

STAND VAN ZAKEN

Thiamine bij een alcoholstoornis en Wernicke-encefalopathie

David J. Brinkman, Jessica K. Bekema, Marianne A. Kuijvenhoven, Jan W. Wijnia, Marieke J.H.J. Dekker en Michiel A. van Agtmael

Bij patiënten met een alcoholstoornis komt een thiaminedeficiëntie regelmatig voor.

Een potentieel levensbedreigende complicatie van een thiaminedeficiëntie is een Wernicke-encefalopathie.

Een Wernicke-encefalopathie is klinisch lastig te herkennen en wordt daarom vaak niet adequaat behandeld.

Vroegtijdige thiaminesuppletie is cruciaal om irreversibele neurologische schade te voorkomen.

Er zijn verschillen tussen de Nederlandse richtlijnen voor thiaminesuppletie bij een alcoholstoornis en Wernicke-encefalopathie.

Er zijn geen harde, evidencebased adviezen over de beste dosering, toedieningsvorm en duur van thiaminesuppletie bij een alcoholstoornis en Wernicke-encefalopathie.

Bij patiënten met een alcoholstoornis is het farmacologisch gezien beter om oraal 4 maal daags 25 mg thiamine te geven dan 2 maal daags 50 mg.

Bij een verhoogd risico op Wernicke-encefalopathie dient de patiënt direct thiamine intraveneus of intramusculair te krijgen; bij een vermoeden van Wernicke-encefalopathie heeft intraveneuze toediening de voorkeur.

Een anafylactische reactie bij parenterale toediening van thiamine is zeldzaam en is geen reden om terughoudend te zijn met parenterale toediening.

VU medisch centrum, Amsterdam.

Afd. Interne Geneeskunde, sectie Farmacotherapie:

drs. D.J. Brinkman en drs. J.K. Bekema, klinisch farmacologen in opleiding (beiden tevens: Research and Expertise Center in Pharmacotherapy Education (RECIPE), Amsterdam);

dr. M.J.H.J. Dekker, internist-endocrinoloog en klinisch farmacoloog in opleiding; dr. M.A. van Agtmael, internist-infectioloog en klinisch farmacoloog (tevens: RECIPE, Amsterdam).

Afd. Klinische Farmacologie en Apotheek: drs. M.A. Kuijvenhoven, ziekenhuisapotheker en klinisch farmacoloog in opleiding. Slingedael Korsakovcentrum, Rotterdam.

Dr. J.W. Wijnia, specialist ouderengeneeskunde.

Contactpersoon: drs. D.J. Brinkman (d.brinkman@vumc.nl).

Een 43-jarige man wordt door de politie op de SEH gebracht. Hij praat onduidelijk, oogt verward en is gedesorienteerd in tijd en plaats. Bij lichamelijk onderzoek ziet u een slecht verzorgde man die naar alcohol ruikt. Verder valt op dat hij een nystagmus en een parese van de N. abducens (N. VI) heeft. U denkt in eerste instantie aan een alcoholonthoudingsdelier, maar uw collega wijst u op de mogelijkheid van een acute Wernicke-encefalopathie. U overweegt te beginnen met thiaminesuppletie. Welke dosering, toedieningsvorm en duur van thiamine schrijft u voor? En schrijft u naast thiamine ook vitamine B-complex en vitamine C voor?

Een alcoholstoornis is problematisch alcoholgebruik waarbij wordt voldaan aan de DSM-5-criteria (tabel 1).¹ Er zijn in Nederland ongeveer 478.000 mensen met een alcoholstoornis.² Naast directe toxische schade

TABEL 1 Classificatiecriteria van de DSM-5 voor stoornissen in het gebruik van alcohol¹**criteria**

een stoornis in het gebruik van alcohol is een problematisch patroon van alcoholgebruik dat leidt tot klinisch significante beperkingen of lijdensdruk, zoals blijkt uit minstens twee van de volgende kenmerken, die binnen een periode van een jaar optreden:

- alcohol wordt vaak gebruikt in grotere hoeveelheden of langduriger dan de bedoeling was
- er is een persisterende wens of er zijn vergeefse pogingen om het alcoholgebruik te minderen of in de hand te houden
- veel tijd wordt besteed aan activiteiten die nodig zijn om aan alcohol te komen, alcohol te gebruiken of te herstellen van de effecten ervan
- hunkering, sterke wens of drang tot alcoholgebruik
- recidiverend alcoholgebruik met als gevolg dat de belangrijkste rolverplichtingen niet worden nagekomen op het werk, op school of thuis
- aanhoudend alcoholgebruik ondanks persisterende of recidiverende sociale of interpersoonlijke problemen, veroorzaakt of verergerd door de effecten van alcohol
- belangrijke sociale, beroepsmatige of vrijetijdsactiviteiten zijn opgegeven of verminderd vanwege het alcoholgebruik
- recidiverend alcoholgebruik in situaties waarin dit fysiek gevaar oplevert
- het alcoholgebruik wordt gecontinueerd ondanks de wetenschap dat er een persisterend of recidiverend lichamelijk of psychisch probleem is dat waarschijnlijk is veroorzaakt of verergerd door de alcohol
- tolerantie, zoals gedefinieerd door een van de volgende kenmerken:
 - behoefte aan een duidelijk toegenomen hoeveelheid alcohol om een intoxicatie of het gewenste effect te bereiken
 - een duidelijk verminderd effect bij voortgezet gebruik van dezelfde hoeveelheid alcohol
- onthoudingsverschijnselen, zoals blijkt uit minstens één van de volgende kenmerken:
 - het kenmerkende onthoudingssyndroom van alcohol
 - alcohol wordt gebruikt om onttrekkingssymptomen te verlichten of te voorkomen

kan een alcoholstoornis indirect tot verschillende aandoeningen leiden door een thiaminedeficiëntie (vitamine B₁-tekort), zoals een acute Wernicke-encefalopathie, het syndroom van Korsakov en beriberi. Wernicke-encefalopathie en het syndroom van Korsakov zijn verschillende stadia van dezelfde aandoening: het Wernicke-Korsakov-syndroom. In dit artikel richten wij ons voornamelijk op de complicatie Wernicke-encefalopathie.

In westerse landen is er bij 90% van de patiënten met een thiaminedeficiëntie een verband met alcoholmisbruik.³ Andere oorzaken van een thiaminedeficiëntie zijn gastro-intestinale chirurgie (bijvoorbeeld bariatrische chirurgie), frequent braken (bijvoorbeeld hyperemesis gra-

vidarum), chronische diarree, hypomagnesiëmie, maligniteiten, systeemziekten (bijvoorbeeld aids), medicatie (bijvoorbeeld ifosfamide), malnutritie en hongerstaking.⁴ Er zijn aanwijzingen dat 30-80% van de chronisch alcoholisten lijdt aan een thiaminedeficiëntie.⁵ Post-mortemonderzoek heeft laten zien dat Wernicke-encefalopathie bij chronisch alcoholisten regelmatig voorkomt, maar klinisch vaak niet als zodanig wordt herkend.⁶⁻⁸

Het vroegtijdig herkennen van deze deficiëntie is cruciaal, aangezien tijdige en adequate thiaminesuppletie irreversibele neurologische schade kan voorkomen. Bij thiaminesuppletie is het belangrijk om de juiste dosering, toedieningsvorm en duur voor te schrijven. Er zijn echter verschillen tussen de huidige Nederlandse richtlijnen voor thiaminesuppletie bij een alcoholstoornis en bij Wernicke-encefalopathie.

In dit artikel bespreken we achtereenvolgens de farmacokinetiek en -dynamiek van thiamine, de etiologie, neuropathofysiologie en klinische symptomen van een deficiëntie, en de verschillen tussen de Nederlandse richtlijnen voor thiaminesuppletie.

ZOEKSTRATEGIE

Met een systematische zoekopdracht zochten we in PubMed, Embase en de Cochrane Library naar relevante artikelen over thiaminesuppletie bij een alcoholstoornis en Wernicke-encefalopathie. We selecteerden artikelen (klinische studies, meta-analyses, reviews, editorials, 'letters' en patiëntbeschrijvingen) vanaf 1970 die waren geschreven in het Nederlands of Engels. Referenties van de gevonden artikelen werden gescand op relevante citaties. De figuur geeft het stroomschema van de zoekstrategie weer. De volledige zoekopdracht staat in het supplement op www.ntvg.nl/D931.

FARMACOKINETIEK

Thiamine is een wateroplosbare vitamine. De aanbevolen dagelijkse hoeveelheid is 1,1 mg voor vrouwen en mannen vanaf 14 jaar.⁹ Voor zwangere en lacterende vrouwen is dit respectievelijk 1,4 en 1,7 mg per dag vanwege een verhoogde behoefte. Voedingsmiddelen die relatief veel thiamine bevatten zijn graan, noten, peulvruchten, soja-bonen en varkensvlees.¹⁰

Absorptie Thiamine wordt vooral in het duodenum en jejunum geabsorbeerd. Bij een lage luminale concentratie vindt er actief transport plaats, en bij een hoge concentratie passieve diffusie.¹¹ De absorptie van thiamine is gelimiteerd: maximaal 4,5 mg bij een orale dosis van ≥ 30 mg.³ Bij ondervoede alcoholisten die actief drinken is dit zelfs nog lager: 0,8 mg.⁸

Distributie De totale voorraad thiamine in het lichaam (25-30 mg) bevindt zich voornamelijk in het hart, de her-

senen, de lever, de nieren en de skeletspieren.⁸ Bij een thiaminedeficiënt dieet is deze voorraad binnen ongeveer 2 tot 3 weken op.⁸ Bij een lage plasmaconcentratie passeert thiamine de bloed-hersenbarrière door een actief verzadigbaar proces en bij een hoge concentratie door passieve diffusie.¹²

Metabolisme Thiamine wordt in de lever, nieren en darmmucosa gefosforyleerd tot de biologische actieve vorm thiaminepyrofosfaat.¹¹

Excretie Vrij thiamine en thiaminepyrofosfaat worden vooral via de nieren uitgescheiden. De eliminatiehalfwaardetijd bij orale toediening is ongeveer 154 minuten.¹³

FARMACODYNAMIEK

Thiaminepyrofosfaat is een belangrijke cofactor voor verschillende enzymen van het koolhydraatmetabolisme. Voor de activatie van deze enzymen zijn naast thiaminepyrofosfaat ook adenosinetriphosfaat (ATP) en magnesium noodzakelijk.¹⁰ De enzymen spelen een belangrijke rol bij de afbraak van glucose via de citroenzuur- en pentosefosfaatcyclus. Via deze cycli worden onder andere ATP, glutathion, steroïden, vetzuren, nucleïnezuuren en neurotransmitters gevormd.¹² Thiamine is vooral van belang voor het hart, de spieren en de hersenen vanwege hun hoge energiebehoefte.

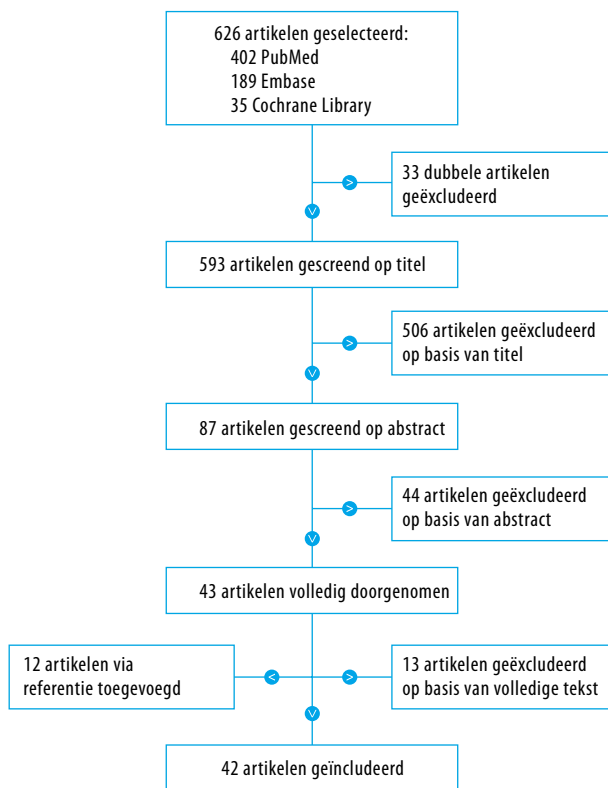
ETIOLOGIE

Een thiaminedeficiëntie kan bij patiënten met een alcoholstoornis ontstaan door een combinatie van verschillende mechanismen.

Verminderde inname Alcoholisten hebben vaak een eenzijdig dieet dat bestaat uit weinig thiaminebevattende voedingsmiddelen.¹⁰ Daarnaast kunnen een verminderde eetlust, slechte eetgewoontes, verwaarlozing en een passagetoornis – bijvoorbeeld door een Barrett-oesofagus – bij alcoholisten bijdragen aan een verminderde inname van thiamine.

Verminderde absorptie Een alcoholstoornis kan direct en indirect leiden tot een malabsorptie van thiamine. Direct doordat alcohol het actieve transport van thiamine over het intestinale epitheel remt.¹⁴ En indirect doordat een deficiëntie van de vitamines B₆, B₁₁ en B₁₂ frequent voorkomt bij alcoholisten en bijdraagt aan een verminderde absorptie van thiamine.^{15,16} Braken, diarree en steatorroe als gevolg van bijvoorbeeld een alcoholische pancreatitis kunnen de absorptie nog verder verminderen.

Verminderde effectiviteit Een hypomagnesiëmie komt regelmatig voor bij chronisch alcoholisten.¹⁷ Aangezien magnesium belangrijk is voor de activatie van thiamineafhankelijke enzymen, kan een magnesiumtekort symptomen veroorzaken die lijken op een thiaminedeficiëntie door verminderde effectiviteit van thiamine.



FIGUUR Stroomschema van de zoekstrategie naar artikelen over thiaminesuppletie bij patiënten met een alcoholstoornis en Wernicke-encefalopathie. De volledige zoekstrategie is als supplement bij dit artikel op de website geplaatst.

Verminderde opslag Bij alcoholisten met levercirrose kan thiamine minder goed worden opgeslagen in de lever door slecht functionerend leverparenchym.¹⁰

Toegenomen verbruik Het metabolisme van calorierijke alcoholische dranken zorgt voor een toegenomen verbruik van thiamine. Ook koorts en infecties kunnen het verbruik verhogen.¹⁸

Toegenomen verlies Een verhoogde vochtinname bij alcoholisten kan leiden tot een toegenomen excretie van thiamine door een toegenomen renale flow.¹⁹

NEUROPATHOFYSIOLOGIE

Verschiede factoren zijn verantwoordelijk voor het ontstaan van neurologische schade bij een thiaminedeficiëntie. Centraal staat dat de thiamine-afhankelijke enzymsystemen minder adequaat functioneren, wat leidt tot cellulair energietekort door mitochondriale disfunctie, focale acidose door toename van intracellulair lactaat en glutamaat, en oxidatieve stress door het vrijkomen van vrije radicalen.⁴ Deze factoren leiden uiteindelijk tot

TABEL 2 Symptomen van een thiaminedeficiëntie en Wernicke-encefalopathie⁴

thiaminedeficiëntie	Wernicke-encefalopathie*
vroege symptomen	veelvoorkomende symptomen
verminderde eetlust braken en misselijkheid	bewustzijnsveranderingen (delier, apathie, coma)
moeheid, zwakte en apathie	oogbewegingsstoornissen (nystagmus, dubbelzien)
duizeligheid, dubbelzien	loop- en balansstoornissen (ataxie)
insomnia, angst, moeite om te concentreren	
geheugenverlies	
symptomen bij langer bestaande deficiëntie	minder vaak voorkomende symptomen
hartfalen met oedemen (natte beriberi)	stupor
sensomotorische perifere neuropathie (droge beriberi)	hypotensie en tachycardie
	hypothermie
	blaasretentie
	bilaterale visuele stoornissen, papiloedeem
	epileptische insulpen
	gehoorverlies
	hallucinaties, gedragsveranderingen
	zelden voorkomende symptomen
	hyperthermie
	spasticiteit
	choreatische dyskinesieën
	coma

* Wernicke-encefalopathie is een complicatie van een thiaminedeficiëntie.

neurale celdood. Bij patiënten met Wernicke-encefalopathie ontstaan als gevolg hiervan puntbloedingen, vooral in hersengebieden met een hoge concentratie en een hoog verbruik van thiamine, zoals de grijze stof rond de aqueductus, de corpora mammillaria en de mediale thalamus.^{4,20}

KLINISCHE SYMPTOMEN

Vroegtijdige herkenning van een thiaminedeficiëntie is lastig omdat de eerste symptomen, zoals moeheid, zwakte, braken en verminderde eetlust, vaak vaag en aspecifiek zijn (tabel 2).⁴ Recent zijn er aanwijzingen gekomen dat infecties zoals een pneumonie, urineweginfectie of sepsis – door een nog onbekend mechanisme – een eerste uiting kunnen zijn van een tekort.¹⁸ Een langer bestaande deficiëntie kan zich uiten in hartfalen met oedemen (natte beriberi) of sensomotorische perifere

neuropathie (droge beriberi). Een van de levensbedreigende complicaties van een thiaminedeficiëntie is een Wernicke-encefalopathie, die acuut begint en wordt gekenmerkt door een klassieke trias van bewustzijnsveranderingen, oogbewegingsstoornissen (nystagmus, dubbelzien), en loop- en balansstoornissen (ataxie).

Wernicke-encefalopathie is vooral een klinische diagnose. Een goede anamnese of heteroanamnese en lichamelijk onderzoek zijn daarom belangrijk. De waarde van het bepalen van thiamine in het bloed is in de acute situatie beperkt, aangezien het vaak een aantal dagen duurt voordat de uitslag bekend is. Omdat men hier in de praktijk niet op kan wachten wordt geadviseerd om direct na het afnemen van bloed voor een thiaminebepaling te beginnen met suppletie.²¹ Als de concentratie later verlaagd blijkt te zijn (dat wil zeggen: < 80 nmol/l), bevestigt dit een deficiëntie. Een MRI-scan wordt vanwege de hoge specificiteit (93%) vooral gebruikt om de aandoening aan te tonen.²² Als er geen afwijkingen worden gevonden, is de diagnose niet uit te sluiten vanwege de lage sensitiviteit van MRI (53%).

Een complicerende factor bij het stellen van de diagnose 'Wernicke-encefalopathie' is dat de klassieke trias bij slechts 16% van de patiënten wordt gezien.⁷ Daarnaast zijn de acute symptomen lastig te onderscheiden van een acute alcoholintoxicatie. Het meest voorkomende symptoom is een verandering van het bewustzijn, variërend van desoriëntatie en apathie tot – indien onbehandeld – coma en overlijden; bewustzijnsveranderingen worden gezien bij 82% van de patiënten.⁷ Het is belangrijk te beseffen dat een Wernicke-encefalopathie zich net als een alcoholonthoudingsdelier (delirium tremens) in het begin kan manifesteren als een delier. Symptomen die minder vaak of later in het ziekteproces optreden staan weergegeven in tabel 2.

Zonder behandeling ontwikkelt 85% van de patiënten met Wernicke-encefalopathie het syndroom van Korsakov en overlijdt 17-20% aan de gevolgen.⁸ Het syndroom van Korsakov is een chronische irreversibele aandoening die wordt gekenmerkt door een anterograde en – in minder mate – retrograde amnesie met relatief behoud van het langetermijngeheugen en van overige cognitieve functies.

NEDERLANDSE RICHTLIJNEN

Bij een thiaminedeficiëntie is het belangrijk om zo snel mogelijk thiamine te suppleren. Maar hoeveel, hoe lang en in welke vorm? In verschillende literatuuroverzichten concludeerden onderzoekers dat er onvoldoende bewijs is om een onderbouwd advies te geven over de beste dosering, duur en toedieningsvorm van thiamine als suppletie bij patiënten met een alcoholstoornis en Wer-

nicke-encefalopathie.^{21,23-25} Er is dringend behoefte aan gecontroleerde studies waarin verschillende doseerschema's van thiamine met of zonder additie van vitamine-supplementen met elkaar vergeleken worden. Net als de buitenlandse richtlijnen zijn de Nederlandse richtlijnen veelal gebaseerd op casuïstiek en empirisch onderzoek. Hier bespreken wij de verschillen tussen de Nederlandse richtlijnen.

ALCOHOLSTOORNIS

Bij een alcoholstoornis adviseert de ggz-richtlijn 'Stoornissen in het gebruik van alcohol 2009' van het Trimbos-instituut een thiamine-onderhoudsdosering van 50 mg 2 dd en de NHG-standaard 'Problematisch alcoholgebruik 2014' een dosering van 25 mg 4 dd.^{26,27} Gezien de geringe opname van thiamine uit de darmen (maximaal 4,5 mg per dosis) zou een dosering van 4 maal daags 25 mg waarschijnlijk tot een betere biologische beschikbaarheid leiden dan 2 maal daags 50 mg. Een nadeel van een frequenter doseerschema is dat dit – zeker bij chronisch alcoholisten – kan leiden tot minder therapietrouw.

In tegenstelling tot de NHG-standaard adviseert de ggz-richtlijn dagelijkse additie van een vitamine B-complex. Dit advies is waarschijnlijk gebaseerd op het feit dat deficiënties van andere B-vitamines vaak voorkomen bij alcoholisten en bijdragen aan een verminderde absorptie van thiamine.^{8,15,16} Een goede onderbouwing wordt in de richtlijn echter niet gegeven. Alleen de NHG-standaard geeft advies over de duur van thiaminesuppletie: na 1 maand afbouwen, mits de patiënt gestopt is met het drinken van alcohol en weer een sufficient voedingspatroon heeft.

VERHOOGD RISICO OP WERNICKE-ENCEFALOPATHIE

Volgens de richtlijnen heeft iedere alcoholist met zelfverwaarlozing, een cognitieve stoornis, een loopstoornis of polyneuropathie een verhoogd risico op Wernicke-encefalopathie. Alcoholisten die in het ziekenhuis worden opgenomen, voldoen vaak aan een van deze criteria. De richtlijnen adviseren in dit geval dagelijks 250 mg thiamine gedurende minimaal 3-5 dagen intraveneus of intramusculair toe te dienen. Deze hoge dosering komt overeen met adviezen uit de literatuur en is belangrijk om snel een adequate plasmaspiegel te bereiken voor passieve diffusie over de bloed-hersenbarrière.^{12,24,25} Daarnaast zijn deze toedieningsvormen noodzakelijk om de slechte gastro-intestinale absorptie van thiamine te omzeilen.¹⁰ Het risico op overdosering is verwaarloosbaar gezien de grote therapeutische breedte van thiamine.

Tevens adviseren de richtlijnen dagelijkse additie van vitamine B-complex forte (hogere dosis en andere samenstelling dan het 'gewone' complex) en vitamine C.

- Een thiaminedeficiëntie komt bij patiënten met een alcoholstoornis regelmatig voor en kan zich uiten in levensbedreigende ziektebeelden, waaronder een Wernicke-encefalopathie.
- Een Wernicke-encefalopathie uit zich in het begin vaak als delier; de klassieke trias van bewustzijnsverandering, oogbewegingsstoornissen en loop- en balansstoornissen komt zelden voor.
- Bij een verhoogd risico op Wernicke-encefalopathie dient dagelijks 250 mg thiamine gedurende 3-5 dagen intraveneus of intramusculair gegeven te worden met suppletie van vitamine B en C.
- Bij een verdenking op Wernicke-encefalopathie dient thiamine 500 mg 3 dd gedurende 3 dagen intraveneus gegeven te worden met vitamine B- en C-supplementen.
- Bij een patiënt met een alcoholstoornis is het advies oraal 4 maal daags 25 mg thiamine te geven vanwege de beperkte opnamecapaciteit vanuit de darmen.
- Thiaminesuppletie dient bij alcoholisten vóór of tijdens glucosetoediening gegeven te worden.
- Alvorens te beginnen met thiaminesuppletie dient bloed afgenomen te worden voor de bepaling van de thiamineconcentratie, om een eventuele deficiëntie te bevestigen.
- Een anafylactische reactie bij parenterale toediening van thiamine is zeldzaam en is geen reden om terughoudend te zijn met parenterale toediening.

Voor additie van vitamine C ontbreekt net als voor vitamine B-complex echter een goede onderbouwing in de richtlijnen. Dit advies is waarschijnlijk gebaseerd op het feit dat een vitamine C-deficiëntie frequent voorkomt bij alcoholisten.²⁸

VERDENKING OP WERNICKE-ENCEFALOPATHIE

Volgens de richtlijnen is er bij iedere alcoholist met een acute of subacute, significante verandering van bewustzijn, cognitie, looppatroon of oogbewegingen een verdenking op Wernicke-encefalopathie. De ggz-richtlijn adviseert in dit geval thiamine 500 mg 3 dd gedurende minimaal 3 dagen intraveneus te geven. Volgens het *Farmacotherapeutisch Kompas* en de KNMP Kennisbank kan in plaats van een intraveneuze ook een intramusculaire toediening worden overwogen. Deze bewering is twijfelachtig, aangezien bij een intramusculaire toediening waarschijnlijk niet snel genoeg adequate plasmaconcentraties worden bereikt om voldoende passieve diffusie over de bloed-hersenbarrière te garanderen.³ Naast thiamine wordt ook 3 maal daags additie van vitamine B-complex forte en vitamine C geadviseerd. Een intraveneuze toediening is 3 maal daags noodzake-

lijk vanwege de korte halfwaardetijd van thiamine.⁸ De optimale duur van de hoge dosering thiamine is onbekend; de mate van klinische respons is de belangrijkste graadmeter. Na thiaminesuppletie nemen de oogbewegingsstoornissen bij patiënten met Wernicke-encefalopathie meestal binnen enkele uren af; bewustzijns- en loopstoornissen verdwijnen – hoewel vaak niet volledig – binnen dagen tot weken.⁴ Als de klinische situatie na 3 dagen is verbeterd, kan worden overgegaan op het doseerschema zoals bij een verhoogd risico op Wernicke-encefalopathie.

Het *Farmacotherapeutisch Kompas* adviseert thiamine alleen intraveneus toe te dienen in ‘zeer ernstige gevallen’ vanwege een risico op anafylactische shock. Dit is onjuist; een anafylactische reactie bij parenterale toediening is zeldzaam (1:250.000) en het risico hierop wordt verlaagd door thiamine langzaam toe te dienen (500 mg gedurende 30 min).¹² Men dient daarom niet terughoudend te zijn met het intraveneus toedienen van thiamine aan patiënten met een verhoogd risico of verdenking op Wernicke-encefalopathie.

De ggz-richtlijn adviseert daarnaast diagnostiek te verrichten naar de concentraties van natrium, magnesium, fosfaat en glucose en eventuele tekorten zo nodig te corrigeren. Bij glucosesuppletie is het belangrijk dat thiamine altijd vóór of tijdens het toedienen van glucose wordt gegeven. Glucosetoediening kan een Wernicke-encefalopathie namelijk verergeren omdat hierdoor het metabolisme van thiamine wordt verhoogd.¹²

CONCLUSIE

Wat moet een arts op de SEH doen bij de patiënt in de casus aan het begin van dit artikel? De verwardheid kan ten onrechte aan alcoholonthouding worden toegeschreven en een ataxie kan ten onrechte worden geduid als passend bij alcoholintoxicatie. Belangrijk is om bij deze patiënt, naast eventuele andere oorzaken, de diagnose ‘Wernicke-encefalopathie’ te overwegen en laagdrempelig te beginnen met thiaminesuppletie. Aangezien er bij deze patiënt een concrete verdenking is op een Wernicke-encefalopathie dient direct een hoge dosering thiamine intraveneus te worden gegeven in combinatie met orale vitaminesupplementen. Hoewel er onvoldoende onderbouwing in de literatuur is voor een gewogen, evidence-based advies over de beste dosering, toedieningsvorm en duur van thiaminesuppletie, adviseren wij te beginnen met thiamine 500 mg 3 maal daags intraveneus conform de huidige ggz-richtlijn. Daarnaast adviseren wij de patiënt 3 maal daags vitamine B-complex forte en vitamine C te geven.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 9 november 2016

Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2017;161:D931

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/D931**

LITERATUUR

- American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5e editie. DSM-V-TR. Washington: APA; 2013.
- Van Laar MW, van Ooyen-Houben MM. Nationale Drug Monitor. Jaarbericht 2015. Utrecht: Trimbos-instituut; 2015.
- Thomson AD. Mechanisms of vitamin deficiency in chronic alcohol misusers and the development of the Wernicke-Korsakoff syndrome. *Alcohol Alcohol Suppl.* 2000;35:2-7.
- Sechi G, Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurol.* 2007;6:442-55.
- Thomson AD, Jeyasingham MD, Pratt OE, Shaw GK. Nutrition and alcoholic encephalopathies. *Acta Med Scand Suppl.* 1987;717:55-65.
- Torvik A, Lindboe CF, Rogde S. Brain lesions in alcoholics. *J Neurol Sci.* 1982;56:233-48.
- Harper CG, Giles M, Finlay-Jones R. Clinical signs in the Wernicke-Korsakoff complex: a retrospective analysis of 131 cases diagnosed at necropsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1986;49:341-5.
- Cook CC, Hallwood PM, Thomson AD. B Vitamin deficiency and neuropsychiatric syndromes in alcohol misuse. *Alcohol Alcohol.* 1998;33:317-36.
- Gezondheidsraad. Voedingsnormen. Calcium, vitamin D, thiamine, riboflavine, niacine, pantotheenzuur en biotine. Den Haag: Gezondheidsraad; 2000.
- Martin PR, Singleton CK, Hiller-Sturmhöfel S. The role of thiamine deficiency in alcoholic brain disease. *Alcohol Res Health.* 2003;27:134-42.
- Hoyumpa AM Jr. Mechanisms of thiamin deficiency in chronic alcoholism. *Am J Clin Nutr.* 1980;33:2750-61.
- Thomson AD, Cook CC, Touquet R, Henry JA; Royal College of Physicians, London. The Royal College of Physicians report on alcohol: guidelines for managing Wernicke's encephalopathy in the accident and Emergency Department. *Alcohol Alcohol.* 2002;37:513-21.
- Tallaksen CM, Sande A, Böhmer T, Bell H, Karlsen J. Kinetics of thiamin and thiamin phosphate esters in human blood, plasma and urine after 50 mg intravenously or orally. *Eur J Clin Pharmacol.* 1993;44:73-8.
- Subramanya SB, Subramanian VS, Said HM. Chronic alcohol consumption and intestinal thiamin absorption: effects on physiological and molecular parameters of the uptake process. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2010;299:G23-31.
- Howard L, Wagner C, Schenker S. Malabsorption of thiamin in folate-deficient rats. *J Nutr.* 1974;104:1024-32.

- 16 Nishino K, Itokawa Y. Thiamin metabolism in vitamin B6 or vitamin B12 deficient rats. *J Nutr.* 1977;107:775-82.
- 17 Danziger J, William JH, Scott DJ, et al. Proton-pump inhibitor use is associated with low serum magnesium concentrations. *Kidney Int.* 2013;83:692-9.
- 18 Wijnia JW, Oudman E, van Gool WA, et al. Severe infections are common in thiamine deficiency and may be related to cognitive outcomes: a cohort study of 68 patients with Wernicke-Korsakoff syndrome. *Psychosomatics.* 2016;57:624-33.
- 19 Wilcox CS. Do diuretics cause thiamine deficiency? *J Lab Clin Med.* 1999;134:192-3.
- 20 Hazell AS, Todd KG, Butterworth RF. Mechanisms of neuronal cell death in Wernicke's encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 1998;13:97-122.
- 21 Galvin R, Bråthen G, Ivashynka A, Hillbom M, Tanasescu R, Leone MA; EFNS. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. *Eur J Neurol.* 2010;17:1408-18.
- 22 Antunez E, Estruch R, Cardenal C, Nicolas JM, Fernandez-Sola J, Urbano-Marquez A. Usefulness of CT and MR imaging in the diagnosis of acute Wernicke's encephalopathy. *AJR Am J Roentgenol.* 1998;171:1131-7.
- 23 Day E, Bentham PW, Callaghan R, Kuruvilla T, George S. Thiamine for prevention and treatment of Wernicke-Korsakoff Syndrome in people who abuse alcohol. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(7):CD004033.
- 24 Latt N, Dore G. Thiamine in the treatment of Wernicke encephalopathy in patients with alcohol use disorders. *Intern Med J.* 2014;44:911-5.
- 25 Flynn A, Macaluso M, D'Empaire I, Troutman MM. Wernicke's encephalopathy: increasing clinician awareness of this serious, enigmatic, yet treatable disease. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2015;17(3).
- 26 Trimbos-instituut. Multidisciplinaire Richtlijn Stoornissen in het gebruik van alcohol. Utrecht: NVvP; 2009.
- 27 NHG-Standaard Problematisch alcoholgebruik. Utrecht: NHG; 2014.
- 28 Lester D, Buccino R, Bizzocco D. The vitaminC status of alcoholics. *J Nutr.* 1960;70:278-82.