Dan Med J* 2014;61(5):A4807.
- Hughes DW, Vanwert E, Lepori L et al. Propofol for benzodiazepine-refractory alcohol withdrawal in a non-mechanically ventilated patient. *Am J Emerg Med* 2014;32:112-4.
- Sohraby R, Attridge RL, Hughes DW. Use of propofol-containing versus benzodiazepine regimens for alcohol withdrawal requiring mechanical ventilation. *Ann Pharmacother* 2014;48:456-61.