

### Kliiniline küsimus nr 3

Kas kõiki alkoholi kuritarvitamise ja alkoholisõltuvuse diagnoosiga patsiente tuleb organsüsteemide kahjustuste väljaselgitamiseks hinnata vs mitte hinnata?

Kriitilised tulemusnäitajad: *abstiens, tagasilangus, alkoholi tarvitamise vähenemine, patsiendi rahulolu, patsiendi elukvaliteet, kvaliteetselt elatud eluaastate lisandumine, haiguse/vaegurluse tõttu kaotatud päevade arv, ravisoostumus, haigestumise vähenemine, alkoholist tingitud haigustesse, suremuse vähenemine, juhuslik alkoholi tarvitamine.*

### Ravijuhendid

#### Kokkuvõte tõendusmaterjali kvaliteedist:

##### *Alkoholi tarvitamisega seotud tervisehäired*

Australia (2009), annab tugeva soovituse et patsiente kellel on alkoholi tarbimisega seotud tervisehäired tuleks põhjalikult hinnata sest reeglina on tegu mitme organsüsteemi patoloogiaga.

Alkoholitarvimise häirega inimestel esineb tihti alkoholi tarbimisega seotud kaasuvaid terviseprobleeme. Nende probleemide hulka kuuluvad perifeerne neuropaatia, ajukahjustus, maksahaigus, gastriit, pankreatiit, südame ja veresoononna haigused, toitumuse häired (alatoitumus, tiamiini puudus), metaboolsed häired, endokriinsed puudujäägid, nahaprobleemid (psoriaas, ekseem), pahaloomulised kasvajad ja infektsioonid. Õnnetus, vigastusi ja mürgistusi seostatakse samuti liigse alkoholi tarbimisega (Adrian & Barry 2003, Cargiulo 2007, Corrao et al 2004, Gossop et al 2007, DiMartini et al 2004, Schminche et al 2005) (vt tabel 1.)

SOOME 2010, ütleb, et kliinilised leiud, mida seostatakse liigse alkoholi tarbimisega: kiire, ebaregulaarne pulss, kodade virvendus, hüpertensioon, ärevus, hüperkinesia, higistamine, murrud, marrastused, põletused, halvasti ravitud lööbed, süljenäärete turse, hammaste lagunemine, kehv suuhügineen (Salaspuro et al 2003), põhineb eelpool nimetatud autori Soome keelsel artiklil. Soome (2010) toob välja peamised tervisehäired, mida esineb tugeval alkoholi tarvitamisel (vt Tabel 2.)

Alkoholi tarbimine võib esile kutsuda tahhükardiat (k. a supraventrikulaarne tahhükardia), värismist (käte või keele), körgenenuud vererõhku, hepatosplenomegaaliat, tundlikku maksa serva, perifeerset neuropaatiat, spider angiomata, konjuktiviiti ja traumasid (Conigliaro, Delos Reyes, Parran, & Schulz, 2003), põhineb eelpool viidatud autorite raamatu peatükil/kirjanduse ülevaatel.

SIGN 2003, toob Annex 2 ära alkoholi tarbimisega seotud peamised tervisehäired: Mitmed pöördumised EMO-sse tõsiste traumade või peavigastustega; düspepsia, gastriit, hematemees (veriokse); kõhulahtisus ja imendumishäired; äge ja krooniline pankreatiit; maksa häired – häirunud maksanäitajad, hepatiit, rasvmaks, maksatsirroos; kardiaalsed arütmiad; hüpertensioon ja insult; kardiomüopaatia; perifeerne neuropaatia, väikeaju ataksia; impotensus ja probleemid libiidoga; võõrutuse krambid (withdrawal seizures) ja krampbihood (fits), mis algavad keskeas; kukkumised ja teadvuse kaotus (collapses) vanuritel; muutused vereanalüüsides nagu langenud trombotsüütide tase ja leukotsüütide tase (neutrofiilid); akne, rosaatsia, ekseem, psoriaas, mitmed verevalumid; suu-, neelu-, köri-, söögitoru-, rinna- ja köörsoole vähk; äge ja krooniline müopaatia; seletamatu viljatus; podagra – ravijuhend, ei viita allikatele mille põhjal antud loetelu koostati!!

Williams & Skinner (1990) poolt läbi viidud juht-kontroll uuring näitab et kroonilised, tugevad alkoholi tarbijad võivad kogeda alkoholist põhjustatud dementsus, mida iseloomustavad kognitiivsete võimete langus nagu lühiajalise ja pikaajalise mälu-, abstraktse mõtlemise-,

otsustusvõime- ja teiste kognitiivsete funktsioonide langus ja muutused isiksuses. Mälühäired on tavaliselt kergemad kui Korsakovi sündroomi puhul või Alzheimeri haiguse puhul.

Mitmed madala kvaliteediga kirjanduse ülevaated, juhtumi aruanded (case report), õpikud ja ekspertarvamused toovad esile järgnevaid probleeme: tervisehäired mis puudutavad seedetrakti, kardiovaskulaarset süsteemi, tsentraalset ja perifeerset närvisüsteemi. Alkoholist põhjustatud seedetrakti probleemid on gastriit mao ja kaksteistsõrmiksoole haavandid, söögitoru veenilaiendid, portaalhüpertensioon, maksatsirroos ja pankreatiit (Hank & Whitcomb 2004, Teyssen & Singer 2003, Lieber 1997). Alkoholisõltuvusega inimesed on riskirühmas seedetrakti vähkidele nagu söögitoru-, ja maovähk (Cho et al 2004, Riedel et al 2003). Sagedased kaasuvad kardiovaskulaarsed probleemid on hüpertensioon ja triglütseriidide ja LDL tōus veres. Kardiomüopaatia esineb tavaliselt tugevate tarvitajate seas (Spies et al 2001). Meestel, endokrinoloogilised muutused, mida seostatakse kroonilise alkoholi tarbimisega on testosterooni tasemete langus, näokarvade väljalangemine, rindade suurenemine, libido langus ja impotentsus (van Thiel & Gavaler 1985). Naiste toimuvad endokrinoloogilised muutused hõlmavad amenorrhöad, luteaalse faasi düsfunktsiooni, anovulatsiooni, varast menopausi ja hüperprolaktineemiat (Mendelson et al 1986). Võivad esineda häired kilpnääärme funktsionis, hüpopläukeemia, ketoos, hüperuritseemia (Korsten & Lieber 1985, Hermann et al 2002). Alkoholi tarbimisest esile kutsutud müopaatiat, koos lihasnörkuse, atroofia, hellust ja valu saadavad tavaliselt kõrgenenud kreatiini fosfokineasi tasemed ja uriinist leitavad müoglobiinid (Sacabella et al 1995). Müopaatiat kinnitavat histoloogilist töendusmaterjali võib leida paljudelt alkoholi tarbimise häirega patsientidel, isegi kui puuduvad iseloomustavad sümpтомid (Urbano-Marquez et al 1995). Neuropatoloogilised kõrvalekalded esinevad otsmikusagaras, alas mis ümbritseb kolmandat kambrit või diffuuselt läbi ajukoore. Peamiselt esineb siiski kognitiivset düsfunktsiooni, mis raskendab raviplaanist arusaamist ja järgmist (Bates et al 2002, Parsons 1998, Moselhy et al 2001, Gorenstein 1987). Teised kesknärvisüsteemi probleemid on perifeersed neuropaatiad, degeneratiivsed muutused ajus (cerebellum), Wernicke entsefalopaatia, Korsakovi sündroom on seotud vitamiinide defitsiidiga eriti tiamiin ja teised B grupi vitamiinid (Rindi 1989). Alkohoolse neuropaatia tüüpilised sümpтомid on tundlikkuse häired, paresteesia, kõrvetan tunne jalgades, tuimus, krambus, nörkus, valju säärtes, ataksia ja segadus (Ciraulo & Chader 1991, Turner et al 1989). Okulaarsed kõrvalekalded on nüstagmid, silma lihaste halvatus, muutused pupillides (Naidoo et al 1991, McNamara et al 1991) (E/F/G).

### *Wernicke entsefalopaatia ja Korsakovi sündroom*

BAP 2012 ütleb, et alkoholi kasutamise häirega patientidel tuleks olla kõrgenenud tähelepanuga Wernicke entsefalopaatia ja Korsakovi sündroomi suhtes, sest nad ei pruugi avalduda kõigi tüüpiliste sümpтомitega (BAP 2012).

Sechi & Sierra (2006) poolt koostatud kirjanduse ülevaade tödeb, et Wernicke entsefalopaatia tavaliisi sümptomeid on raske eristada joobes seisundist. Wernicke entsefalopaatia diagnoosimiseks puuduvad spetsiifilised laboratoorse testid ning puuduvad spetsiifilised kõrvalekalded tserebospinaalses vedelikus, aju kuvamises (*brain imaging*), elektroentsefalogrammis (EEG), esilekutsutud potensiaalides (*evoked potentials*) – seetõttu on Wernicke entsefalopaatia eelkõige kliiniline diagnoos. Eeldatavat diagnoosi saab kinnitada thiamiini tasemete mõõtmisega veres või mõõtes erütrotsüütide transketolaasi aktiivsust, kuid nad on tehniliselt raskesti teostatavad ning ei oma suurt tundlikkust ja spetsiifilust. Teised enamkasutatavad uuringud on lumbaalpunktsioon, EEG, ajukuvamise uuringud. Tserebospinaalne vedeliik on enamasti normaalne, lõppstaadiumis võib esineda valgu konsentratsiooni tõusu. EEG on üldjuhul varases staadiumis normaalne, kuid näitab mittespetsiifilist dominantse rütmiaeglustumist hilises staadiumis. MRI loetakse hetkel Wernicke entsefalopaatia diagnoosimiseks kõige väärthuslikumaks meetodiks. Kuigi tal on madal tundlikkus 53%, on tal kõrge spetsiifilus 93%

võimaldades välistada häire. Väärtuslikud täiendid Wernicke entsefalopaatia diagnoosimiseks on difusioon MRT ja magnetspektroskoop (Sechi & Sierra 2006 – kvaliteet IV).

Caine et al (1997) soovitab Wernicke entsefalopaatia diagnoosida, kui on olemas vähemalt kaks järgnevast neljast tunnusest/sümptomist: 1. Toitumusest tulenevad puudujägid, 2. okulomotoorsed körvalekalded, 3. väikeaju düsfunktsioon ja 4. Muutused vaimses seisundis või kerge mälu halvenemine (Caine et al 1997 – kvaliteet IV).

Korsakovi sündroomi seostatakse eelkõige kroonilise alkoholi kuritarvitamisega, kuid teda võib esineda ka tugevatel alkoholi tarvitajatel, kellel on geneetiline eelsoodumud. Korsakovi sündroomi puhul on tõsiselt häiritud episoodiline mälu ning võib olla häiritud uute semantiliste mälestuste tekkimine. Mini menatal testi (*Mini-mental state examination*) võib kasutada kiires olukorras üleüldise segadusseisundi hindamiseks Korsakovi sündroomiga patsiendil, kuid ta on ebaadekvaatne hindamaks mälu funktsiooni (Copelman et al 2009 – kvaliteet IV).

### *Mis analüüse/uuringuid teostada?*

NICE (2011) soovitab teostada maksa funktsiooni hindavaid analüüse patsientidel, kes saavad konkreetset ravi (nt naltreksoon, disulfiraam). NICE (2011) käsiteb seda teemat vähem viidates peamiselt samal perioodil koostatud NICE (2010a), mis käsiteb alkoholi tarvitamisega kaasuvaid tervisehäireid.

Soome (2010), ravijuhis ütleb samuti et laboratoorsed näitajad võivad osutuda kasulikuks organkahjustuse määramiseks, kuid ei täpsusta mida. Tõenäoliselt viitab eelnevalt mainitud GGT, MCV ja CDT kasutamisele. Soovitus põhineb kahel Soomekeelsel allikal ning kirjanduseülevaatel koostatud Stibler (1991) poolt.

SAMHSAL (2009) soovitab teostada vereanalüüs (*Complete blood count*), hinnata hematoloogilisi näitajaid, MCV. Samuti soovitab hinnata vitamiinide konsentratsiooni, peamiselt tiamiini, foolhappe ja püridoksiini konsentratsiooni. Soovitab kontrollida maksa ja neefunktsiooni, eriti nendel patsientidel kellel kaalutakse alustada farmakoloogilist ravi naltreksoon, disulfiraami ja/või akamprosaadiga. Naistel soovitab teostada rasedustesti. Soovitustel pole viiteid!

APA (2006) soovitab kõikidel tõsise sõltuvushäirega indiviididel kaaluda elektrolüütide (electrolyte panels) ja verepildi (complete blood count) hindamist, sest kõik sõltuvushäirete tüübide omavad tugevat korrelatsiooni kehva toitumusega. Vereröhu monitoorimine võiks olla soovitatav kõikidel sõltuvusainete kuritarvitajatel tänu selle seosele hüpertensiooniga ja hüpotensiooniga. Alkoholi tarvitajatel tuleks võtta: maksamarkerid (hepatic panel), et hinnata maksa funktsiooni; verepilt (complete blood count), et määrata MCV mis võib olla kõrgenenud seoses maksa funktsiooni häiretega, tiamiini, foolhappe ja vit B12 defitsiidiga, samuti alkoholi otsest mõju hematopoeesile; roe proov peiteverele mis peegeldab gastriiti, peptilist haavandtõbe (peptic ulcerative disease), söögitoru veenilaiendeid (esophageal varices); hinnata vaimset seisundit ja kognitiivset funktsiooni. Viidatakse Hazelton et al 2003 madala kvaliteediga allikale (G).

NICE (2010a) soovitab välistada muud maksa haiguse põjhused alkoholi kuritarvitavatel/ohtlikel tarvitajatel kellel on muutused maksa analüüsides. Kliinilise diagnoosi täpsustamiseks soovitab suunata patsiendid spetsialisti poole. Tugevad uuringud (Level 1+/Level1b++) võrdlevad kliinilise diagnoosi täpsust maksabiopsia poolt kinnitatud diagnoosiga (kui kuldstandard). Erinevad biomarkerid ja biomarkerid + anamnees ja füüsiline läbivaatus omavad kõrget tundlikkust, spetsiifilisust ja PPV ja NPV (vt Tabel 3). Pankreatiidi diagnoosimiseks soovitab kasutada kombinatsiooni sümptomitest, piltdiagnostikast ning eksokriinse ja endokriinse funktsiooni testimist. Esmavalikuna kroonilise pankreatiidi diagnoosimiseks soovitatakse kasutada CT. Kolm

tugevat uuringut (Level 1b+) näitavad et CT omab suuremat tundlikkust, spetsiifilisust ja PPV ja NPV kui ultraheli (vt Tabel 4).

NSW (2008) soovitab patsiendi nõusolekul testida viiruste suhtes nagu hepatit ja HIV. Testimist tuleks läbi viia kui patsient on juba suhteliselt stabiilne (mitte võõrutuse või tugeva kasutuse/joobe seisundis), soovituse juures viidatakse raamatule (Hulse 2002).

Kokkuvõte ravijuhendites leiduvatest soovitustest:

**BAP 2012**

Tuleb säilitada kõrgenenud kahtlus Wernicke entsefalopaatia suhtes, sest üldjuhul ta ei avaldu köigi tüüpiliste sümpтомite ja tunnustega. Järgnevad soovitused põhinevad mittekontrollitud uuringutel ja empiirilisel kliinilisel kogemusel.

1. Tervetel mittekomplitseeritud alkoholisõltuvusega patsientidele/alkoholi tugevatele tarvitajatele (madala riskiga patsiendid) tuleks anda suukaudset tiamiini >300 mg/päevas võõrutuse ajal.
2. WE kujunemise kõrge riskiga patsientidele (alatoidetud, mitteterved) tuleks teha parenteraalselt ravi tiamiiniga, kasutades 250mg tiamiini i.m või i.v kord päevas 3–5 päeva või kuni on märgata paranemist.
3. Kui on WE kahtlus või WE on kinnitunud tuleks manustada tiamiini parenteraalselt >500 mg i.m või i.v 3–5 päeva kolm korda päevas, millele järgneb 250mg kord päevas järgnevad 3–5 päeva, sõltuvalt patsiendi seisundist.

**NICE 2011**

Inimesed kellel on kindlad füüsiline tervise probleemid või kes vajavad regulaarset tagasisidet siis mõni kindel bioloogiline marker võib mõjuta kui motivatsiooni töstev tööriist. Pt kes saavad konkreetset ravi (nt naltreksoon, disulfiraam) võivad vajada maksa funktsooni hindavaid analüüse. Vereanalüüse tuleks kasutada kui on vaja identifitseerida füüsiline tervise probleeme, kuid vereanalüüse ei tohiks teha rutiinselt alkoholi tarvitamise häire diagnoosiks.

**NICE 2010a**

Wernicke entsefalopaatiat/Korsakovi sündroom

Ei käsitele kuidas tuvastada Wernicke entsefalopaatiat/Korsakovi sündroomi. Käsitlevad keda tuleks profülaktiliselt ravid!!

Alkoholi tarvitamisest tingitud maksahaigus

1. Välistä muud maksahaiguse põhjused alkoholi kuritarvitavatel/ohtlikel tarvitajatel kellel on muutused maksaanalüüsides.
2. Suuna patsiendid spetsialisti poole, kes on kogenud alkoholist tingitud maksahaigustega tegelemisel, kliinilise diagnoosi täpsustamiseks.
3. Kaalu maksabiopsiat alkoholist tingitud maksahaiguse uurimiseks.
4. Kaaludes maksabiopsia läbiviimist alkoholist tingitud maksahaiguse uurimisel võta arvesse: haigestumuse ja suremuse risi, aruta patsiendiga plusse ja miinuseid, võta informeeritud nõusolek.
5. ägeda alkohoolse gepatiidi kahtlusega patsientidel kaalu maksabiopsiat kui hepatit on piisavalt tõsine et vajab kortikosteroid ravi.

Alkoholi tarvitamisega seotud krooniline pankreatiit

Alkoholist tarvitamisest tingitud kroonilise pankreatiidi diagnoosimiseks kasuta kombinatsiooni patsiendi:

Sümptomitest

Piltdiagnostika modaalsus et määrata pankrease struktuuri ja

Pankrease eksokriinse ja endokriinse funktsiooni testid

Kasuta CT kui esmast valikut kroonilise alkoholi tarvitamisega seotud pankreatiidi diagnoosimiseks inimestel kellel on teada ajalugu ja sümpтоматika mis viitavad alkoholiga seotud kroonilisele pankreatiidile.

### **Australia 2009**

1. Patsiente kellel on alkoholi tarbimisega seotud tervisehäired tuleks põhjalikult hinnata sest reeglina on tegu mitme organsüsteemi patoloogiaga (A).
2. Kellel on tekkinud alkoholi tarbimisest tingitud füüsилised tervisekahjustused nendele tuleks soovitada karsklust, kui just pole tegemist väheste ja tagasipöördava patoloogiaga. Eriti ettevaatlik tuleks olla pankreatiidiiga mis või uesti tekkida ka pärast vähest kasutust (D).
3. Põhjalik käsitlus nõub ühte arsti kellel on laiad klinilised teadmised või mitme kliinilise spetsialisti omavahelist koostööd (S).

### **Soome 2010**

Patsiendi nõusolekuga võiks kasutada teatud laboratoorseid näitajaid nagu vere või hingeõhu alkoholi sisaldust, Gamma-glutamüültranspeptidaas (GGT), erütrotsüütide keskmine maht (MCV) ja CDT intervjuu toetamiseks. Laboratoored näitajad võivad kasulikuks osutuda organkahjustuse määramisel.

### **SAMHSAL 2009**

Lisaks sellele, et nad aitavad tervishoiutöötajal hinnata patsiendi üleüldist seisundit, aitavad esmased laboratoorsed analüüsides kindlaks teha alkoholi kuritarvitamise häire olemasolu, alkoholiga seotud organsüsteemide kahjustused ja vastunäidustused teatud ravimite kasutamiseks. Esmased ja jälgimise ajal teostatavad laboratoored analüüsides võivad kaasa aidata patsiendi motiveerimisel ning toetada ravi progressi.

Mitmed laboratoored analüüsides aitavad tervishoiutöötajatel määrata patsiendi üleüldist tervislikku seisundit ning kindlaks teha vastunäidustusi teatud ravimite kasutamiseks.

1. Vereanalüüs (*Complete blood count*) – Alkoholi kuritarvitamine põhjustab aneemiat ja omab otsest toksilist toimet luuüdile. Hematoloogiliste näitajate hindamine on oluline kui kaalutakse alkoholi tarvitamise häirega patsiendi farmakoloogilist ravi. Mitmetel alkoholsõltuvatel patsientidel on makrotsütoos ja kõrgenenud MCV.

2. Vitamiinide defitsiit – Alkoholi tarvitamise häirega patsiendid ei pruugi hästi süüa, mitmete vitamiinide defitsiidid võivad areneda, mis viivad rakkude funktsiooni häireteni. Tiamiin-, foolhape- ja püridoksiini defitsiit on sagedased kroonilise alkoholi tarvitamise häirega patsientidel ning aitavad kaasa häirunud raku kasvule. Vitamiini puudujäägid võivad viia Wernicke entsefalopaatia/amnestiline sündroom (amnestic syndrome) kujunemiseni patsientidel kes on tõsised üleliigse alkoholi tarvitajad.

3. Maksa ja neerufunktsiooni kontrollimine – alkoholi tarvitamise häirega patsiendi farmakoloogiline ravi nõuab organsüsteemide hindamist mis on seotud nende ravimite metabolismi ja sekretsiooniga. Näiteks naltreksooni ja disulfiraami tuleks kasutada ettevaatlikkusega patsientidel kellel on maksahaigus ning naltreksooni ja akamprosaati ettevaatlikkusega neerukahjustusega patsientidel. Seega maksa ja neerufunktsiooni tuleks hinnata enne nende ravimite kasutamist. Naistel tuleks teostada rasedustest enne nende ravimite kasutamist.

### **NSW 2008**

Soovitab patsiendi nõusolekul testida viiruste suhtes nagu hepatiit ja HIV. Testimist tuleks läbi viia kui patsient on juba suhteliselt stabiilne (mitte võõrutuse või tugeva kasutuse/joobe seisundis)

### **APA 2006**

Kõikidel tõsise sõltuvushäirega indiviididel tuleks kaaluda elektrolüütide (electrolyte panels) ja verepildi (complete blood count) hindamist, sest kõik sõltuvushäirete tüübide omavad tugevat korrelatsiooni kehva toitumusega. Vererõhu monitoorimine võiks olla soovitav kõikidel sõltuvusainete kuritarvitajatel tänu selle seosele hüpertensiooniga ja hüpotensiooniga.

Alkoholi tarvitajatel tuleks võtta: maksamarkerid (hepatic panel), et hinnata maksa funktsiooni; verepilt (complete blood count), et määrrata MCV mis võib olla körgenenud seoses maksa funktsiooni häiretega, tiamiini, foolhappe ja vit B12 defitsiidiga, samuti alkoholi otsest mõju hematopoeesile; roe proov peiteverele mis peegeldab gastriti, peptilist haavandtõbe (peptic ulcerative disease), söögitoru veenilaiendeid (esophageal varices); hinnata vaimset seisundit ja kognitiivset funktsiooni.

### **SIGN 2003**

Annex 2 Toob listina ära, mis kaasuvad seisundid võivad alkoholi tarvitamise häirega pt tekkida  
**(NB! Ravijuhend ei viita mis allikate põhjal loetelu koostati)**

Mitmed pöördumised EMO-sse tõsiste traumade või peavigastustega

düspepsia, gastrit, hematemees (veriokse)

kõhulahtisus ja imendumishäired

äge ja krooniline pankreatiit

maksa häired – häirunud maksanäitajad, hepatiit, rasvmaks, maksatsirroos

kardiaalsed arütmiad

hüpertensioon ja insult

kardiomüopaatia

perifeerne neuropaatia, väikeaju ataksia

impotensus ja probleemid libiidoga

võõrutuse krambid (withdrawal seizures) ja krambihood (fits), mis algavad keskeas

kukkumised ja teadvuse kaotus (collapses) vanuritel

[Type text]

muutused vereanalüüsides nagu langenud trombotsüütide tase ja leukotsüütide tase (neutrofiilid)  
akne, rosaatsia, ekseem, psoriaas, mitmed verevalumid  
suu-, neelu-, kõri-, söögitoru-, rinna- ja köörsoole vähk  
äge ja krooniline müopaatia  
seletamatu viljatus  
podagra

**Tabel 1. AUSTRALIA 2009**

|                  |   |
|------------------|---|
| Gastrointestinal | Liver disease, including alcohol-related fatty liver, alcoholic hepatitis, alcohol-related cirrhosis and multiple complications of cirrhosis and portal hypertension<br><br>Liver cell cancer – hepatocellular carcinoma<br><br>Acute and chronic pancreatitis<br><br>Parotid enlargement<br><br>Gastro-oesophageal reflux<br><br>Peptic ulcer, gastritis, duodenitis<br><br>Oesophageal rupture from violent vomiting bouts<br><br>Small bowel damage leading to malabsorption<br><br>Altered bowel habit with diarrhoea predominating |
| Cardiovascular   | Hypertension<br><br>High output cardiac failure<br><br>Cardiomyopathy<br>Acute rhythm disturbances in alcohol intoxication<br><br>Coronary artery disease   |
| Neurological     | Cortical atrophy<br><br>Cerebellar damage (midline structures)  |

|                 |   |
|-----------------|---|
|                 | <p>maximally affected)</p> <p>Peripheral neuropathy</p> <p>Autonomic neuropathy</p> <p>Wernicke's encephalopathy</p> <p>Wernicke–Korsakoff syndrome</p> <p>Central pontine myelinolysis</p> <p>Marchiafava–Bignami syndrome</p> <p>Myopathy</p> <p>Cerebrovascular accidents</p> <p>Withdrawal delirium and neuronal damage</p> |
| Musculoskeletal | <p>Rhabdomyolysis</p> <p>Compartment syndromes</p> <p>Gout</p> <p>Osteopaenia</p> <p>Osteonecrosis</p>  |
| Haematological  | <p>Thrombocytopaenia from bone marrow suppression</p> <p>Pancytopenia from hypersplenism Haemolytic anaemia with advanced liver disease – spur cell anaemia</p> <p>Macrocytic anaemia</p> <p>Folate and B12 deficiency anaemias</p> <p>Coagulopathies from liver disease</p>  |
| Immunological   | <p>Impaired B and T cell function mediated by alcohol toxicity</p> <p>Autoimmune phenomena triggered by acetaldehyde adducts acting as immunogenic targets</p> <p>IgA nephropathy</p>   |
| Respiratory     | <p>Increased predisposition to respiratory infection</p> <p>TB as a common infection</p> <p>Aspiration pneumonia</p> <p>Sleep apnoea</p>  |

[Type text]

|                        |   |
|------------------------|---|
| Endocrine              | <p>Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH)</p> <p>Altered thyroid function</p> <p>Altered oestrogen metabolism associated with liver damage</p> <p>Masculinisation in women</p> <p>Pseudo Cushing's disease</p> <p>Altered calcium and bone metabolism</p> <p>Hypoglycaemia</p> <p>Aggravation of diabetes mellitus</p> <p>Ketoacidosis</p> <p>Hypertriglyceridaemia</p> <p>Testicular atrophy</p> <p>Hypoparathyroidism</p> |
| Renal                  | IgA nephropathy   |
| Infectious diseases    | <p>Hepatitis C virus</p> <p>Pneumonia</p> <p>Tuberculosis</p> <p>Sexually transmitted diseases</p>  |
| Nutritional disorders  | <p>Vitamin and mineral deficiencies; B1, B6, riboflavin, niacin, calcium, phosphate, zinc, magnesium.</p> <p>Protein calorie malnutrition</p>   |
| Alcohol and malignancy | <p>The risk of developing certain malignancies increases from base risk levels with any alcohol consumption. These include breast, oropharyngeal and oesophageal cancers. Other malignancies such as colon, pancreatic, hepatic and ovarian are more prevalent in those drinking more than 40 gm per day.</p>   |

**Tabel 2. SOOME 2010 (NB! Ravijuhend ei viita mis allikate põhjal tabel koostati)**

|                   |   |
|-------------------|---|
| Alcohol poisoning | Nearly 600 people per year die of alcohol |
|-------------------|---|

|  |   |
|--|---|
|  | poisoning   |
| Obesity  | Two glasses of beer per day will produce 1.5–2 kg more weight per month   |
| Metabolic effects                              | Hypoglycaemia (in connection with fasting), hypertriglyceridaemia, elevated uric acid levels and gout   |
| Pancreatitis                                   | 60–80% of cases are due to alcohol  |
| Alcoholic liver disease                        | The primary group of liver diseases in Finland (about 1000 deaths per year)   |
| Malignant diseases                             | The risk of digestive tract cancers increases in direct proportion to alcohol consumption, and smoking further increases the risk<br>Heavy alcohol consumption significantly increases the risk of breast cancer  |
| Diarrhoea                                      | A common symptom in problem drinkers  |
| Alcoholic epilepsy                             | In alcohol-dependent people, the risk of epilepsy is ten times that in the normal population  |
| Brain injuries                                 | Three times more common in alcohol-dependent people than in the average population  |
| Cerebral haemorrhage                           | Risk twice that in the rest of the population   |
| Dementia                                       | Every other alcohol-dependent person has some degree of mild dementia<br>The risk of Wernicke's syndrome is 50 times higher in alcohol-dependent people (thiamine deficiency)   |
| Cerebellar atrophy (ataxia) and polyneuropathy | Common in alcohol-dependent people  |
| Hormonal disturbances                          | Impotence, testicular atrophy, infertility and gynaecomastia are common findings in alcohol-dependent people<br>Excessive alcohol consumption makes men more feminine and women more masculine  |
| Sleep disorders                                | In 60% of cases, alcohol dependence is associated with some kind of sleep disorder:<br>short sleep duration<br>impaired quality of sleep<br>broken sleep in the morning<br>sleep apnoea aggravated by alcohol consumption<br>increased nocturnal leg movements; if more than two drinks are taken per day, the incidence is twofold in women and threefold in men |
| Skin problems                                  | Erythema, teleangiectasia and flushing<br>Eczemas are more common   |
| Cardiomyopathy                                 | 100-fold risk<br>Prevalence in alcohol-dependent people 1–3%  |

[Type text]

|                     |   |
|---------------------|---|
| Atrial fibrillation | 2–4 drinks daily increase tachyarrhythmias<br>3–5 times more common in abusers<br>May also be triggered by heavy one-time use |
| Hypertension        | 1.6–4 times more common in abusers<br>Abuse explains 5–10% of hypertension in men in western countries                        |

**Tabel 3. Maksahaiguste diagnoosimine (kliinilinise diagnoosi täpsus)**

| Uuring                                     | Põhjendus   | Diagoos enne biopsiat            | Lõplik diagnoos   | Patsientide rühm  | Võrdlus (Biopsia vs ...)   | Kokkuvõte   |
|--|---|----------------------------------|---|---|--|---|
| <b><i>Alcoholic liver disease</i></b>      |   |                                  |   |   |  |   |
| ELPHICK 2007<br><b>Level 1b++</b><br>N=110 | Reported on the histological features suggestive of ALD in patients with presumed decompensated ALD | 110/110 (100%) decompensated ALD | 104/110 (95%) decompensated ALD<br>78/110 (71%) had cirrhosis | Patients with presumed decompensated ALD defined as Child's Grade B or C, consumption of at least 60 units of alcohol per week (men) or 40 units/week (females) for at least 5 yrs prior to the episode of decompensation, no other liver disease on extensive noninvasive workup | Histological features of ALD: fatty infiltration, a neutrophil infiltrate, ballooning hepatocyte degeneration, and Mallory's hyaline | In a review of 'heavy' drinkers with decompensated liver disease with a presumed diagnosis of ALD (based on alcohol history and extensive non-invasive workup), a total of 104 of the 110 (95%) patients had at least one of the histological features suggestive of ALD: fat, Mallory's hyalin, neutrophilic infiltrate, and hepatocyte ballooning. These features were more prevalent in tissue obtained within a month after presentation with decompensation than in that obtained before decompensation or more than one month after. In patients with presumed decompensated ALD, other liver diseases are uncommon |

[Type text]

|  |   |   |  |   |   |   |
|--|---|---|--|---|---|---|
| VAN NESS<br>1989<br><b>Level 1b+</b><br>N=90 | Reported on the diagnostic accuracy of diagnosis made before biopsy on the basis of non-invasive work-up (history, physical examination, laboratory values and imaging) and a final diagnosis made after biopsy for alcoholic liver disease | 26/90 (29%)<br>ALD:<br>alcoholic steatosis<br>2/26 (8%),<br>12/26 (46%)<br>mild alcoholic liver disease,<br>2/26 (8%)<br>moderate alcoholic liver disease,<br>10/26 (38%)<br>alcoholic cirrhosis<br>19/90 fatty liver, 25/90 chronic necroinflammatory disease,<br>20/90 Misc | 23/90 (26%)<br>alcoholic liver disease: 7/23<br>alcoholic cirrhosis, 5/23<br>alcoholic hepatitis with fibrosis, 4/23<br>alcoholic hepatitis without fibrosis,<br>alcoholic foamy degeneration 2/23, alcoholic siderosis 1/23 | Patients with elevated liver associated enzymes. Patients with previously undiagnosed liver disease were included if at least one liver-associated enzyme (aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (AP), alanine aminotransferase (ALT), gamma glutamyl transpeptidase (GGT)) was elevated to 1.5 times the upper limit of normal for 3 months or more | Pre-biopsy (clinical diagnosis The complete blood count, platelet count, prothrombin time and partial thromboplastine time were measured within 3 days before the biopsy) | The diagnosis of patients with chronically elevated liver enzymes (N=90) on the basis of history, physical examination, laboratory findings and imaging studies was compared with that based on histology |
|  |   |   |  |   |   |   |

|             | Alcohol (N=23)       | Fatty liver (N=27) | Chronic necroinflammatory disease (N=26) | Misc (N=24)    |
|-------------|----------------------|--------------------|--|----------------|
| PPV         | 88 (95%CI 75 to 100) | 56 (37 to 75)      | 81 (66 to 96)                            | 65 (46 to 84)  |
| NPV         | 97 (90 to 100)       | 90 (79 to 100)     | 92 (82 to 100)                           | 87 (75 to 100) |
| Sensitivity | 91 (79 to 100)       | 59 (40 to 78)      | 81 (66 to 96)                            | 63 (44 to 82)  |
| Specificity | 96 (88 to 100)       | 89 (77 to 100)     | 92 (82 to 100)                           | 91 (80 to 100) |

[Type text]

|   |  |   |  |  |   |  |
|---|--|---|--|--|---|--|
| TALLEY 1988<br><b>Level 1b+</b><br>N=108    | Clinical diagnosis recorded before biopsy was compared with the histological diagnosis of an experienced histopathologist. | 35/108 (32%) ALD<br>73/108 (78%) non-ALD  | 25/108 (23%) alcoholic liver disease: 25/35 (71%) with a prebiopsy diagnosis had a final diagnosis of ALD: cirrhosis 14/25 (56%), cirrhosis and alcoholic hepatitis 1/25 (4%), alcoholic hepatitis 6/25 (24%), 1/25 (4%) fibrosis and lipogranulomas | patients who underwent liver biopsy regardless of their alcohol intake. All patients had prebiopsy diagnosis of hepatic disease and undergoing biopsy for the first time. Of these, 35/108 (32%) had a prebiopsy diagnosis of ALD and 73/108 (68%) non-ALD | Clinical diagnosis Included: Bilirubin, alanine aminotransferase (ALT), aspirate aminotransferase (AST), gamma glutamyltransferase (GGT), serum alkaline phosphatase, albumin | The study (N=108) reported on the diagnostic value of liver biopsy in alcoholic liver disease. A pre-biopsy clinical diagnosis of alcoholic liver disease (n=35) was confirmed by biopsy in all but one case. The specificity and sensitivity of a pre-biopsy diagnosis of alcoholic liver disease was 98% and 79%                           |
| <b><i>Alcoholic hepatitis/cirrhosis</i></b> |  |   |  |  |   |  |
| KRYGER 1983<br><b>Level 1b++</b><br>N=357   | Patients who had undergone liver biopsy. Clinicians reviewed the case histories without knowledge of the biopsy results.   | 200/357 (56%) had a history of alcoholism | 172/357 (48%) alcohol-induced changes: 80/357 (22%) alcoholic cirrhosis, 84/357 (26%) steatosis, 8/357 (2%) alcoholic hepatitis without cirrhosis  | Patients who had undergone liver biopsy  | Anamnestic, clinical and biochemical findings   | The study asked four clinicians differing with respect to professional experience to make a diagnosis based on case history and blind of the biopsy results. They were also asked to rate the certainty of their diagnosis. The results for the diagnostic accuracy (number of patients, total N=200) of clinical compared with histological |

|   |  |   |   |   |   |
|---|--|---|---|---|---|
|   |  |   |   |   | diagnosis for alcoholic cirrhosis versus no alcoholic cirrhosis are :<br><br>The sensitivity of the clinical diagnosis was 81% (95%CI 73 to 99%)<br>The specificity of the clinical diagnosis was 89% (95%CI 84 to 95%)<br>The positive predictive value was 83% (95%CI 75 to 92%)<br>The negative predictive value was 88% (95%CI 82 to 94%) |
| THABUT 2006<br><b>Level 1b++</b><br>N=225 | Diagnostic accuracy of a panel of biomarkers (AshTest) for the diagnosis of alcoholic hepatitis in patients with alcoholic liver disease. The results were compared with those obtained from using Maddrey discriminant function $\geq 32$ and the AST:ALT ratio | <p><b>Diagnosis based on biopsy</b></p> <p><b>Cirrhosis:</b><br/>Training group 57/70 (81%)<br/>Validation group 1: 56/62 (90%)<br/>Validation group 2: 23/93 (25%)</p> <p><b>Alcoholic hepatitis features:</b></p> <p><b>Necrosis and polynuclear neutrophils:</b><br/>Training group 42/70 (60%)<br/>Validation group 1 12/62 (19%)<br/>Validation group 2 22/93 (24%)</p> <p><b>At least one hepatitis feature:</b><br/>Training group 61/70 (87%)<br/>Validation group 1 32/62 (52%)<br/>Validation group 2 65/93 (70%)</p> | Patients with an alcohol intake $>50$ g/d with available serum and liver biopsy | AshTest:<br>AST, total bilirubin, GGT, macroglobulin, Apo A1, haptoglobin | The study (N=225) aimed to identify a panel of biomarkers (AshTest) for the diagnosis of alcoholic steato-hepatitis (ASH), in patients with chronic alcoholic liver disease. At a 0.50 cut-off, the sensitivity of AshTest was 0.80 and the specificity was 0.84%.  |

[Type text]

|  |   |  |  |  |  |   |
|--|---|--|--|--|--|---|
| VANBIERVLIET<br>2006<br><b>Level 1b++</b><br>N=104 | Reported on the diagnostic accuracy of CRP for alcoholic hepatitis in heavy drinkers  | 55/101 (55%) mild fibrosis,<br>46/101 (45%) significant liver fibrosis | 20/104 (19.8%) cirrhosis<br>29/104 (30%) acute alcoholic hepatitis | Patients admitted to a liver unit for detoxification and evaluation  | C-Reactive Protein (CRP)   | The diagnostic accuracy of C-reactive protein (CRP) was reported for alcoholic hepatitis in heavy drinkers (N=101). 29/101 (30%) patients were diagnosed with alcoholic hepatitis on biopsy. Using optimized cut-off values (CRP > 19 mg/L) to discriminate between patients with alcoholic hepatitis and those without these histological lesions, the sensitivity, specificity, positive, negative predictive value and diagnostic accuracy were 41%, 99%, 92%, 81% and 82%, respectively |
| GOLDBERG<br>1986<br><b>Level 1b+</b><br>N=89       | Patients with clinically mild biopsy-proven alcoholic hepatitis were followed-up for $\geq$ 30 months. The diagnostic accuracy of laboratory tests for cirrhosis was reported | 89/89 (100%) mild biopsy-proven alcoholic hepatitis                    | 34/89 (38%) cirrhosis  | Patients with biopsy-proven alcoholic hepatitis and 'seemingly' mild (bilirubin $\leq$ 5 mg/dl) liver disease. An alcoholic was defined as a history of consuming more than 80 g/day of ethanol during the | The step-wise logistic discriminant analysis identified IgA, prothrombin time and SGOT/SGPT ratio (in order of importance) as the best predictors of cirrhosis<br>Final model of | The study (N=89) reported on patients with clinically mild biopsy-proven alcoholic hepatitis for a follow-up period of at least 30 months. Although clinical and laboratory abnormalities were minimal, cirrhosis was present in 38%. A decision rule based on the best predictors of cirrhosis (immunoglobulin A (IgA),  |

[Type text]

|  |  |  |  |   |   |   |
|--|--|--|--|---|---|---|
|  |  |  |  | preceding year. Any alcoholic with a history of recent drug abuse or the presence of HBsAg was excluded | discriminate function (DF) was derived to predict the probability of being cirrhotic, where $DF = 0.606 (SGOT/SGPT) + 9.43 (\text{IgA})$ , with IgA expressed as g/dl                 | prothrombin time and serum glutamic-oxaloacetic transaminase (SGOT)/serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT) was derived to predict the probability of being cirrhotic. The sensitivity was 72% and specificity 88% |
| KITADAI 1985<br><b>Level 1b+</b><br>N=67 | Diagnostic accuracy of age, total alcohol intake, hepatomegaly and 12 liver function tests for biopsy-proven alcoholic liver cirrhosis and hepatitis | Diagnosis based on biopsy: 37/67 (55%) alcoholic liver cirrhosis, 14/67 (24%) alcoholic hepatitis, 7/67 (9%) | Patients classified at habitual drinkers with liver injury; all presented history of daily alcohol consumption of more than 90 ml ethanol equivalents per day for over 5 yrs | Age, total alcohol intake, hepatomegaly and 12 liver function tests                                     | The study selected patients with histologically classified alcoholic liver cirrhosis or alcoholic hepatitis and reclassified them using a likelihood method using 15 or 5 parameters. |   |

| Group                             | Correct diagnosis rate of 1 <sup>st</sup> likelihood diagnosis |             | Correct diagnosis rate of 1 <sup>st</sup> or 2 <sup>nd</sup> likelihood diagnosis |             |
|-----------------------------------|--|-------------|---|-------------|
|                                   | 15 variables   | 5 variables | 15 variables  | 5 variables |
| Alcoholic liver cirrhosis<br>N=37 | 27.5 cases (74%)   | 30.5 (82)   | 34 (92%)  | 34 (92)     |
| Alcoholic hepatitis N=14          | 10.5 (75%)   | 7 (50)      | 13 (93)   | 11 (79)     |

|  |   |   |   |   |   |   |
|--|---|---|---|---|---|---|
| IRELAND 1991<br><b>Level 2+</b><br>N=117 | Review of patients with suspected alcoholic liver disease who had undergone biopsy. Patients were grouped into those with raised GGT, raised GGT, increased AST activity with or without raised GGT or widespread abnormal liver function tests | Raised GGT<br>17/117 (15%)<br>Raised AST and GGT<br>34/117 (29%)<br>Widespread abnormal results<br>66/117 (56%) | 17 /117 (14.5%) cirrhosis<br>18/117 (15%) hepatitis | Patients with suspected alcoholic liver disease | Raised GGT<br>Raised AST and GGT<br>Widespread abnormal results | <p>The study (N=117) reported on whether raised gamma glutamyltranspeptidase (GGT) alone was a sufficient indication for performing liver biopsy. Patients with suspected alcoholic liver disease who had a liver biopsy were categorised into three groups, namely raised GGT only (17/117, 15%), increased aspartate aminotransferase (AST) with or without raised GGT (34/117, 29%) or widespread abnormal liver function test (66/117, 56%).</p> <p>The following results were reported:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0/17 raised GGT has biopsy diagnosis of hepatitis or cirrhosis</li> <li>• 5/34 (15%) with raised GGT and AST had hepatitis</li> <li>• 3/34 (9%) had cirrhosis</li> <li>• 13/66 (20%) with widespread</li> </ul> |
|--|---|---|---|---|---|---|

[Type text]

|  |  |  |  |  |  |   |
|--|--|--|--|--|--|---|
|  |  |  |  |  |  | abnormalities had hepatitis<br>• 14/66 (21%) had cirrhosis. <sup>83</sup> |
|  |  |  |  |  |  |   |

**Tabel 4. Pankreatiidi diagnoosimine (CT vs ultraheli)**

| Bibliographic reference                           | No. of patients                   | Prevalence  | Patient characteristics   | Type of test  | Reference standard  |
|---|-----------------------------------|---|---|---|---|
| SWOBODNIK 1983<br>Prospective<br><b>Level 1b+</b> | N=75<br>N=70 included in analysis | 27/75 (36%) chronic pancreatitis  | Patients referred for endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) with suspected pancreatitis<br>Male:female 42:33, mean age 49 yrs | Ultrasound<br>CT  | 73% laboratory data, functional tests and morphological imaging and 6 month to 1 year follow-up<br>27% final diagnosis confirmed by laparotomy or autopsy |
| ROSCH 2000<br>Retrospective<br><b>Level 1b+</b>   | N=184                             | 53/184 (29%) Chronic pancreatitis without focal inflammatory mass; 18/184 (10%) Chronic pancreatitis with inflammatory mass<br>77/184 pancreatic malignancy (42%) | Inpatients referred for suspected pancreatitis<br>Male:female 111:73, mean age 56 yrs   | Clinical assessment (laboratory findings plus ultrasound)<br>CT | Surgery, histology and cytology plus information from one year follow-up  |
| BUSCAIL 1995<br>Prospective<br><b>Level 1b+</b>   | N=81                              | 44/81 (54%) diagnosed with chronic pancreatitis   | Patients referred for suspected pancreatitis<br>Chronic pancreatitis  | Ultrasound<br>CT  | Diagnosis based on clinical, biochemical and CT, abdominal  |

[Type text]

|  |  |  |   |  |   |
|--|--|--|---|--|---|
|  |  |  | With calcifications:<br>male:female 22:2, mean age 48 years, clinical symptoms: abdominal pain and/or weight loss 22/24<br>Alcohol aetiology 24/24<br>Without calcifications:<br>With calcifications:<br>male:female 17:3, mean age 47 years, clinical symptoms: abdominal pain and/or weight loss 16/20, pain and jaundice 2/20, alcohol aetiology 20/20 |  | ultrasound, endoscopic ultrasonography and ERCP |
|--|--|--|---|--|---|

| CT  |             |             |     |     | Ultrasound   |             |      |     |  |
|---|-------------|-------------|-----|-----|--|-------------|------|-----|--|
|   | Specificity | Sensitivity | PPV | NPV | Specificity  | Sensitivity | PPV  | NPV |  |
| BUSCAIL 1995<br>Chronic pancreatitis (patients with and without calcifications) | 75%         | 95%         | 95% | 86% | 58%  | 75%         | 67%  | 66% |  |
| ROSCHE 2000<br>Pancreatic disease versus normal pancreas                        | 91%         | 78%         | 97% | 51% | 94% (Clinical assessment - laboratory values and ultrasound results) | 35%         | 96%  | 27% |  |
| SWOBODNIK   | 98%         | 74%         | 95% | 85% | 100%   | 52%         | 100% | 77% |  |

[Type text]

|                         |  |  |  |  |  |  |  |  |
|-------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|
| 1983                    |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Chronic<br>pancreatitis |  |  |  |  |  |  |  |  |

**VIITED**

**BAP 2012**

Day E, Bentham P, Callaghan R, et al. Thiamine for Wernicke-Korsakoff Syndrome in people at risk from alcohol abuse. 2004; Cochrane Database Syst Rev 1: CD004033.

Luykx HJ, Dorresteijn LD, Haffmans PM, et al. Rivastigmine in Wernicke-Korsakoff's syndrome: five patients with rivastigmine showed no more improvement than five patients without rivastigmine. *Alcohol Alcohol* 2008;43:70–72.

Kopelman MD, Thomson AD, Guerrini I, et al. The Korsakoff syndrome: clinical aspects, psychology and treatment. *Alcohol Alcohol* 2009;44:148–154.

Sechi G & Serra A Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2007;6:442–455.

Caine D, Halliday GM, Kril JJ, et al. Operational criteria for the classification of chronic alcoholics: identification of Wernicke's encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62: 51–60.

**NICE 2011**

Xin X, He J, Frontini MG, et al. Effects of alcohol reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2011; 38:1112–17.

Thomson AD & Marshall EJ. The treatment of patients at risk of developing Wernicke's encephalopathy in the community. *Alcohol and Alcoholism* 2006; 41:159–167.

Monteforte R, Estruch Valls-Solé J, Nicoljs J, et al., Autonomic and peripheral neuropathies in patients with chronic alcoholism: a dose-related toxic effect of alcohol. *Archives of Neurology* 1995;52:45–51.

**NICE 2010a – liver diseases**

Elphick DA, Dube AK, McFarlane E et al. Spectrum of liver histology in presumed decompensated alcoholic liver disease. *American Journal of Gastroenterology*. 2007; 102(4):780-788.

Thabut D, Naveau S, Charlotte F et al. The diagnostic value of biomarkers (AshTest) for the prediction of alcoholic steato-hepatitis in patients with chronic alcoholic liver disease. *Journal of Hepatology*. 2006; 44(6):1175-1185.

van Ness M, Diehl AM. Is liver biopsy useful in the evaluation of patients with chronically elevated liver enzymes? *Annals of Internal Medicine*. 1989; 111(6):473-478.

Vanbiervliet G, Le Breton F, Rosenthal-Allieri MA et al. Serum C-reactive protein: A non-invasive marker of alcoholic hepatitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2006; 41(12):1473-1479

[Type text]

Kryger P, Schlichting P, Dietrichson O et al. The accuracy of the clinical diagnosis in acute hepatitis and alcoholic liver disease. Clinical versus morphological diagnosis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1983; 18(5):691-696.

Talley NJ, Roth A, Woods J et al. Diagnostic value of liver biopsy in alcoholic liver disease. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 1988; 10(6):647-650.

Goldberg S, Mendenhall C, Anderson S. VA cooperative study on alcoholic hepatitis. IV. The significance of clinically mild alcoholic hepatitis - Describing the population with minimal hyperbilirubinemia. *American Journal of Gastroenterology*. 1986; 81(11):1029-1034.

Ireland A, Hartley L, Ryley N et al. Raised gamma-glutamyltransferase activity and the need for liver biopsy. *British Medical Journal*. 1991; 302(6773):388-389.

Kitadai M, Itoshima T, Hattori S et al. Comparative diagnosis of alcoholic liver diseases by multivariate and histological analysis. *Acta Medica Okayama*. 1985; 39(1):11-18.

#### **NICE 2010a – pancreatitis**

Swobodnik W, Meyer W, Brecht K. Ultrasound, computed tomography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the morphologic diagnosis of pancreatic disease. *Klinische Wochenschrift*. 1983; 61(6):291-296.

Rosch T, Schusdziarra V, Born P et al. Modern imaging methods versus clinical assessment in the evaluation of hospital in-patients with suspected pancreatic disease. *American Journal of Gastroenterology*. 2000; 95(9):2261-2270.

Buscail L, Escourrou J, Moreau J et al. Endoscopic ultrasonography in chronic pancreatitis: a comparative prospective study with conventional ultrasonography, computed tomography, and ERCP. *Pancreas*. 1995; 10(3):251-257.

#### **AUSTRALIA 2009**

Adrian, M & SJ Barry, Physical and mental health problems associated with the use of alcohol and drugs. *Subst Use Misuse* 2003;38: 1575-1614.

Cargiulo, T Understanding the health impact of alcohol dependence. *American J Health-Syst Pharmacy*2007; 64: S5-S11.

Corrao, G, Bagnardi V, Zambon A et al. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. *Prevent Med* 2004; 38: 613-619.

DiMartini, A, Dew MA, Javed L et al. Pretransplant psychiatric and medical comorbidity of alcoholic liver disease patients who received liver transplant. *Psychosomatics* 2004; 45: 517-523.

Schminke, U, Luedemann J, Berger K et al. Association between alcohol consumption and subclinical carotid atherosclerosis: the Study of Health in Pomerania. *Stroke* 2005;36:1746-1752.

[Type text]

## **SOOME 2010**

Stibler H. Carbohydrate-deficient transferrin in serum: a new marker of potentially harmful alcohol consumption reviewed. *Clin Chem* 1991;37:2029-37

## **SAMHSA 2009**

Conigliaro, J., Delos Reyes, C., Parran, T. V., Jr., & Schulz, J. E. (2003). Principles of screening and early intervention. In A. W. Graham, T. K. Schultz, M. F. Mayo-Smith, R. K. Ries, & B. B. Wilford (Eds.), *Principles of addiction medicine* (3rd ed., pp. 325–335). Chevy Chase, MD: American Society of Addiction Medicine.

## **NSW 2008**

Hulse, G., et al., 'The Injecting Drug User', in *Management of Alcohol and Drug Problems*, G. Hulse, J. White, and G. Cape, Editors. 2002, Oxford University Press: Melbourne

## **APA 2006**

Hazelton LD, Sterns GL, Chisholm T: Decision-making capacity and alcohol abuse: clinical and ethical considerations in personal care choices. *Gen Hosp Psychiatry* 2003; 25:130–135.

Hanck C, Whitcomb DC: Alcoholic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2004; 33:751–765.

Teyssen S, Singer MV: Alcohol-related diseases of the oesophagus and stomach. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17:557–573.

Lieber CS: Hepatic and other medical disorders of alcoholism: from pathogenesis to treatment. *J Stud Alcohol* 1998; 59:9–25.

Cho E, Smith-Warner SA, Ritz J, van den Brandt PA, Colditz GA, Folsom AR, Freudenheim JL, Giovannucci E, Goldbohm RA, Graham S, Holmberg L, Kim DH, Malila N, Miller AB, Pietinen P, Rohan TE, Sellers TA, Speizer FE, Willett WC, Wolk A, Hunter DJ: Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies. *Ann Intern Med* 2004; 140:603–613.

Riedel F, Goessler U, Hormann K: Alcohol-related diseases of the mouth and throat. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17:543–555

Spies CD, Sander M, Stangl K, Fernandez-Sola J, Preedy VR, Rubin E, Andreasson S, Hanna EZ, Kox WJ: Effects of alcohol on the heart. *Curr Opin Crit Care* 2001; 7:337–343.

Van Thiel DH, Gavaler JS: Endocrine effects of chronic alcohol abuse: hypothalamicpituitary- gonadal axis, in *Alcohol and the Brain: Chronic Effects*. Edited by Tarter RE, Van Thiel DH. New York, Plenum, 1985, pp 69–79.

Mendelson JH, Babor TF, Mello NK, Pratt H: Alcoholism and prevalence of medical and psychiatric disorders. *J Stud Alcohol* 1986; 47:361–366.

[Type text]

Korsten MA, Lieber CS: Medical complications of alcoholism, in The Diagnosis and Treatment of Alcoholism. Edited by Mendelson JH, Mello NK. New York, McGraw-Hill, 1985, pp 21–64.

Hermann D, Heinz A, Mann K: Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in alcoholism. *Addiction* 2002; 97:1369–1381.

Sacanella E, Fernandez-Sola J, Cofan M, Nicolas JM, Estruch R, Antunez E, Urbano- Marquez A: Chronic alcoholic myopathy: diagnostic clues and relationship with other ethanol-related diseases. *QJM* 1995; 88:811–817.

Urbano-Marquez A, Estruch R, Fernandez-Sola J, Nicolas JM, Pare JC, Rubin E: The greater risk of alcoholic cardiomyopathy and myopathy in women compared with men. *JAMA* 1995; 274:149–154.

Bates ME, Bowden SC, Barry D: Neurocognitive impairment associated with alcohol use disorders: implications for treatment. *Exp Clin Psychopharmacol* 2002; 10:193–212.

Parsons OA: Neurocognitive deficits in alcoholics and social drinkers: a continuum? *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22:954–961.

Moselhy HF, Georgiou G, Kahn A: Frontal lobe changes in alcoholism: a review of the literature. *Alcohol Alcohol* 2001; 36:357–368.

Gorenstein EE: Cognitive-perceptual deficit in an alcoholism spectrum disorder. *J Stud Alcohol* 1987; 48:310–318.

Rindi G: Alcohol and thiamine of the brain. *Alcohol Alcohol* 1989; 24:493–495.

Turner S, Daniels L, Greer S: Wernicke's encephalopathy in an 18-year-old woman. *Br J Psychiatry* 1989; 154:261–262.

Naidoo DP, Bramdev A, Cooper K: Wernicke's encephalopathy and alcohol-related disease. *Postgrad Med J* 1991; 67:978–981.

McNamara ME, Campbell JJ, Recupero PR: Wernicke-Korsakoff syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1991; 3:232.

Ciraulo DA, Shader RI: Clinical Manual of Chemical Dependence. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1991