

Thiaminesubstitutie bij alcoholmisbruikers

Adviezen voor een rationeel beleid

door F.A.M. Klijn en E. van Rooijen

Samenvatting

Een literatuuroverzicht wordt gepresenteerd betreffende de relatie tussen alcoholmisbruik, thiaminedeficiëntie en de acute thiaminedeficiëntiesyndromen. Een daaruit volgend thiaminesubstitutiebeleid bij ziekenhuisopname van alcoholmisbruikers wordt tot een protocol verwerkt.

Door een steekproef, middels telefonische interviews van diverse specialisten, wordt de dagelijkse gang van zaken in de Nederlandse ziekenhuizen ten aanzien van klinische thiaminesubstitutie bij alcoholmisbruikers vastgesteld.

Geconcludeerd wordt dat, uitgaande van de literatuur, de kwaliteit van medisch handelen rond de preventie van thiaminedeficiëntiesyndromen verbetering behoeft. Het beschreven protocol kan daarbij wellicht behulpzaam zijn.

Inleiding

In de hedendaagse geneeskunde behoren consensusbijeenkomsten tot de orde van de dag. Doel van deze bijeenkomsten is door bundeling van kennis te komen tot rationele en uniforme richtlijnen betreffende diagnostiek en therapie van verschillende ziektebeelden. Deze uniforme richtlijnen vinden veelal hun beslag in een protocol.

Ten aanzien van de noodzaak tot, en wijze van, vitamine- en vooral thiaminesubstitutie bij alcoholmisbruikers die in het ziekenhuis worden opgenomen, is de uniformiteit tot op heden ver te zoeken. Opvattingen lopen uiteen van 'substitutie is zinloos, het is toch water naar de zee dragen' tot 'iedere alcoholist heeft een thiaminegebrek en wordt bij opname derhalve in de thiamine gesopt'.

Geïntrigeerd door deze diversiteit namen wij de literatuur door betreffende het onderwerp. Wij geven daarvan in dit artikel een overzicht, dat de basis vormt van het gepresenteerde substitutieprotocol.

Om de behoefte aan een dergelijk protocol te peilen, inventariseerden wij de praktijk in Nederland anno 1988. De resultaten van deze inventarisatie zullen kort worden weergegeven.

Literatuurgegevens

Algemeen – Alcoholmisbruik is in de westerse wereld de voornaamste factor bij het ontstaan van tekorten aan vitamine A, vitamines uit de B-groep, vitamine C en foliumzuur.

In de literatuur krijgt het tekort aan vitamine B₁, ofwel thiamine, in relatie tot alcoholmisbruik stevast de meeste aandacht. Dit is enerzijds verklaarbaar uit het feit dat thiaminetekort bij alcoholmisbruikers vaak de meest uitgesproken deficiëntie is, omdat voor het ontstaan ervan niet alleen gebrekkige voedselinname verantwoordelijk is. Anderzijds zijn de gevolgen van een inadequaat behandelde thiaminedeficiëntie groot, zowel voor de patiënt zelf als voor de kosten van en behoefte aan gezondheidszorg. Vooral de acute thiaminedeficiëntiesyndromen, te weten de ziekte van Wernicke en de acute cardiovasculaire collaps bij cardiale beriberi, zijn voor dit laatste verantwoordelijk. De ziekte van Wernicke, een acute en in principe reversible neurologische aandoening, gekenmerkt door verwardheid, ataxie, oogspierparesen en nystagmus, verloopt bij inadequate behandeling lethaal, of gaat over in het syndroom van Korsakoff, een veelal irreversibel amnestisch syndroom, leidend tot ernstige invaliditeit, die veelal noodzaakt tot blijvende institutionalisering van de patiënt (Ebels 1972; Lishman 1978; Reilly 1979; Hemmingsen, Kramp en Rafaelsen 1983). De acute cardiovasculaire collaps ('Sjosjin') bij cardiale beriberi verloopt bij adequate behandeling altijd lethaal (Ebels 1972; Majoor 1978; Reilly 1979; Majoor en Hillen 1982; Strack van Schijndel en Bronsveld 1986).

Hoewel thiaminegebrek nog met verschillende andere somatische aandoeningen in verband wordt gebracht, vormt preventie van de irreversibele en ernstige gevolgen van genoemde acute deficiëntiesyndromen de voornaamste ratio achter de wijdgepropageerde vitamine B-substitutie bij alcoholmisbruikers.

(Patho)fysiologie van de thiaminehuishouding – Thiamineresorptie vanuit de dagelijkse voeding is aangewezen op een actief, Na-K-ATP-ase-afhankelijk mechanisme. Bij hoge thiamineconcentraties, zoals alleen voorkomt bij geconcentreerde inname in tabletvorm, kan resorptie ook plaatsvinden via passieve diffusie (Bonjour 1980). Een subklinisch thiaminegebrek ontstaat al na een paar dagen van thiamineonthouding (Rossouw, Labadarios, Krasner, Davis en Williams 1978). Alcoholmisbruikers eten vaak slecht, wat ten dele hun thiaminegebrek verklaart.

Belangrijker echter, want misleider, is het feit dat alcoholmisbruik de thiamineresorptie belemmert (Bueno en Mezey 1976; Bonjour 1980; Meyer, Neundörfer, Rethel, Walker en Bayerl 1981; Waldenlind, Borg en Vikander 1981; Brown, Rowe, Ryle, Majumdar, Jones, Thomson en Shaw 1983). Zo vonden Meyer e.a. (1981) ook bij

goedgevoede alcoholmisbruikers vaak een biochemisch aantoonbaar thiaminetekort. De resorptiestoornis is tweecërlei: alcohol in het bloed geeft een *directe* blokkade van de actieve thiamineresorptie, chronisch alcoholmisbruik leidt tot veranderingen in de darmmucosa resulterend in een *chronische* belemmering van de actieve resorptie, onafhankelijk van bloed-alcoholpercentage. Alcoholmisbruik laat de passieve resorptie ongemocid (Bonjour 1980; Waldenlind e.a. 1981). Dosis-effectstudies hebben aangetoond dat bij chronische alcoholmisbruikers pas verbetering optreedt in de biochemische thiaminestatus bij dagelijkse orale toediening van tenminste 30 mg thiamine. Derhalve zijn hoge orale doseringen noodzakelijk om de actieve resorptie te omzeilen, terwijl bij normale proefpersonen een extra dosis van 2 mg thiamine de thiaminestatus reeds doet verbeteren (Rossouw e.a. 1978; Bonjour 1980).

Na resorptie wordt het vrije thiamine grotendeels opgenomen in de lever. Een klein deel wordt uitgescheiden in de urine, welke uitscheiding toeneemt onder invloed van alcohol. Hiermee is de verhoogde excretie medeverantwoordelijk, zij het slechts voor een klein deel, voor het thiaminegebrek van alcoholmisbruikers (Bonjour 1980; Waldenlind e.a. 1981).

In de lever wordt thiamine gefosforyleerd tot zijn biologisch actieve vorm, het thiamine-pyro-fosfaat (TPP). Deze omzetting gaat ook bij ernstige leverfunctiestoornissen, die bij alcoholmisbruikers nogal eens worden aangetroffen, gewoon door (Bueno en Mezey 1976; Rossouw e.a. 1978; Bonjour 1980; Waldenlind e.a. 1981).

Vanuit de lever wordt TPP verspreid door het lichaam, om overal zijn functies te gaan uitoefenen. De hersenen bevatten de grootste concentratie (Ebels 1972; Bonjour 1980).

De klinische gevolgen van thiaminedeficiëntie worden toegeschreven aan een functioneel tekortschieten van TPP, hoewel het precieze mechanisme nog onopgehelderd is (Ebels 1972). Het TPP vervult een essentiële rol in de celstofwisseling en -energievoorziening door zijn functie als coënzym bij ten minste twee belangrijke enzymen in de koolhydraatstofwisseling (Ebels 1972; Bonjour 1980; Hemmingsen e.a. 1983). Ten eerste is dat het enzym Pyruvaatoxidase, katalysator van de omzetting van bij glucolyse vrijgekomen pyruvaat in acetyl-CoA, welke laatste via de citroenzuurcyclus ATP levert. Bij TPP-gebrek ontstaat na glucosebehandeling een pyruvaat- en daarmee lactaatsijting (Bueno en Mezey 1976; Majoor en Hillen 1982; Strack van Schijndel en Bronsveld 1986). Dit effect werd in het verleden gebruikt als maat voor de thiaminestatus. Wegens gevaar op luxatie van de ziekte van Wernicke is deze methode verlaten (Wood, Breen en Penington 1977; Bonjour 1980; Hemmingsen e.a. 1983). Ten tweede fungeert TPP als coënzym van het enzym Transketolase, een essentieel enzym in de pentose-fosfaatcyclus. Bij de tegenwoordige laboratoriumbepa-

lingen ter vaststelling van de thiaminestatus, die internationaal als standaard zijn aanvaard, wordt van deze functie gebruik gemaakt. De thiaminestatus wordt hierbij vastgesteld aan de hand van meting van de uitgangsactiviteit van het enzym Transketolase in erythrocyten van de patiënt (ETK) in combinatie met de stimuleerbaarheid van deze activiteit door toevoeging van TPP *in vitro* (het zgn. TPP-effect). Beide bepalingen zijn noodzakelijk. Een ogenschijnlijk normaal TPP-effect kan namelijk ook optreden bij een gebrek aan apoënzym, zoals dat ontstaat bij langerbestaande thiaminedeficiëntie. Dit weerspiegelt zich in een lage ETK, bij Wernickepatiënten niet zeldzaam. Onder invloed van substitutie normaliseert het TPP-effect binnen enkele dagen. Herstel van ETK daarentegen vergt langer, waarschijnlijk vanwege de noodzakelijke enzyminductie (Wood e.a. 1977; Rossouw e.a. 1978; Bonjour 1980; Meyer e.a. 1981; Waldenlind e.a. 1981; Brown e.a. 1983). Ondanks verbeterde bepalingsmethoden komt de biochemische thiaminestatus niet altijd overeen met het klinisch beeld, en vertonen zelfs Wernickepatiënten wel eens een normale biochemische thiaminestatus (Wood e.a. 1977; Reilly 1979; Bonjour 1980; Waldenlind e.a. 1981). Bovendien bestaan internationaal geen afspraken over normaalwaarden (Bonjour 1980).

Voor de activatie van thiamineafhankelijke enzymen is de aanwezigheid van magnesium noodzakelijk (Hoes 1981). Magnesiumgebrek, gevolg van langdurig (> 2 maanden) deficiënte voeding, wordt bij alcoholmisbruikers nogal eens aangetroffen en kan medeverantwoordelijk zijn voor het optreden van de ziekte van Wernicke (Bueno en Mezey 1976; Nice 1981).

Vanwege genoemde functies stijgt de TPP-behoefte bij toename van de stofwisseling, en is zij het grootst bij het gebruik van koolhydraten als energiebron (Bueno en Mezey 1976; Bonjour 1980; Nice 1981; Waldenlind e.a. 1981; Hemmingsen e.a. 1983; Strack van Schijndel en Bronsveld 1986).

Daar de hersenen voor hun energievoorziening vrijwel uitsluitend zijn aangewezen op glucoseverbranding, is de TPP-behoefte daar het grootst (Crammer 1983). Bij beginnend TPP-tekort worden de hersencellen aanvankelijk gespaard, daar herverdeling optreedt van het beschikbare TPP ten voordele van de hersenen (Ebels 1972). Klinische deficiëntietekenen kunnen zich al wel perifeer uiten in de vorm van polyneuropathie of tekenen van cardiale beriberi (Bueno en Mezey 1976; Majoor 1978; Reilly 1979; Bonjour 1980; Nice 1981; Majoor en Hillen 1982; Strack van Schijndel en Bronsveld 1986). Schrijdt het tekort voort, of wordt perifeer plotseling een grote aanslag gedaan op de marginale reserves, dan schiet de energievoorziening van hersencellen acuut tekort, hetgeen leidt tot celdood. Een plotselinge koolhydraatbelasting, danwel een versnelling van de stofwisseling, zorgt voor een dergelijke aanslag, hetgeen de ziekte van Wernicke kan uitlokken

(Bucno en Mezey 1976; Bonjour 1980; Nice 1981; Waldenlind e.a. 1981; Hemmingsen e.a. 1983; Strack van Schijndel en Bronsveld 1986).

Bij Sjosjin is het luxerend moment eveneens gelegen in een evenwichtsverstoring, echter eerder van mechanische dan van biochemische aard: Sjosjin treedt vooral dan op als van een door thiaminegebrek verzwakt hart plotseling een verhoogde inspanning wordt vereist, bij voorbeeld door toename van lichamelijke activiteit of toename van de stofwisseling (Majoor 1978; Majoor en Hillen 1982). Waarom een deficiëntie zich bij de ene patiënt vooral cardiaal uit en bij de ander vooral cerebraal, is onbekend (Hemmingsen e.a. 1983).

Alcoholmisbruikers hebben door genoemde oorzaken vaak een aanzienlijk, veelal biochemisch aantoonbaar tekort en vertonen al langer klinische tekenen van dat tekort. In hun dagelijkse leven echter zijn zij relatief beschermd tegen het optreden van de acute deficiëntiebeelden. Vaak is ethanol de energiebron, welker verbranding geen TPP verbruikt (Waldenlind e.a. 1981). De lichamelijke activiteit is niet zelden beperkt, zeker als sprake is van polyneuropathie (Majoor 1978).

Deze natuurlijke bescherming verandert als zich een intercurrente infectie ontwikkelt of als de alcoholmisbruiker plotseling stopt met drinken en een onthoudingssyndroom ontwikkelt. Beide factoren zorgen voor een stofwisselingstoename. Als hij daarbij ook nog overgaat op koolhydraten als voedingsbron, of erger nog: glucose per infuus krijgt toegediend, is het risico van een acuut deficiëntiesyndroom wel erg groot.

Duidelijk zal zijn dat een dergelijke situatie zich bij uitstek voordoet als de alcoholmisbruiker om een of andere reden in het ziekenhuis belandt.

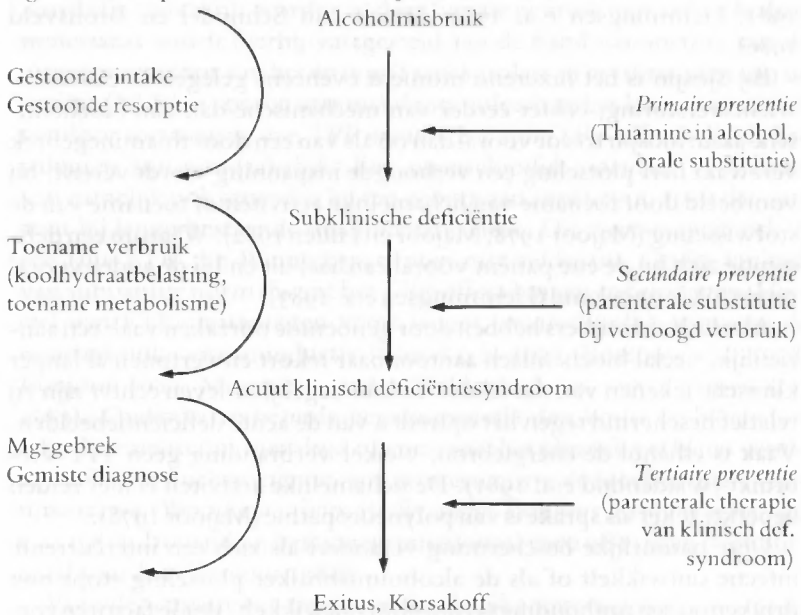
Behandeling

1. *Indicatie* – Zoals vermeld vormt preventie van de ernstige gevolgen van de acute deficiëntiesyndromen het doel van de thiaminesubstitutie bij alcoholmisbruikers. In theorie zou deze preventie op vier niveaus toegepast kunnen worden, waarvan er in figuur 1 drie zijn weergegeven. Het theoretisch meest basale preventieniveau, het uitbannen van alcoholmisbruik, is als zijnde illusoir achterwege gelaten.

In de praktijk blijkt juist de tertiaire preventie, ofwel de adequate behandeling van de acute thiaminedeficiëntiesyndromen, nogal eens te kort te schieten: de diagnose van deze syndromen wordt vaak gemist – uit een groot post mortem-onderzoek van Harper bleek dit voor de ziekte van Wernicke zelfs in 80% van de gevallen te gelden! – zodat op tertiaire preventie niet kan worden vertrouwd (Majoor 1978; Harper 1983).

Voor betrouwbare primaire preventie moet gegarandeerd zijn dat

Figuur 1: Beloop thiaminedeficiëntie bij alcoholmisbruikers



de alcoholmisbruiker dagelijks ten minste 30 mg thiamine oraal tot zich neemt om de stoornis in de resorptie te overwinnen. De verrijking van alcohol zelf met thiamine, waar verschillende auteurs voor pleiten, vormt daartoe de beste garantie (Centerwall en Criqui 1978; Harper 1983). Dit stuit echter op ethische (?) bezwaren. Orale toediening in tabletvorm is vanwege gebrekkige compliance veel minder betrouwbaar. Op primaire preventie kan derhalve evenmin worden gerekend.

Secundaire preventie, ofwel het voorkomen dat een (subklinische) deficiëntie omslaat in een acuut deficiëntiesyndroom, lijkt daarentegen wel goede perspectieven te bieden: de factoren die een dergelijke omslag bevorderen zijn immers bekend; zij gaan bovendien vooral een rol spelen als de alcoholmisbruiker in het ziekenhuis wordt opgenomen wat hem onder het directe bereik van dokters brengt. Preventieve substitutie is in ieder geval geboden bij alcoholmisbruikers – en bij iedere andere patiënt wiens thiaminestatus onzeker is – die een glucoseinfuus behoeven (Bueno en Mezey 1976; Bonjour 1980; Nice 1981; Waldenlind e.a. 1981; Hemmingsen e.a. 1983; Strack van Schijndel en Bronsveld 1986) en bij alcoholmisbruikers die een onthoudingssyndroom ontwikkelen (Bueno en Mezey 1976; Ikonomoff 1978; Majoor 1978; Bonjour 1980; Majumdar, Shaw en Thomson 1981 a en b; Nice 1981; Majoor en Hillen 1982; Brown e.a. 1983; Hemmingsen e.a. 1983). Veel auteurs pleiten echter voor een beleid waarin de ziekenhuisopname op zich indicatie vormt voor preventieve thiaminesubstitutie (Reil-

ly 1979; Bonjour 1980; Majumdar e.a. 1981a; Brown e.a. 1983; Harper 1983).

Voor de thiaminelaboratoriumbepalingen is bij deze substitutie-indicaties nauwelijks een rol weggelegd. Dit is niet zozeer te wijten aan de slechts relatieve betrouwbaarheid van de tot op heden beschikbare bepalingsmethoden, maar veeleer aan hun tijdrovendheid: substitutie hoort al te hebben plaatsgevonden als de laboratoriumuitslag binnenkomt (Reilly 1979; Bonjour 1980).

2. *Substitutiewijze in aanvang: dosis, vorm, toedieningsweg* – De literatuur is eensluidend over de wijze waarop de preventieve substitutie dient te worden gestart: algemeen wordt geadviseerd te beginnen met een parenteraal toegediende dosis van 100 mg thiamine in een Vitamine B-combinatiepreparaat (Bueno en Mezey 1976; Bonjour 1980; Majumdar e.a. 1981; Nice 1981; Waldenlind e.a. 1981; Hemmingsen 1983; Strack van Schijndel en Bronsveld 1986). Hierbij wordt de voorkeur voor de parenterale toedieningsweg gemotiveerd met de bestaande resorptiestoornis en de noodzaak snel in een verhoogde thiaminebehoefte te voorzien. De opmerkelijk eensluidende mening over de benodigde dosis lijkt meer op gezond verstand te berusten dan op wetenschappelijk onderzoek: er zijn geen dosis-effectstudies ten aanzien van preventie bekend. Een combinatiepreparaat verdient de voorkeur, vooral vanwege het gevaar van shockreacties bij gebruik van parenterale thiaminemonotherapie, die bij gebruik van een combinatiepreparaat nooit zijn beschreven (Pollitt 1968; Ikonomoff 1978). Bovendien bestaan bij alcoholmisbruikers veelal multiple deficiënties, waarvan met name een nicotinezuurtekort eveneens tot ernstige ziektebeelden kan leiden (Lishman 1978).

3. *Duur aanvangssubstitutie* – De te adviseren duur van de beschreven parenterale substitutie loopt bij de verschillende auteurs uiteen, afhankelijk van de substitutie-indicatie. Vormt de opname op zich de indicatie, dan wordt een éénmalige injectie, onmiddellijk bij opname, aangeraden (Bonjour 1980; Brown e.a. 1983). Vormt toediening van een glucose-infuus de substitutie-indicatie, dan wordt meestal alleen vermeld dat de parenterale substitutie éénmaal daags moet worden toegediend, maar niet voor hoe lang. Bij een bestaand onthoudingssyndroom wordt over het algemeen een langere duur van parenterale substitutie aanbevolen, variërend van twee tot zeven dagen. Als reden hiervoor wordt aangevoerd dat het thiaminetekort ernstiger blijkt naargelang de ernst van het onthoudingssyndroom (Reilly 1979; Bonjour 1980; Hoes 1981). Men lijkt er daarbij van uit te gaan dat een deficiëntie sneller herstelt bij hoge dosering en parenterale toediening, hoewel daarvoor in de literatuur geen aanwijzingen te vinden zijn (Brown e.a. 1983). Desalniettemin lijkt het raadzaam, al was het slechts op klinische gronden (b.v. braken, bewusteloosheid) bij toestanden van verhoogd thiamineverbruik de parenterale substitutie

eenmaal daags voort te zetten zolang de verhoogde behoefte bestaat.

4. *Onderhoudsbehandeling* – Na beëindigen van de parenterale substitutie dient, los van substitutieduur, te worden overgegaan op orale substitutie in een dosering van ten minste 30 mg thiamine per dag. De literatuur adviseert unaniem de orale substitutie chronisch voort te zetten, vanuit het oogpunt van primaire preventie (Reilly 1979; Brown e.a. 1983; Harper 1983).

5. *Magnesium* – Daar magnesiumgebrek er de oorzaak van kan zijn dat thiaminesubstitutie niet effectief is, wordt in de literatuur tevens herhaaldelijk gepleit voor standaardsuppletie van magnesium bij opname van alcoholmisbruikers (Bucno en Mezey 1976; Ikonomoff 1978; Op den Velde en Tonino 1980; Nice 1981).

Substitutieprotocol

1. Iedere patiënt bij wie anamnestic sprake is van alcoholmisbruik van korte of langere duur krijgt onmiddellijk na opname in een ziekenhuis één intramusculaire injectie toegediend van 100 mg thiamine in een combinatiepreparaat (b.v. Neurobion of Parentrovite 1 en 2).

2. Na deze éénmalige injectie wordt, tenzij sprake is van een toestand gekenmerkt door verhoogd thiamineverbruik, substitutie oraal voortgezet in een dosering van ten minste 30 mg thiamine per dag. Bij normaal etende alcoholmisbruikers kan deze substitutie plaatsvinden in de vorm van thiaminemonotherapie, bij slecht etende patiënten in de vorm van combinatietherapie (b.v. respectievelijk 3 dd 10 mg thiamine en 3 dd 1 tablet Vitamine B-complex Forte danwel 1 dd 1 tablet Oralvite).

3. Bij aanhoudende toestand van verhoogd thiamineverbruik, zoals optreedt bij voortgezette intraveneuze glucosetoediening, aanhoudend onthoudingssyndroom of andere klinische syndromen, gekenmerkt door versneld metabolisme, dient de parenterale substitutie éénmaal daags te worden voortgezet, tot deze toestand over is. Nadien wordt op bovenbeschreven wijze overgegaan op orale substitutie.

4. Deze orale substitutie dient chronisch te worden voortgezet, ervan uitgaand dat het alcoholmisbruik na ontslag wordt hervat.

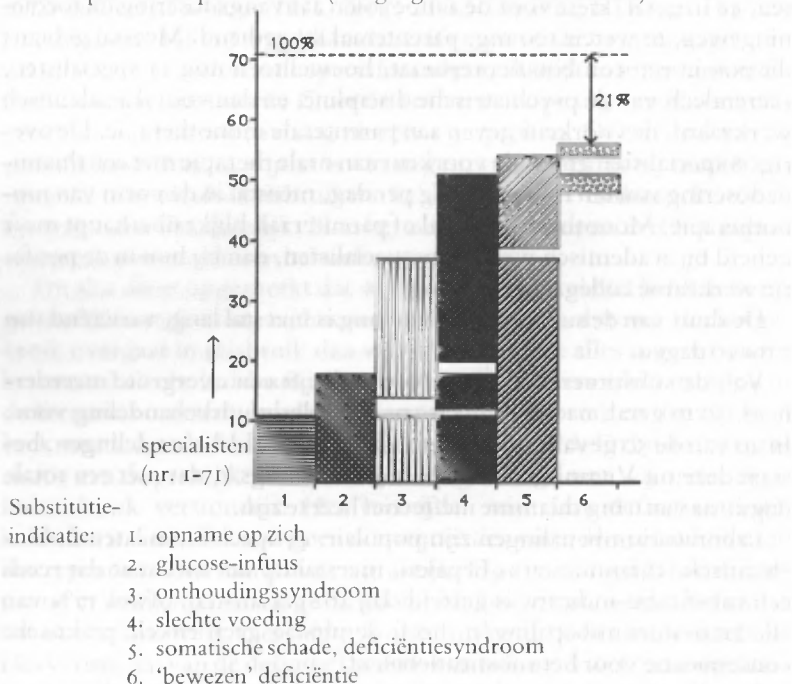
5. Thiaminelaboratoriumbepalingen kunnen bij deze standaard preventieve substitutie achterwege worden gelaten.

6. Magnesium dient te worden bepaald en zonodig gesubstitueerd (b.v. 3 dd 2 ml MgSO_4 in 50%-oplossing).

De praktijk

Een inventarisatie van de praktijk in Nederland ten aanzien van thiaminesubstitutie bij klinisch behandelde alcoholmisbruikers vond plaats middels telefonische interviews. In totaal werden 74 specialisten benaderd voor een vraaggesprek over hun handelwijze in dezen: van zeven academische en zeven grote perifere ziekenhuizen werden respectievelijk een internist, een chirurg, een neuroloog, een klinisch psychiater en een consulentspsychiater (beide laatste functies zijn in de periferie verenigd in één persoon) benaderd, van zes psychiatrische ziekenhuizen werd elk één psychiater, verantwoordelijk voor een opnameafdeling, benaderd en van vijf alcoholtoxificatieklinieken elk een behandelend arts. Dit resulteerde in 71 afgenomen interviews.

Figuur 2: Substitutie-indicatie(s) per specialist (horizontale lijn vanuit Y-as) Aantal specialisten per indicatie (hoogte gearceerde kolommen)



In figuur 2 zijn de toegepaste substitutie-indicaties per specialist weergegeven: op de horizontale as de verschillende indicaties, van breed naar smal; op de verticale as de individuele specialist, genummerd van 1 tot 71, zodat per specialist duidelijk wordt welke indicaties worden toegepast. In deze figuur zijn alle wijzen van substitutie opgenomen, met uitzondering van orale thiaminesubstitutie in een dosering lager dan 30 mg, zoals bij de relatief frequent voorkomende substitutie in de

vorm van Vitamine B-complex 3 dd 1 (totaal 6 mg thiamine). Deze wijze van substitutie is volgens de literatuur immers gelijk te stellen met geen substitutie. Direct is zichtbaar dat 15 specialisten, ofwel 21%, geen enkele indicatie toepast, ofwel nooit suppleert. Hieronder bevinden zich 9 chirurgen, die inderdaad nooit overgaan tot enigerlei substitutie, alsmede 6 specialisten van verschillende discipline, die maximaal in de vorm van Vitamine B-complex suppleren. Geen van deze artsen blijkt standaard een consultant psychiatrie in te schakelen, aan wie substitutie gedelegeerd zou kunnen worden. De opname zelf vormt voor slechts 11 van de 71 specialisten, 15%, substitutie-indicatie. De dwingende indicaties uit de literatuur, te weten glucose-infuus en onhoudingssyndroom, worden door respectievelijk 18 en 34 specialisten gevolgd, respectievelijk 25% en 48%.

De wijze waarop de 56 in figuur 2 opgenomen substitutietherapieën worden uitgevoerd loopt minder uiteen: het merendeel der specialisten, 48 in getal, kiest voor de aanbevolen aanvangsdosering en toedieningsweg, te weten 100 mg, parenteraal toegediend. Meestal gebeurt dit ook in een combinatiepreparaat, hoewel toch nog 11 specialisten, merendeels van de psychiatrische discipline, en dan vooral academisch werkzaam, de voorkeur geven aan parenterale monotherapie. De overige 8 specialisten geven de voorkeur aan orale therapie met een thiaminedosering van ten minste 30 mg per dag, meestal in de vorm van monotherapie. Monotherapie, oraal of parenteraal, blijkt überhaupt meer geliefd bij academisch werkzame specialisten, dan bij hun in de periferie werkzame collega's.

De duur van de substitutie in aanvang is meestal lang, variërend van 5 tot 10 dagen.

Van de substituerende specialisten schrijft een overgrote meerderheid, 50 in getal, na de acute fase orale onderhoudsbehandeling voor. In 40 van de 50 gevallen, 80% van alle onderhoudsbehandelingen, bestaat deze uit Vitamine B-complex 3 maal daags 1, dat met een totale dagdosis van 6 mg thiamine ineffectief heet te zijn.

Laboratoriumbepalingen zijn populair: 43 specialisten laten de biochemische thiaminestatus bepalen, meestal op het moment dat reeds een substitutie-indicatie is gesteld. Bij 16 specialisten, ofwel 37% van alle laboratoriumbepalingen, heeft de uitslag geen enkele praktische consequentie voor het substitutiebeleid.

Standardsuppletie van magnesium wordt door één specialist toegepast. 35 specialisten, 50%, laten op indicatie het magnesiumgehalte bepalen en in de meeste gevallen wordt dan ook afhankelijk van de uitslag gesuppleerd. De overige 35 specialisten schenken geen aandacht aan het magnesiumgehalte.

Conclusies en beschouwing

De discrepantie tussen literatuur en praktijk blijkt groot: de indicatie tot substitutie wordt meestal te laat gesteld, maar als er eenmaal een indicatie is, dan wordt in aanvang veel ruimer gesubstitueerd dan noodzakelijk, terwijl de onderhoudsbehandeling meestal te kort schiet.

Verschillende verklaringen voor deze discrepantie zijn mogelijk. Onbekendheid met op zijn minst delen van de literatuur speelt in ieder geval een rol. Daarnaast werd ter verantwoording van een zuinig substitutiebeleid het argument van de kostenbewaking frequent genoemd. Dat dit argument niet valide is bewijst een simpel rekensommetje: voor de prijs van de goedkoopste thiaminelaboratoriumbepaling (prijs ziekenhuisbepaling ETK- en TPP-effect dd maart 1988: f 42,50) kan men ruim tien dagen parenteraal substitueren (prijs ampul neurobion dd maart 1988: f 3,58). Voor de prijs van dezelfde bepaling, maar dan verricht door TNO (prijs TNO-bepaling ETK- en TPP-effect dd maart 1988: f 75,-) kan dat zelfs gedurende twintig dagen, en dat terwijl de verschillende specialisten lukraak blijken te kiezen tussen een van beide laboratoria. Over de kosten van opvang van Korsakoff-patiënten hebben wij dan nog niet eens gesproken. Of een deel van de onderbehandeling te wijten is aan negatieve gevoelens bij medici ten opzichte van alcoholmisbruikers hebben wij niet onderzocht, doch lijkt niet onwaarschijnlijk. Hoe het ook zij: wij hopen met het gepresenteerde protocol in een behoefte te voorzien.

Tot slot dient opgemerkt dat wij ons in dit artikel niet hebben bezig gehouden met de vraag bij hoeveel eenheden alcohol stevig alcoholgebruik overgaat in misbruik dan wel in verslaving: alles is gevat onder het woord alcoholmisbruik. De grenzen zijn immers arbitrair. Ook in de literatuur omtrent de relatie tussen alcoholmisbruik en thiaminegebrek wordt dat alcoholmisbruik zelden gedefinieerd. En bij de inventarisatie van de praktijk werd ons nimmer gevraagd wat wij onder alcoholmisbruik verstonden. Het vermijden van deze definitiekwestie heeft ons inziens dan ook geen consequenties voor de geconcludeerde discrepantie tussen literatuur en praktijk. Op zijn hoogst zal de discrepantie in werkelijkheid nog wat groter blijken te zijn, omdat bekend is dat alcoholmisbruik veelvuldig wordt miskend (Van Limbeek 1989). Het vermijden van de definitiekwestie kan uiteraard wel consequenties hebben voor de indicatie tot toepassing van het gepresenteerde protocol, hetgeen ons noopt tot een standpunt: wij pleiten voor een brede opvatting van alcoholmisbruik en stellen alcoholmisbruik vast als deze term in anamnese of heteroanamnese valt, maar ook als sprake is van regelrechte verslaving, die inmiddels somatische schade heeft veroorzaakt. Beide uitersten en alle varianten daartussen beschouwen wij als indicatie voor toepassing van het protocol. Het onnodig substitueren bij mensen met matig alcoholmisbruik is de prijs die bij preventie onvermijdelijk is. Ons inziens is deze prijs niet te hoog.

Literatuur

- Bonjour, J.P. (1980), Vitamins and alcoholism IV: Thiamin. *International Journal of Vitamin and Nutrition Research* 50, 321-338.
- Brown, L.M., A.E. Rowe, P.R. Ryle, S.K. Majumdar, D. Jones, A.D. Thomson en G.K. Shaw (1983), Efficacy of Vitamin Supplementation in chronic alcoholics undergoing detoxification. *Alcohol and Alcoholism* 18, 157-166.
- Bueno, F., en E. Mezey (1976), Behandlung des Alkoholismus, Pharmakologie und praktische Therapie. *Der Internist* 17, 362-369.
- Centerwall, B.S., en M.H. Criqui (1978), Prevention of the Wernicke-Korsakoff syndrome, A Cost-Benefit Analysis. *The New England Journal of Medicine* 299, 285-289.
- Crammer, J.L. (1983), Nutritional abnormalities. In: M.H. Lader (red.) *Handbook of psychiatry 2. Mental disorders and somatic illness*. Cambridge University Press, Cambridge, 46-60.
- Ebels, E.J. (1972), De ziekte van Wernicke. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 116, 1641-1644.
- Harper, C. (1983), The incidence of Wernicke's encephalopathy in Australia - a neuropathological study of 131 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 46, 593-598.
- Hemmingsen, R., P. Kramp en O.J. Rafaelsen (1983), Organic Cerebral Reactions in Alcoholism: Psychobiological Aspects of Treatment. *Substance and Alcohol Actions/Misuse* 4, 225-234.
- Hoes, M.J.A.J.M. (1981), Vitamine B₁ en magnesium bij alcoholisten. *Tijdschrift voor alcohol en drugs* 7, 65-69.
- Ikonomoff, St. Iv. (1978), Therapie der Alkoholkrankheit. *Münchener Medizinischer Wochenschrift* 120, 905-908.
- Limbeek, J. van (1989), Alcoholproblemen en de arts. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 133, 281-284.
- Lishman, W.A. (1980) *Organic Psychiatry*. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 677-688.
- Majoor, C.L.H. (1978), Het beriberi-hart bij alcoholici. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 122, 737-744.
- Majoor, C.L.H., en H.F.P. Hillen (1982), Cardiale beriberi met melkzuuracidose en cardiovasculaire collaps, een bij alcoholici niet zeldzaam ziektebeeld, dat gemakkelijk wordt miskend. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 126, 749-757.
- Majumdar, S.K., G.K. Shaw en A.D. Thomson (1981a), Vitamin Utilization Status in Chronic Alcoholics. *International Journal of Vitamin and Nutrition Research* 51, 54-58.
- Majumdar, S.K., G.K. Shaw en A.D. Thomson (1981b), Blood vitamin status in chronic alcoholics after a single dose of polyvitamin. A preliminary report. *Postgraduate Medical Journal* 57, 164-166.
- Meyer, J.G., B. Neundörfer, R. Rethel, G. Walker en J. Bayerl (1981), Über die beziehung zwischen alkoholischer polyneuropathie und Vitamin B₁, B₁₂ und Folsäure. *Der Nervenarzt* 52, 329-332.
- Nice, W.G. (1981), Alcohol-Drugs-WARTS (With Alcohol Related Troubles Starting). *Journal of the Kansas Medical Society* 82, 497-509.
- Pollitt, N.T. (1968), Large Intravenous Dosage of Thiamine (letter). *Journal of the American Medical Association* 203, 175.

- Reilly, T.M. (1979), The Value of Thiamine Replacement in Chronic Alcoholism: A Reminder. *British Journal of Addiction* 74, 205-207.
- Rossouw, J.E., D. Labadarios, N. Krasner, M. Davis en R. Williams (1978), Red Blood Cell Transketolase Activity and the Effect of Thiamine Supplementation in Patients with Chronic Liver Disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 13, 133-138.
- Strack van Schijndel, R.J.M., en W. Bronsveld (1986), Zuur en zuur is twee. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 130, 993-994.
- Velde, W. op den, en J.F. Tonino (1980), Magnesiumsuppletie bij de behandeling van alcoholisten. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 124, 1914-1918.
- Waldenlind, L., S. Berg en B. Vikander (1981), Effect of Peroral Thiamine Treatment on Thiamine Contents and Transketolase Activity of Red Blood Cells in Alcoholic Patients. *Acta Medica Scandinavica* 209, 209-212.
- Wood, B., K.J. Breen en D.G. Penington (1977), Thiamine Status in Alcoholism. *Australian and New Zealand Journal of Medicine* 7, 475-484.

Summary: Thiamine supplementation in alcohol abusers. Recommendations for a rational management

A review of the literature is presented on the relation between alcohol abuse, thiamine deficiency and the acute thiamine deficiency-syndromes.

Therefrom a strategy results for thiamine supplementation in alcohol abusers, admitted to hospital, which is transformed into a protocol. Daily practice in Dutch hospitals is established by interviewing a sample of diverse medical practitioners.

It is concluded that, based on the literature, the quality of medical practice concerning the prevention of acute thiamine deficiency-syndromes deserves improvement. The protocol presented may well be of help.

Mw. drs. F.A.M. Klijn is als arts-assistente psychiatrie en mw. drs. E. van Rooijen als psychiater verbonden aan de Psychiatrisch Consultatieve Dienst van het Academisch Ziekenhuis Utrecht.

Het artikel werd geaccepteerd voor publikatie op 28-11-'89.