



Federatie
**Medisch
Specialisten**

Somatische complicaties van risicovol alcoholgebruik

Inhoudsopgave

Somatische complicaties van risicovol alcoholgebruik	1
Inhoudsopgave	2
Startpagina - Somatische complicaties van risicovol alcoholgebruik	3
Screening bij somatische klachten	6
Detectie overmatig en zwaar alcoholgebruik	16
Acute alcoholintoxicatie	28
Diagnostiek acute alcoholintoxicatie	29
Behandeling acute alcoholintoxicatie	42
Indirecte effecten van alcoholmisbruik op het zenuwstelsel	53
Leveraandoeningen	65
Alcoholische hepatitis	70
Leverbiopsie bij alcoholische hepatitis	71
Prednisolon bij alcoholische hepatitis	76
Levertransplantatie bij alcoholische hepatitis	86
Alcoholische levercirrose bij stoornissen in het gebruik van alcohol	100
Virale hepatitis	109
Pancreatitis	115
Acute pancreatitis bij stoornissen in het gebruik van alcohol	116
Chronische pancreatitis bij stoornissen in het gebruik van alcohol	119
Pijnstilling	122
Paracetamol	124
NSAID's	136
Opioiden	141
Somatische gevolgen en stoornissen: alcohol en zwangerschap	148
Communicatie en begeleiding	153
Ketenzorg	159

Startpagina - Somatische complicaties van risicovol alcoholgebruik

Waar gaan deze richtlijnmodules over?

De richtlijnmodules geven adviezen over de diagnostiek en behandeling van volwassen patiënten met somatische complicaties als gevolg van risicovol alcoholgebruik.

De richtlijnmodules gaan over de volgende onderwerpen:

- Screening bij somatische klachten
- Detectie zwaar en overmatig alcoholgebruik
- Diagnostiek acute alcoholintoxicatie
- Behandeling acute alcoholintoxicatie
- Indirecte effecten op het zenuwstelsel
- Leverbiopsie bij alcoholische hepatitis
- Prednison bij alcoholische hepatitis
- Levertransplantatie bij alcoholische hepatitis
- Alcoholische levercirrose
- Virale hepatitis
- Acute en chronische pancreatitis
- Pijnstilling
 - Paracetamol
 - NSAID's
 - Opioïden
- Alcohol en zwangerschap
- Communicatie en begeleiding
- Ketenzorg

Aandoeningsspecifieke aanbevelingen over alcoholgebruik

In 2009 zijn de eerste richtlijnmodules over somatische complicaties van alcoholstoornissen gepubliceerd. Een deel van deze modules ging in op adviezen ten aanzien van alcoholgebruik bij patiënten met specifieke aandoeningen, zoals diabetes, jicht en nierziekten. Voor veel van deze aanbevelingen geldt dat deze inmiddels een plek hebben gekregen in de aandoeningsspecifieke richtlijnen. Het advies is daarom ook om de onderstaande richtlijnen te raadplegen voor aanbevelingen over alcoholgebruik bij specifieke aandoeningen:

Daarnaast werden er in een aantal modules (epidemiologische) vraagstukken behandeld, bijvoorbeeld over alcoholgebruik als risicofactor voor diverse aandoeningen, zoals kanker. In het algemeen geldt dat de Gezondheidsraad in 2015 heeft geadviseerd om geen alcohol te drinken, of in ieder geval niet meer dan 1 glas per dag (Gezondheidsraad, 2015). Voor achtergrondinformatie kunt u het volgende document raadplegen: [Alcohol -achtergronddocument bij de richtlijnen goede voeding 2015](#)(Gezondheidsraad, 2015).

Afbakening van de richtlijnmodules

Deze richtlijnmodules richten zich op de diagnostiek en behandeling van somatische complicaties als gevolg van risicovol alcoholgebruik* bij volwassen patiënten in de tweede en derde lijn. Onder risicovol alcoholgebruik wordt het volgende verstaan: Alcoholgebruik waardoor men door het drinkgedrag problemen

Aanbevelingen/krachten	Relevante richtlijnen
Hart- en vaatziekten, hypertensie	Diagnostiek secundaire hypertensie - Richtlijn - Richtlijndatabase Voeding bij CVRM - Richtlijn - Richtlijndatabase
Diabetes	Workup bij verwijzing naar tweedelij - Richtlijn - Richtlijndatabase
Jicht	Leefstijl en comedicatie bij jicht - Richtlijn - Richtlijndatabase
Nierschade	Leefstijl en dieetmaatregelen bij CNS - Richtlijn - Richtlijndatabase
Hereditaire hemochromatose	Leefstijladviezen bij Hemochromatose - Richtlijn - Richtlijndatabase

alcoholgebruik of van anderen het advies krijgen om minder te drinken. Risicovol drinken wordt vastgesteld met behulp van de Alcohol Use Disorders Identification Screening Test (AUDIT). Een deel van de mensen dat risicovol drinkgedrag heeft, heeft een stoornis in het alcoholgebruik. Dit wordt volgens de DSM-5 gekenmerkt door een patroon van alcoholgebruik dat leidt tot beperkingen, zoals controleverlies, onthoudingsverschijnselen of het opgeven van sociale activiteiten. Het is goed om te realiseren dat de richtlijnmodules uit de richtlijn 'Stoornissen in het gebruik van alcohol' zich richten op het beschrijven van de beste zorg voor patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol.

Naast het bovenstaande wordt in de richtlijnmodules diverse malen gesproken over zwaar en overmatig alcoholgebruik. Onder overmatig alcoholgebruik wordt het drinken van meer dan 14 (vrouwen) en 21 (mannen) glazen alcohol per week verstaan. Voor zwaar drinken geldt een grens van het drinken van ten minste vier (vrouwen) of zes (mannen) glazen alcohol op één dag, minimaal een keer per week.

Bij het interpreteren van de aanbevelingen is het goed om te realiseren dat bij oudere patiënten somatische complicaties van risicovol alcoholgebruik eerder kunnen optreden en er bij oudere patiënten vaker sprake is van een situatie waarbij er meerdere somatische complicaties gelijktijdig aanwezig zijn.

*Er worden in bestaande kwaliteitsdocumenten verschillende termen en bijbehorende definities ten aanzien van alcoholgebruik gehanteerd. Zo wordt in de NHG-Standaard en door het Trimbos de term problematisch alcoholgebruik gebruikt. De werkgroep heeft ervoor gekozen om de term risicovol alcoholgebruik te hanteren, omdat deze term het meeste recht doet aan de patiëntengroep waar deze richtlijnmodules over gaan. Daarnaast sluit deze term ook goed aan bij de internationale literatuur.

Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

Deze richtlijn is geschreven voor zorgverleners in de tweede of derde lijn, die betrokken zijn bij de diagnostiek en behandeling somatische complicaties als gevolg van risicovol alcoholgebruik bij volwassenen.

Voor patiënten

Als je alcohol drinkt, loop je het risico om schade op te lopen en kun je ziek worden. Dit komt doordat alcohol en de afbraakstoffen van alcohol schadelijk kunnen zijn voor het lichaam. Hoe meer je drinkt en hoe langer deze periode is, hoe groter de kans op ernstige blijvende schade is. Voorbeelden van ziektes die je kunt krijgen als gevolg van alcoholgebruik zijn onder andere leverziekten, alvleesklierziekten, neurologische

ziekten en kanker. Soms kunnen deze ziekten ontstaan, zonder dat je zelf weet dat je als gevolg van het alcoholgebruik een risico hebt om deze ziekten te krijgen. Het advies van de Gezondheidsraad is dan ook om geen alcohol te drinken of in ieder geval niet meer dan 1 glas per dag.

Meer informatie over risicovol alcoholgebruik is te vinden alcoholinfo.nl, allesoverdrinken.nl en op Thuisarts [Ik vraag me af of ik te veel drink | Thuisarts.nl](http://Ik.vraag.me.af.of.ik.te.veel.drink)

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm- en Leverartsen (NVMDL). De richtlijn is opgesteld door een multidisciplinaire commissie met vertegenwoordigers vanuit de maag-darm-leverartsen, ziekenhuisapothekers, spoedeisende hulp artsen, verslavingsartsen, psychiaters, intensivisten, klinisch geriaters en klinisch chemici. Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door inbreng van de Nederlandse Leverpatienten Vereniging en Stichting Het Zwarte Gat.

Toepassen

- Implementatieplannen

Status van de richtlijn

De richtlijn maakt deel uit van een cluster en zal op deze wijze jaarlijks beoordeeld worden op geldigheid van aanbevelingen. Hierbij is er specifiek ook aandacht nodig voor de modules die in 2009 zijn ontwikkeld en nu niet herzien:

- Acute en chronische pancreatitis
- Alcohol en zwangerschap

Richtlijn stoornissen in het gebruik van alcohol

Aanbevelingen over de diagnostiek en behandeling van patiënten met stoornissen in het gebruik van alcohol (SGA) zijn hier te vinden: [Startpagina - Stoornissen in het gebruik van alcohol - Richtlijn - Richtlijndatabase](#)

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2025

Beoordeeld op geldigheid : 10-09-2025

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Screening bij somatische klachten

Uitgangsvraag

Bij welke somatische klachten zouden patiënten gescreend moeten worden op alcoholgebruik?

Aanbeveling

Overweeg screening op alcoholgebruik bij het optreden van de volgende symptomen:

Leverziekten

- Spider naevi;
- Ascites en perifeer oedeem;
- Hepatische encefalopathie;
- Bloedingen door portale hypertensie;
- Caput medusae;
- Erythema palmare;
- Icterus;
- Algehele malaise met verlies van eetlust en gewichtsverlies;
- Koorts;
- Pijnlijke bovenbuik door hepatomegalie;
- Teken van lever decompensatie.

Neurologische en psychiatrische klachten

- Perifere neuropathie;
- Auditieve hallucinaties;
- Depressieve stoornissen;
- Verwardheid;
- Visuele hallucinaties;
- Desoriëntatie;
- Loopstoornis;
- Oogbewegingsstoornis;
- Veranderde mentale staat;
- Anhedonie;
- Waanideeën, waaronder jaloersheidswaan;
- Angst;
- Collaps en blackouts;
- Psychosociale problemen;
- (sub)acute ataxie.

Onthoudingssymptomen

- Autonome hyperactiviteit (bijvoorbeeld transpireren of een polsfrequentie hoger dan 100 p/min);
- Toegenomen tremor van de handen;

- Insomnia;
- Passagère visuele, tactiele of auditieve hallucinaties of illusoire vervalsingen;
- Psychomotorische agitatie;
- Generaliseerde tonisch-clonische insulten.

Gastro-intestinale klachten

- Zuurbranden;
- Misselijkheid;
- Diarree;
- Voedingsdeficiëntie.

Mond en keel

- Slikklachten;
- Heesheid;
- Ulcus van het mondslijmvlies.

Cardiale klachten

- Benauwdheid;
- Moeheid;
- Palpaties;
- Tachycardie;
- Perifeer oedeem;
- Hypertensie.

Urogenitale klachten

- Erectiele disfunctie;
- Testiculaire atrofie;
- Amenorroe;
- Infertiliteit;
- Spontane abortus;
- Seksuele problemen.

Overige klachten

- Bilaterale parotisklier hypertrofie;
- Traanklier hypertrofie;
- Spieratrofie;
- Ondervoeding/ afvallen/ anorexia;
- Contractuur van Dupuytren;
- Gynaecomastie;
- Bacteriële infectie;
- Pijnlijke en gezwollen spieren;

- Botfracturen;
- Trauma en verwondingen;
- Bleekheid;
- Verhoogde bloedingsneiging;
- (onbegrepen) Incontinentie;
- Afname in zelfredzaamheid.

NB: deze lijst van symptomen is niet volledig, er kunnen meer symptomen zijn die kunnen wijzen op risicovol alcoholgebruik. Daarnaast is het belangrijk om ook andere potentiële oorzaken uit te sluiten.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Voor het beantwoorden van deze uitgangsvraag zijn alleen narratieve reviews geïnccludeerd. Aangezien deze reviews niet systematisch hebben gezocht naar literatuur, is de bewijskracht niet beoordeeld en zijn er geen literatuurconclusies opgesteld.

Er dient te worden opgemerkt dat de bovenstaande analyse van de literatuur zich richt op de klinische symptomen van risicovol alcoholgebruik en niet een eventuele etiologische relatie tussen alcoholgebruik en het ontstaan van diverse ziekten. Zo komen de symptomen die een uiting zijn van de onderliggende ziekte uit de literatuur naar voren, maar worden geen resultaten gevonden bij een oorzakelijk verband, bijvoorbeeld zoals bekend is dat alcoholgebruik een risicofactor is voor cardiovasculaire aandoeningen of kanker. In deze module wordt verder niet ingegaan op deze associaties tussen alcoholgebruik en de diverse aandoeningen, maar worden met name symptomen/ klachten benoemd waarbij er gescreend dient te worden op risicovol alcoholgebruik. Daarnaast is het van belang om op te merken dat in deze module diverse termen worden gebruikt, zoals symptomen, klachten en condities. Hoewel de werkgroep heeft geprobeerd om hierin eenduidig te zijn, bleek geen van de gekozen termen geheel te voldoen. Temeer omdat in de literatuur ook geen eenduidige lijn aangehouden wordt en ervoor is gekozen om zo dicht mogelijk bij de vertaling van de bronnen te blijven.

Overige belangrijke klachten

Om een zo compleet mogelijk overzicht te geven van symptomen worden de gevonden resultaten uit de literatuur aangevuld met andere kennisbronnen, waaronder leerboeken, websites en de NHG-Standaard Problematisch alcoholgebruik. Hieronder worden symptomen benoemd die niet direct uit de literatuur search naar voren kwamen.

- Vanuit de klinische praktijk is bekend dat alcoholgebruik kan leiden tot een scala aan gastro-enterologische klachten, zoals bijvoorbeeld zuurbranden, misselijkheid of een veranderd ontlastingspatroon. Multipale factoren spelen een rol in het ontstaan van diarree. Zo heeft alcohol een effect op de motiliteit en permeabiliteit van de darm en de bloedstroom, en ook voedingsdeficiënties kunnen optreden (Haber, 2021). Daarnaast is mucosale schade van de dunne darm na acute en chronische alcoholinname beschreven (Bode, 1997). Ook kan alcoholgebruik leiden tot kwantitatieve en kwalitatieve veranderingen aan het microbiom, met inflammatie en hyperpermeabiliteit als gevolg (Engen, 2015). Indien een andere etiologie en/of andere verklarende ziektebeelden uitgesloten is/zijn of

er een sterk verhoogde a priori kans van de associatie tussen alcohol en gastro-enterologische klachten is, is het goed dit te overwegen in de spreekkamer en hiervoor ook aandacht te hebben in het gesprek met de patiënt;

- Tumoren van de slokdarm en in het mond-en KNO-gebied komen meer voor bij alcoholgebruik (Boomsma, 2014). Symptomen hiervan zijn bijvoorbeeld reflux- of slikklachten, heesheid en een ulcus van het mondslijmvlies;
- Een alcoholische cardiomyopathie geeft symptomen van hartfalen, zoals benauwdheid, moeheid, palpitaties, tachycardie of perifeer oedeem. Alcoholgebruik heeft tijdsgebonden effecten op de bloeddruk. Binnen zes uur veroorzaakt het een bloeddrukdaling en na 13 uur een bloeddrukstijging (Tasnim, 2020). Langdurig alcoholgebruik kan hypertensie veroorzaken;
- Alcoholgebruik kan obstructief slaapapneusyndroom verergeren. Symptomen hiervan zijn nachtelijke ademstops, moeheid overdag en snurken (Taveira, 2018);
- Naast een caput medusae kunnen ook spider naevi en erythema een uiting zijn van levercirrose (Boomsma, 2014);
- Collaps en blackouts, seksuele problemen, psychosociale problemen (Boomsma, 2014);
- Slecht slapen komt voor door een verminderde REM-slaap en een deficiënte diepe slaap (Fauci, 1998);
- Alcoholische myopathie kan zich uiten in pijnlijke en gezwollen spieren (Fauci, 1998) en tot proximale spierzwakte. Het kent een acute en een chronische vorm;
- Fracturen kunnen sneller ontstaan door een veranderd calcium metabolisme (Fauci, 1998);
- Bij mannen komt erectiele dysfunctie en testiculaire atrofie voor. Bij vrouwen kan alcoholgebruik leiden tot amenorroe, infertiliteit en spontane abortus (Fauci, 1998);
- Trauma of verwondingen (Mukamal, 2024);
- Angst (Mukamal, 2024);
- Bij oudere patiënten kunnen ook (onbegrepen) incontinentie en afname in zelfredzaamheid voorkomen.

De DSM-5 TR (American Psychiatric Association, 2022) beschrijft de onthoudingssymptomen van alcoholgebruik. Hierbij is er tolerantie opgetreden bij het alcoholgebruik en bij het staken van alcoholgebruik kunnen de volgende klachten optreden:

- Autonome hyperactiviteit (bijvoorbeeld transpireren of een polsfrequentie hoger dan 100 p/min);
- Toegenomen tremor van de handen;
- Insomnia;
- Misselijkheid of braken;
- Passagère visuele, tactiele of auditieve hallucinaties of illusoire vervalsingen;
- Psychomotorische agitatie;
- Angst;
- Gegeneraliseerde tonisch-clonische insulten.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Bij een verdenking op risicovol alcoholgebruik kan het onderzoek doen naar de tekenen hiervan voor een patiënt confronterend zijn, met name als de patiënt nog weinig inzicht heeft in zijn of haar alcoholgebruik of als deze nog niet klaar is om het alcoholgebruik te minderen. Het kan overkomen als stigmatiserend. Het kan voorkomen dat patiënten verdere diagnostiek weigeren door schaamte over het alcoholgebruik. De hulpverlener dient zich hiervan bewust te zijn. Tegelijkertijd zijn er ook patiënten die open zijn over het

alcoholgebruik, zeker wanneer duidelijk wordt uitgelegd waarom hiernaar wordt gevraagd. Indien nodig, kan motiverende gespreksvoering worden ingezet om vooruitgang te boeken (zie ook module communicatie en bejegening).

Kosten (middelenbeslag)

Deze richtlijnmodule beoogt screening en diagnostiek naar risicovol alcoholgebruik te bevorderen door het meer bewust maken van de professional op mogelijke symptomen van risicovol alcoholgebruik. Dit zou kunnen leiden tot een toename van diagnostiek, wat zorgt voor verhoogde inzet van tijd van een professional en hogere diagnostiekkosten. Echter op langere termijn zal betere en vroegere detectie van risicovol alcoholgebruik kunnen zorgen voor het eerder interveniëren in het alcoholgebruik, wat kan leiden tot reductie van alcoholgebruik en het daarmee gepaard gaande risico op (somatische) complicaties. Dit leidt uiteindelijk tot verminderde zorgkosten voor de samenleving.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Voor het detecteren van en het handelen naar de genoemde symptomen vraagt een hoge mate van alertheid van de professional op deze symptomen. In het bijzonder is het van belang voor de professional om zich te scholen in het klinisch redeneren voor het koppelen van de symptomen aan de potentieel onderliggende ziekte. Meer aandacht voor de somatische klachten die kunnen voortkomen uit alcoholgebruik kan ervoor zorgen dat de professional beter geëquipeerd is om aan deze zorgvraag te voldoen.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Enkele van de gevonden symptomen zijn weinig specifiek voor aandoeningen bij risicovol alcoholgebruik en kan je bij veel onderliggende aandoeningen aantreffen. Dit maakt dat het van belang is om bij symptomen die kunnen wijzen op meerdere aandoeningen de verschillende oorzaken uit te sluiten. Hierbij kan een screening op alcoholgebruik bij de diagnostiek horen, maar zal ook andere diagnostiek een belangrijke rol spelen.

Andere symptomen zijn meer specifiek te vinden bij een door alcohol uitgelokte aandoening. Hierbij is het meer van belang om te screenen naar alcoholgebruik. Het is dan echter van belang dat ook minder waarschijnlijke oorzaken niet over het hoofd worden gezien.

Onderbouwing

Achtergrond

An alcohol use disorder is often missed. There is a taboo on discussing hazardous alcohol use and healthcare professionals do not always systematically ask about alcohol use.

There are many somatic conditions resulting from alcohol use. If the healthcare professional is aware of how these physical conditions can manifest, hazardous alcohol use can be detected more quickly. Early detection may lead to earlier intervention, which provides greater health benefits for patients.

Samenvatting literatuur

Gastrointestinal conditions

No studies could be included that gave information on somatic conditions due to gastrointestinal problems related to alcohol use.

Liver abnormalities

Four studies (Hernandez-Evole, 2024; Hernandez-Tejero, 2023; Provan, 2023; Chernyavsky, 2020) reported on somatic conditions related to alcohol use and liver disease or abnormalities. In Table 3, an overview is given of the somatic conditions.

Table 3 Overview of somatic conditions (i.e. liver abnormalities) indicative of alcohol use and potential underlying disease.

Somatic conditions	Potential underlying disease
Bilateral parotid gland hypertrophy	Early ALD
Lacrimal gland hypertrophy	
Muscle wasting	
Malnutrition	
Dupuytren's contractures	
Peripheral neuropathy	
Gynecomastia	Cirrhosis
Wide spider angiomas	
Ascites and peripheral edema	Cirrhosis/liver decompensation
Liver encephalopathy	
Portal hypertensive bleeding	
Bacterial infection	
Rapidly progressive jaundice	AH (with underlying ALD or ASH)
Malaise with anorexia and weight loss	
Fever	
Upper quadrant abdominal pain due to tender hepatomegaly	
Signs of liver decompensations	

Alcohol-related Liver Disorder/Disease, ALD; Alcohol-associated Hepatitis, AH; Alcoholic Steatohepatitis, ASH

Skin abnormalities

No studies were found on somatic conditions due to skin problems related to alcohol use.

Neurological conditions

Two studies (Skryabin, 2023; Barrio, 2021) reported on somatic conditions related to alcohol use and neurological problems. In Table 4, an overview is given of the somatic conditions.

Table 4 Overview of somatic conditions (i.e. neurological conditions) indicative of alcohol use and potential underlying disease.

Somatic conditions	Potential underlying disease
Auditory hallucinations*	Acute alcoholic hallucinosis related to alcohol withdrawal syndrome
Affective disorders	Acute alcoholic hallucinosis
Confusional state**	Alcohol withdrawal / delirium tremens
Visual hallucinations	
Disorientation	
Gait ataxia	
Ophthalmoplegia	Wernicke's syndrome & if progression to permanent neurological dysfunction or Korsakoff's syndrome
Mental disturbances typical of confusional states	
Anhedonia	
Chronic and persistent delusions	Delusional disorder
Delusional or morbid jealousy	Othello's syndrome

* Characteristics of auditory hallucinations are hearing one or two voices with repeating words or phrases (Skryabin, 2023). Also, the conversation may take place close to the patient, but not involve the patient. If the hallucinations change where the patient becomes involved, this could indicate an advanced stage of the alcoholic hallucinosis.

** Confusional state is characterised by a clouded and fluctuating sensorium that lasts for 2 to 4 days after alcohol intake has stopped (Barrio, 2021).

Cardiovascular symptoms

No studies were found on somatic conditions related to alcohol use and cardiovascular symptoms.

Cancer

No studies were found on somatic conditions related to alcohol use and cancer.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: *Which somatic conditions indicative of certain diseases are also related to alcohol use?*

Table 1: Description of the PICO, used for searching and selecting the literature.

Patients	All patients ≥ 18 years of age who present to a medical provider.
Somatic conditions resulting from alcohol use*	- gastrointestinal conditions: nausea, vomiting, heartburn, stomach bleeding, melena; - liver abnormalities: hepatitis, cirrhosis, liver steatosis, liver fibrosis; - skin abnormalities: caput medusa, spider nevi - neurological conditions: seizure, delirium, Wernicke encephalopathy (nystagmus, confusion, disturbed gait), polyneuropathy; - cardiovascular symptoms: hypertension, cardiomyopathy, arrhythmia, myocardial infarction; - carcinomas: esophagus, colon, mouth, throat, liver, pancreas, breast.
Outcome	Alcohol use
Other selection criteria	Study design: systematic and narrative reviews Published in 2019 or more recent

* This list is non exhaustive and systematic literature search was not restricted to those terms. For details see search strategy.

** The working group acknowledges that the terms on this list reflect symptoms on the one hand and diseases on the other hand. During development of the module, the working group decided that the recommendations should focus on somatic conditions that are likely the result of hazardous alcohol use and not on the association between alcohol consumption and diseases. These conditions may however be a manifestation of a disease resulting from hazardous alcohol consumption, but this is not a condition for inclusion on the list.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 1 February 2024. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 20990 hits of which 5517 hits were published in 2019 or later. Studies were selected based on the following criteria: a narrative or systematic review describing somatic conditions and associated underlying disease related to alcohol use. Therefore, studies focusing on the association between alcohol use and development of diseases were excluded. For the selection of relevant articles, ASReview was

used. ASReview uses state-of-the-art active learning techniques to select the most relevant articles from a large number of potential hits. To run the program, priors need to be indicated. A prior is an article that is found in the current number of hits and complies (or not) to the current selection criteria. Since the literature was too diverse to be selected with ASReview, subsets were created based on the list with somatic conditions in Table 1. The working group is aware that this may have led to some relevant articles being missed. The standard (default) model specifications were used for the screening for these papers. Priors were searched for each area/subset. The results are given in Table 2.

Table 2 Results from ASReview per area of somatic conditions

Area	Total screened records	Stopped after x number of irrelevant records	Number of potentially relevant articles** (number finally included)
Gastrointestinal conditions	266	265	1 (0)
Liver abnormalities	250	152	14 (4)
Skin abnormalities*	0		
Neurological conditions	208	105	9 (2)
Cardiovascular conditions	252	106	14 (0)
Carcinomas	297	108	10 (0)

* No priors could be found to use for ASReview. ** Reasons for exclusion are given in the exclusion table.

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2025

Beoordeeld op geldigheid : 10-09-2025

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

American Psychiatric Association. (2022). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5e editie, tekstherziening). American Psychiatric Publishing.

Barrio P, Seeman M, González-Rodríguez A. Alcohol and Psychosis: A Narrative Review of the Prevalence, Clinical Manifestations, and Management of Alcohol-related Psychotic Symptoms. *Current Psychiatry Research and Reviews*. 2021;17(2):72-80.

Bode C, Bode JC. Alcohol's role in gastrointestinal tract disorders. *Alcohol Health Res World*. 1997;21(1):76-83. PMID: 15706765; PMCID: PMC6826790.

Boomsma LJ, Drost IM, Larsen IM, Luijkx JJHM, Meerkerk GJ, Valken N, Verduijn M, Burgers JS, Van der Weele GM, Sijbom M. NHG-Standaard problematisch alcoholgebruik. Gepubliceerd: september 2014, versie na laatste aanpassing april 2021.

Chernyavsky S, Dharapak P, Hui J, Laskova V, Merrill E, Pillay K, Siau E, Rizk D. Alcohol and the Hospitalized Patient. *Med Clin North Am*. 2020 Jul;104(4):681-694.

- Engen PA, Green SJ, Voigt RM, Forsyth CB, Keshavarzian A. The Gastrointestinal Microbiome: Alcohol Effects on the Composition of Intestinal Microbiota. Alcohol Res. 2015;37(2):223-36. PMID: 26695747; PMCID: PMC4590619.
- Haber PS, Kortt NC. Alcohol use disorder and the gut. Addiction. 2021 Mar;116(3):658-667. doi: 10.1111/add.15147. Epub 2020 Jul 7. PMID: 32511812.
- Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ et al. Harrison's principles of internal medicine. McGraw-Hill. 1998; 14th edition.
- Hernández-Évole H, Jiménez-Esquivel N, Pose E, Bataller R. Alcohol-associated liver disease: Epidemiology and management. Ann Hepatol. 2024 Jan-Feb;29(1):101162.
- Hernandez-Tejero M, Clemente-Sanchez A, Bataller R. Spectrum, Screening, and Diagnosis of Alcohol-related Liver Disease. J Clin Exp Hepatol. 2023 Jan-Feb;13(1):75-87.
- Mukamal, KJ. Overview of the risks and benefits of alcohol consumption. In: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. Geraadpleegd op 9 september 2024 op <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-risks-and-benefits-of-alcohol-consumption>.
- Provan L, Forrest EH. Alcohol and the liver. Medicine. 2023;51(5):331-335.
- Skryabin VY, Martinotti G, Franck J, Zastrozhin MS. Acute Alcoholic Hallucinosis: A Review. Psychopathology. 2023;56(5):383-390.
- Tasnim S, Tang C, Musini VM, Wright JM. Effect of alcohol on blood pressure. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Jul 1;7(7):CD012787. doi: 10.1002/14651858.CD012787.pub2. PMID: 32609894; PMCID: PMC8130994.
- Taveira KVM, Kuntze MM, Berretta F, de Souza BDM, Godolfim LR, Demathe T, De Luca Canto G, Porporatti AL. Association between obstructive sleep apnea and alcohol, caffeine and tobacco: A meta-analysis. J Oral Rehabil. 2018 Nov;45(11):890-902. doi: 10.1111/joor.12686. Epub 2018 Jul 18. PMID: 29971810.

Detectie overmatig en zwaar alcoholgebruik

Uitgangsvraag

Wat is de waarde van een laboratoriumtest om patiënten met overmatig of zwaar alcoholgebruik te detecteren?

Aanbeveling

Gebruik voor het screenen op **overmatig en zwaar alcoholgebruik** eerst een gevalideerde vragenlijst, zoals de AUDIT-C.

Overweeg de inzet van fosfatidylethanol (PEth) voor de detectie van overmatig en zwaar alcoholgebruik in de acute of poliklinische setting bij een negatieve AUDIT-C en een vermoeden op overmatig of zwaar alcoholgebruik.

Wees terughoudend met de inzet van ethylglucuronide (EtG) en carbohydraat-deficient transferrin (%CDT) voor de detectie van overmatig of zwaar alcoholgebruik, aangezien er geen uitspraak gedaan kan worden over de waarde hiervan in verband met het ontbreken van literatuur.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Voor deze module is een literatuuranalyse gedaan naar de diagnostische accuratesse van fosfatidylethanol (PEth), ethylglucuronide (EtG) en carbohydraat-deficient transferrin (%CDT) in het detecteren van overmatig en zwaar alcoholgebruik, afgezet tegen de Alcohol Use Disorder Identification Test-Consumption (AUDIT-C). De AUDIT-C is een verkorte versie van de AUDIT en bevat alleen drie vragen over alcoholconsumptie. Hiermee wordt de mate van gebruik van alcohol duidelijk. In tegenstelling tot de volledige AUDIT worden alcohol gerelateerde problemen niet geïnventariseerd met de AUDIT-C. Aangezien het in deze module gaat over de hoeveelheid alcohol en niet over de impact van het alcoholgebruik op het leven de patiënt, is het gebruik van de AUDIT-C passend bij de vraagstelling van deze module. Een andere belangrijke overweging om de AUDIT-C te gebruiken is dat de afnametijd korter is dan die van de AUDIT en daarmee beter haalbaar is in de (acute) klinische praktijk.

De bewijskracht van de resultaten voor de diagnostische accuratesse van PEth was zeer laag vanwege risico op bias en indirectheid. De bewijskracht van de resultaten voor EtG kon niet worden bepaald, vanwege grote heterogeniteit. Daarnaast is het goed om te benoemen dat beide geïncludeerde studies die keken naar de diagnostische waarde van EtG zijn uitgevoerd bij zwangere vrouwen. Er zijn geen studies gevonden die naar de diagnostische accuratesse van %CDT hebben gekeken, vergeleken met de AUDIT-C. De uiteindelijke bewijskracht is daarmee zeer laag. Er is dus sprake van een kennisvraag.

Het is belangrijk om te benoemen dat er geen gouden standaard beschikbaar is voor het bepalen van de mate van alcoholgebruik. De huidige studieresultaten zijn afgezet tegen de AUDIT-C, waarbij de antwoorden op de vragen door de patiënt zelf worden gegeven.

PEth, EtG en %CDT verschillen in hoe lang ze na ingestie alcoholgebruik kunnen detecteren. Een overzicht van de laboratoriumtesten in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde (NTvG, Bergkamp, 2021) geeft de volgende normalisatietijden:

- PEth: 1-3 weken
- EtG: 4-80 uur
- %CDT: 2-3 weken
- Bloedalcoholconcentratie (BAC): 1-5 uur

Voor het aantonen van een alcoholpromillage kan de BAC worden bepaald in bloed of in uitgeademde lucht. Deze test is goedkoop (Bergkamp, 2021; <5 euro). De BAC toont echter alleen zeer recent (uren voorafgaand aan afname) alcoholgebruik aan en is niet bruikbaar voor het aantonen van langdurig alcoholgebruik. Detectie van langdurig alcoholgebruik is ook mogelijk door middel van een EtG-bepaling uit haar. Echter deze test is in veel laboratoria niet beschikbaar en het is een dure bepaling (>400 euro). Om deze redenen is ervoor gekozen om deze tests niet mee te nemen in de literatuuranalyse en daarmee in deze module.

Behalve voor het detecteren van overmatig of zwaar alcoholgebruik om gezondheidsredenen, kunnen de tests worden ingezet om te detecteren of er überhaupt alcoholgebruik is geweest. Dit kan bijvoorbeeld van waarde zijn bij een al bekende stoornis in het gebruik van alcohol om daarmee abstinentie van alcohol te monitoren (zie ook overwegingen in module screening, classificatie, diagnostiek, indicatiestelling, monitoring en evaluatie uit de richtlijn Stoornissen in het gebruik van alcohol).

In deze situaties wordt vaak gebruik gemaakt van EtG, sneltesten of blaastesten (BAC). Hierbij is soms de diagnostische accuratesse minder van belang en hoeft er geen onderscheid gemaakt te worden tussen eenmalig alcoholgebruik en overmatig of zwaar alcoholgebruik. In dat geval kan worden overwogen om een eenvoudig uitvoerbare of goedkopere test in te zetten, of een test die minder lang positief blijft na gebruik, zoals een EtG- of BAC-bepaling.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

De inzet van een laboratoriumtest gericht op het gebruik van alcohol kan een negatief effect hebben op de behandelrelatie tussen zorgverlener en patiënt vanwege het controlerende aspect, met name in de vrijwillige zorg. Zelfrapportage van alcoholgebruik lijkt in het geval van een stoornis in het gebruik van alcohol een grotere therapeutische waarde te hebben vanwege het minder controlerende karakter en heeft daarmee mogelijk tevens een positief effect op de behandelrelatie. Echter, wanneer overmatig of zwaar alcoholgebruik wordt vermoed en de patiënt dit blijft ontkennen, kan het aantonen hiervan door middel van een laboratoriumtest de patiënt alsnog motiveren om het gesprek aan te gaan over het alcoholgebruik. Een doel hiervan kan zijn om toe te leiden naar een behandeling van de stoornis in het gebruik van alcohol of het eerder signaleren van (lange termijn) complicaties van alcoholgebruik.

De aanvraag van een laboratoriumtest dient met goedkeuring van de patiënt te gebeuren. Het is denkbaar dat een patiënt die op dat moment schaamte ervaart over het alcoholgebruik en/of nog niet open staat voor behandeling, geen toestemming zal geven voor het uitvoeren van het onderzoek. Hierdoor kan overmatig of zwaar alcoholgebruik onopgemerkt blijven. Anderzijds kan het weigeren van een laboratoriumtest door de patiënt op zichzelf al opening geven voor een gesprek over alcoholgebruik, waarmee de mate van alcoholgebruik alsnog aan het licht kan komen door zelfrapportage.

Kosten (middelenbeslag)

De kosten per test variëren per laboratorium. Een overzicht van laboratoriumtesten in het NTvG (Bergkamp, 2021) geeft de volgende kosten:

- PEth: relatief duur (>50 euro)*
- EtG: gemiddeld (20-40 euro) tot relatief duur (>50 euro)
- %CDT: gemiddeld (20-40 euro) tot relatief duur (>50 euro)

Hieruit blijkt dat PEth een duurdere bepaling is om in te zetten, zeker in vergelijking met andere methoden voor het aantonen en kwantificeren van alcoholgebruik.

* Bij navraag bij enkele laboratoria door leden van de werkgroep blijkt dat de kosten veelal >100 euro per aanvraag liggen.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Hoewel veel laboratoria de bepaling van EtG en %CDT kunnen uitvoeren, is het aanvragen van PEth niet bij alle laboratoria mogelijk of kan er vertraging zijn, omdat het monster moet worden opgestuurd naar een ander laboratorium. In Nederland is er op dit moment nog een beperkt aanbod van laboratoria die PEth kunnen bepalen. De verwachting is dat dit aanbod in de toekomst zal toenemen. In België en de Scandinavische landen is dit aanbod aanzienlijk groter.

Hoewel het wenselijk en van belang is om screening uit te voeren en continue afname daarvan te stimuleren, blijkt uit studies dat routinescreening op overmatig en zwaar alcoholgebruik door middel van vragenlijsten op de spoedeisende hulp (SEH) vaak niet haalbaar is om uiteenlopende redenen, onder andere omdat personeel er vaak onvoldoende tijd en rust voor heeft en niet alle patiënten kunnen of willen meewerken (Van Loon, 2020). Laboratoriumtests die screenen op overmatig en zwaar alcoholgebruik zouden kunnen bijdragen aan een betere detectie hiervan. Een dergelijke test zou tegelijk met ander bloedonderzoek dat wordt ingezet na binnenkomst op de SEH bepaald kunnen worden. Het is op de SEH meestal van belang dat de bepaling snel (cito) uitgevoerd kan worden en de uitslag binnen een tot twee uren bekend kan zijn, om deze mee te kunnen nemen bij het bepalen van het behandelbeleid. Als cito bepaling niet mogelijk is, kan dat een belemmering zijn voor de implementatie. Het aanvragen van een cito PEth-bepaling is op dit moment in Nederland niet mogelijk. Voor CDT en EtG is dit wel mogelijk, indien dit met immunoassay wordt gemeten.

Aanbeveling

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de diagnostische procedure

PEth

De bewijskracht van de resultaten over de diagnostische accuratesse van PEth in het aantonen van overmatig en zwaar alcoholgebruik ten opzichte van de AUDIT-C is zeer laag. Vanwege de hogere kosten en de minder goede beschikbaarheid van de PEth test kan de toepasbaarheid beperkt zijn.

EtG

Uit de literatuur wordt niet duidelijk wat de meerwaarde is van de inzet van EtG in het opsporen van overmatig en zwaar alcoholgebruik. De gevonden literatuur bestond enkel uit studies bij zwangere vrouwen met heterogene resultaten. Derhalve konden geen conclusies worden geformuleerd. De beschikbaarheid van laboratoria die testen op EtG is groter dan PEth en de kosten zijn lager.

%CDT

Voor %CDT zijn er geen studies gevonden die voldeden aan de inclusiecriteria. Derhalve konden hierover geen conclusies worden geformuleerd. De beschikbaarheid van laboratoria die testen op %CDT is groter dan PEth en de kosten zijn lager.

De AUDIT-C is een accurate screener (zie overwegingen in module Screening, Classificatie, Diagnostiek, Indiciestelling, Monitoring en evaluatie uit de richtlijn Stoornissen in het gebruik van alcohol en Bisschop, 2025). De uitvoer brengt slechts beperkte kosten met zich mee. Ondanks de geringe afnametijd kan de daadwerkelijke inzet op de SEH en poliklinieken wisselend zijn vanwege onder andere aanwezige tijdsdruk en/of onvoldoende scholing bij het zorgpersoneel en de toestand waarin de patiënt verkeert, die screening kan bemoeilijken.

Onderbouwing

Achtergrond

In clinical practice, there may be various reasons for detecting alcohol use. The amount of alcohol use that needs to be detected depends on the patient's situation and the treatment plan. For example, to determine a possible candidate for liver transplantation after chronic alcohol use and for monitoring abstinence after an alcohol use disorder, the use of any amount of alcohol needs to be detected. However, when trying to prevent long-term health risks, detection of only excessive or heavy alcohol use is necessary. In this module, we only focus on the accuracy of three laboratory tests in determining excessive or heavy alcohol use, in comparison to the AUDIT-C questionnaire. The accuracy of these laboratory tests in detecting any amount of alcohol use is not evaluated in this module.

For this question two different settings were distinguished:

Emergency department:

Alcohol-related health problems are common in the emergency department (ED). However, excessive and heavy alcohol use is not always apparent. Not every healthcare professional routinely asks patients about alcohol use, routine screening is not always feasible in the ED and patients are sometimes hesitant to answer the questions about alcohol use truthfully. Therefore, there is a need for a reliable tool that can help determine the extent to which patients use alcohol. Knowledge of the extent to which patients use alcohol is not only relevant in the diagnostic process, it is also important for considering treatment options, as several medications used and prescribed in the ED can interact with alcohol. In addition, excessive and heavy alcohol use can have a detrimental effect on the recovery from many conditions and interventions. This has to be taken into account when deciding whether or not to carry out a treatment and to properly inform patients about the risks. Hence, for successful and safe treatment of health issues, it is crucial that the healthcare professional is informed about the patient's alcohol use.

When excessive and heavy alcohol use can be detected by an accurate, reliable laboratory test, patients can subsequently be educated about risks, the treatment plan can be adapted to reduce risks of the drug-alcohol interactions, and if necessary, a referral for treatment of an alcohol use disorder can be made in order to prevent further harm.

Outpatient setting:

In the outpatient setting, screening for excessive or heavy alcohol use is mainly intended for the detection of an alcohol use disorder, for solving unexplained medical complaints and for early detection of long-term health risks associated with alcohol use. Recently, alcohol screening has received more attention. Especially self-reporting screening questionnaires are increasingly used. One of these questionnaires is the AUDIT-C, a validated and accurate screening tool for excessive and heavy alcohol use (zie overwegingen in module Screening, Classificatie, Diagnostiek, Indicatiestelling, Monitoring en evaluatie uit de richtlijn Stoornissen in het gebruik van alcohol en Bisschop, 2025).

However, self-reporting questionnaires carry the risk of acquiring socially desirable answers. Therefore, there is a need for an objective screening tool such as a laboratory test, detecting not only excessive or heavy alcohol use during the last few hours but also for longer periods.

Conclusies / Summary of Findings*Phosphatidylethanol (PEth)*

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the diagnostic accuracy of PEth bloodconcentration in determining (severe) alcohol misuse in adults, as compared to AUDIT-C. <i>Sources: Gerbase, 2021; Afshar, 2018; Schröck, 2017</i>
---------------------------	--

Ethylglucuronide (EtG)

No GRADE	No conclusion was drawn on the diagnostic accuracy of EtG concentration in urine of pregnant women to determine alcohol misuse, as the results were too heterogenous. <i>Sources: Ceci, 2022; Ferraguti, 2017</i>
---------------------	---

Carbohydrate-deficient transferrin (%CDT)

No GRADE	No evidence was found on the diagnostic accuracy of %CDT in the detection of (chronic) excessive alcohol use in adult patients who are suspected of (chronic) excessive alcohol use. <i>Source: -</i>
---------------------	---

Samenvatting literatuurDescription of studies

Gerbase (2021) performed a study on the diagnostic performance of phosphatidylethanol (PEth) for detection of alcohol misuse. They included 238 injured patients at the emergency department (ED). Whole blood samples were collected to determine PEth levels (16:0/18:1 fatty acids). Cut-offs of 18.3 ng/ml and 23.9 ng/ml were the most optimal cut-offs to indicate respectively alcohol misuse and severe alcohol misuse. The Alcohol Use Disorders Identification Test – Consumption (AUDIT-C) was used as a reference standard. Alcohol misuse was defined as AUDIT-C ≥ 3 (women)/ ≥ 4 (men) and severe alcohol misuse as AUDIT-C ≥ 6 . Prevalences of

alcohol misuse and severe alcohol misuse were respectively 26.9% and 13.9%. Mean (95CI%) age was 41.7 (39.3 to 44) years and 67.6% of the patients was male. Time interval between blood sampling and filling out the AUDIT-C was not reported.

Afshar (2018) performed a study on the diagnostic performance of PEth for detection of alcohol misuse. They included 122 patients, of whom 31 were critically ill patients. Other participants were patients with alcohol use disorder (AUD, n=51) and matched controls (healthy volunteers, n=38). Whole blood samples were taken, from which dried blood spots were collected and analyzed for PEth (16:0 and 18:1 fatty acids). Cut-offs of 250 ng/ml and 400 ng/ml were used to indicate respectively alcohol misuse and severe alcohol misuse. The AUDIT-C was used as a reference standard. Alcohol misuse was defined as AUDIT-C ≥ 3 (women)/ ≥ 4 (men) and severe alcohol misuse as AUDIT-C ≥ 8 (men) and ≥ 6 (women). Prevalences of moderate and severe alcohol misuse were respectively 11.5% and 40.2%. Median (IQR) age was 43.5 (36 to 50) years and 76.2% of the patients was male. Time interval between blood sampling and filling out the AUDIT-C was not reported.

Schröck (2017) performed a study on the diagnostic performance of PEth for detection of alcohol (mis)use. They included data from 300 healthy volunteers. Inclusion nor exclusion criteria were reported. Whole blood samples were obtained after blood donation at blood donation centers and analyzed within three days for PEth (16:0 and 18:1/18:2 fatty acids). A cut-off of 112ng/ml was used to indicate severe alcohol misuse. The AUDIT-C was used as a reference standard. Moderate alcohol use was defined as AUDIT-C ≤ 3 (women)/ ≤ 4 (men) and excessive alcohol use as AUDIT-C ≥ 5 (men) and ≥ 4 (women). Prevalences of moderate and severe alcohol use were respectively 71% and 25%. Mean ($\pm$ SD) age was 47 ± 13 years and 67.6% of the patients was male. Time interval between blood sampling and filling out the AUDIT-C was not reported.

Ceci (2022) performed a study on the diagnostic performance of ethylglucuronide (EtG) for the detection of alcohol misuse in pregnant women. They included 309 pregnant women, who had a follow-up visit at the ambulatory of the department Gynaecology and Obstetrics. A food diary interview was used to indirectly understand alcohol habits. Afterwards, women were asked to fill in three structured questionnaires (AUDIT-C, T-ACE and TWEAK) and to provide a urine sample (to determine the EtG-concentration). For this question, the AUDIT-C was used as a reference standard. Hazardous or harmful alcohol use was defined as AUDIT-C ≥ 3 . A cut-off of 100 ng/ml was used to indicate exposure to alcohol. Median (range) age was 32 (17 to 44) years.

Ferraguti (2017) performed a study on the diagnostic performance of EtG for the detection of alcohol misuse in pregnant women. They included 70 pregnant women, who had a follow-up visit at the ambulatory of the Gynaecology and Obstetrics department. Per hospital guidelines, gynecologists first used motivational interviewing and supportive dialogue to talk about alcohol use with pregnant women. Afterwards, women were asked to provide a urine sample (to determine the EtG-concentration) and to fill in three structured questionnaires (AUDIT-C, T-ACE and TWEAK). For this question, the AUDIT-C was used as a reference standard. Hazardous or harmful alcohol use was defined as AUDIT-C ≥ 3 . A cut-off of 100 ng/ml was used to indicate exposure to alcohol. Mean ($\pm$ SD) age was 33 ± 7 years.

Results

Phosphatidylethanol (PEth)

Three studies (Gerbase, 2021; Afshar, 2018 and Schröck, 2017) researched the diagnostic accuracy of PEth in

determining (severe) alcohol misuse in adults compared to AUDIT-C. Schröck (2017) only reported results for severe alcohol misuse. Alcohol misuse was defined as ≥ 4 in men and ≥ 3 in women. Severe alcohol misuse was defined as ≥ 6 (Gerbase, 2021), ≥ 8 in men and ≥ 6 in women (Afshar, 2018) or ≥ 4 in women and ≥ 5 in men (Schröck, 2017).

Results on diagnostic accuracy of PEth are shown in Table 1 for detection of alcohol misuse and in Table 2 for detection of severe alcohol misuse. When interpreting the results, it is important to take into account that the cut-offs varied widely between the studies. In the consensus paper on the use of PEth for the assessment of abstinence and extent of alcohol consumption (Luginbühl, 2022) the following cut-offs were proposed:

- <20 ng/mL: compatible with abstinence or low alcohol consumption;
- ≥ 20 ng/mL but <200 ng/mL: alcohol consumption;
- ≥ 200 ng/mL: strongly suggestive of chronic excessive alcohol consumption

In the studies of Gerbase (2021) and Schröck (2017) lower cut-offs were applied, while the cut-offs used by Afshar (2018) were relatively high.

Two studies did not report the confidence intervals for sensitivity or specificity, nor could they be calculated as the authors did not report the crude numbers (Gerbase, 2021 and Schröck, 2018). Two studies used whole blood to measure PEth (Gerbase, 2021; Schröck, 2017) and one study a dried blood sample (Afshar, 2018). However, this should not influence the results.

In short, sensitivity and specificity of PEth for the detection of alcohol misuse is $<85\%$, apart from the specificity in Afshar's study (2018). The results for PEth in the detection of severe alcohol misuse, compared with the AUDIT-C were heterogeneous, with sensitivity and specificity varying from respectively 22.9% to 91.2% and 78.4% to 96.6%.

The results from Table 1 showed a small to moderate benefit for the posttest probability. In other words, using results from PEth increases the likelihood in determining alcohol use (LR+) or non-use (LR-). The results from Table 2 in determining severe alcohol use were similar. However, Schröck (2018) may indicate that PEth does not decrease the posttest probability in case of alcohol non-use (LR-). However, the results could not be pooled, because confidence intervals were not mentioned in the studies by Gerbase (2021) and Schröck (2018).

Table 1 Results on diagnostic accuracy of PEth for detection of alcohol misuse, compared with AUDIT-C.

Parameter	Gerbase, 2021	Afshar, 2018
Number of participants	238	122
Cut-off	18.3 ng/ml	250 ng/ml
Sensitivity (95%CI)	73.4%	80.6% (69.2% to 88.6%)
Specificity (95%CI)	80.6%	91.7% (79.1% to 97.3%)
PPV (95%CI)	79%	93.5% (83.5% to 97.9%)
NPV (95%CI)	75%	75.9% (62.5% to 85.7%)
LR+	3.78	9.71
LR-	0.33	0.21

LR+: positive likelihood ratio; LR-: negative likelihood ratio; NPV: negative predictive value; PPV: positive predictive value

Table 2 Results on diagnostic accuracy of PEth for detection of severe alcohol misuse, compared with AUDIT-C.

Parameter	Gerbase, 2021	Afshar, 2018	Schröck, 2017
Number of participants	238	122	300
Cut-off	23.9 ng/ml	400 ng/ml	112 ng/ml
Sensitivity (95%CI)	91.2%	83.6% (70.7% to 91.8%)	22.9%
Specificity (95%CI)	78.4%	89.2% (78.5% to 95.2%)	96.6%
PPV (95%CI)	80.8%	86.8% (74.0% to 94.1%)	-
NPV (95%CI)	89.9%	86.6% (75.5% to 93.3%)	-
LR+	4.22	7.74	6.74
LR-	0.11	0.18	0.80

LR+: positive likelihood ratio; LR-: negative likelihood ratio; NPV: negative predictive value; PPV: positive predictive value

Ethylglucuronide (EtG)

Two studies (Ceci, 2022 and Ferraguti, 2017) researched the diagnostic accuracy of EtG concentration (cut-off 100 ng/ml) for alcohol misuse in pregnant women, with the reference standard AUDIT-C (cut-off ≥ 3). Ceci (2022) used the ethylglucuronide/creatinine ratio. The results are shown in Table 3.

As the results were only from two studies, the results were not pooled. Because of heterogenous results, no conclusion can be drawn on the diagnostic accuracy of EtG concentration in urine for detection of alcohol misuse in pregnant women. Both studies reported low sensitivity and specificity levels (<85%) of EtG in the detection of alcohol misuse in pregnant women.

Table 3: Results on diagnostic accuracy of EtG for detection of alcohol misuse, when compared with AUDIT-C.

Parameter	Ceci (2022)	Ferraguti (2017)
Number of participants	309	80
Sensitivity (95%CI)	21% (13% to 31%)	0% (0% to 98%)
Specificity (95%CI)	80% (74% to 85%)	65% (53% to 76%)
PPV (95%CI)	29% (20% to 39%)	0% (-)
NPV (95%CI)	72% (70% to 75%)	98% (97% to 98%)
LR+ (95%CI)	1.03 (0.63 to 1.67)	0 (-)
LR- (95%CI)	0.99 (0.87 to 1.13)	1.53 (1.29 to 1.82)

LR+: positive likelihood ratio; LR-: negative likelihood ratio; NPV: negative predictive value; PPV: positive predictive value

Carbohydrate-deficient transferrin (%CDT)

There was no study available which evaluated the diagnostic value of %CDT in the detection of (chronic) excessive alcohol use in adult patients who are suspected of (chronic) excessive alcohol use, using the AUDIT-C as a comparator.

Level of evidence of the literature

Phosphatidylethanol (PEth)

The level of evidence for all outcome measures was downgraded by three levels to very low, because of risk of bias (unclear whether the results of the tests were interpreted without knowledge of the other test, AUDIT-C is self-reported, optimal cut-offs are determined using highest Youden indices and cut-offs varied widely between the studies, downgraded two levels) and indirectness (no golden standard available, downgraded one level).

Ethylglucuronide (EtG)

The level of evidence was not assessed as the results were too heterogenous.

Carbohydrate-deficient transferrin (%CDT)

There was no study available that evaluated the diagnostic value of %CDT in the detection of (chronic) excessive alcohol use in adult patients who are suspected of (chronic) excessive alcohol use, using the AUDIT-C as a comparator. Therefore, the level of evidence could not be assessed.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: *What is the diagnostic value of a laboratory test (EtG, CDT or PEth) in the detection of (chronic) excessive alcohol use in adult patients who are suspected of (chronic) excessive alcohol use?*

P (Patients)	adult patients who are suspected of excessive alcohol use
I (Intervention)	ethyl glucuronide levels (EtG), % carbohydrate-deficient transferrin (%CDT), phosphatidylethanol (PEth)
C (Comparison)	alcohol screening questionnaire (Alcohol Use Disorders Identification Test-Consumption, AUDIT-C)
R (Reference)	n.a.
O (Outcomes)	sensitivity, specificity, negative likelihood ratio (LR-), positive likelihood ratio (LR+), AUC
T/S (Timing/Setting)	emergency department or outpatient clinic

Relevant outcome measures

The guideline development group considered sensitivity and negative likelihood ratio as critical outcome measures for decision making; and specificity and positive likelihood ratio as important outcome measures for decision making.

Likelihood ratios

The LR is the likelihood that a given test result is expected in a patient with the disease/target condition compared to the likelihood that the same test result is expected in a patient without the disease/target condition. If $LR > 1$: the test result is associated with the presence of the disease/target condition (LR+), while $LR < 1$ means that the test result is associated with the absence of the disease/target condition (LR-). The further LRs are away from 1, there is increasing utility of the test in ruling in or out the disease/target condition.

The LR is calculated as follows:

- $LR+ = \text{sensitivity} / (1 - \text{specificity})$
- $LR- = (1 - \text{sensitivity}) / \text{specificity}$

The working group defined the following values as clinically relevant:

- LR+: five to 10 (moderate effect on post-test probability (Jeaschke, 1994))
- LR-: 0.1 to 0.2 (moderate effect on post-test probability (Jeaschke, 1994))
- Sensitivity and specificity: >85%

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until July 30th, 2023. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 623 hits. Studies were selected based on the following criteria: comparative studies on the diagnostic value of laboratory tests (EtG, CDT or Peth) in the detection of (chronic) excessive alcohol use in adult patients, using AUDIT-C as a comparator. The following studies were excluded:

- Studies which were performed in settings that differ substantially from the Netherlands (e.g. Africa);
- Studies performed in patients using medication that might interact with values of EtG, %CDT or Peth

(e.g. patients with psoriasis);

- Studies performed in patients with HIV;
- Studies performed in drivers (since it is often not clear whether there is an underlying disease/problem);
- Studies which used hair to determine EtG value.

92 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 87 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and five studies were included.

Results

Five studies were included in the analysis of the literature (Afshar, 2017; Schröck, 2017; Ferraguti, 2017; Gerbase, 2021 and Ceci, 2022). Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risks of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2025

Beoordeeld op geldigheid: 10-09-2025

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Afshar M, Burnham EL, Joyce C, Clark BJ, Yong M, Gaydos J, Cooper RS, Smith GS, Kovacs EJ, Lowery EM. Cut-Point Levels of Phosphatidylethanol to Identify Alcohol Misuse in a Mixed Cohort Including Critically Ill Patients. *Alcohol Clin Exp Res*. 2017 Oct;41(10):1745-1753. doi: 10.1111/acer.13471. Epub 2017 Sep 13. PMID: 28792620; PMCID: PMC5626634.

Bergkamp FJM and van Soest EJ. Biomarkers voor alcoholgebruik, een update. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2021. 165: D6116
Bisschop JM, de Jonge HJM, Brunsveld-Reinders AH, van de Mheen DH, Mathijssen JJP, Rozema AD. Screening instruments to detect problematic alcohol use among adults in hospitals and their diagnostic test accuracy: A systematic review. *Drug Alcohol Rev*. 2025 Feb;44(2):505-531. doi: 10.1111/dar.13987. Epub 2025 Jan 19. PMID: 39828425; PMCID: PMC11814358.

Ceci FM, Fiore M, Agostinelli E, Tahara T, Greco A, Ralli M, Polimeni A, Lucarelli M, Colletti R, Angeloni A, Tirassa P, Ceccanti M, Messina MP, Vitali M, Petrella C, Ferraguti G. Urinary Ethyl Glucuronide for the Assessment of Alcohol Consumption During Pregnancy: Comparison between Biochemical Data and Screening Questionnaires. *Curr Med Chem*. 2022;29(17):3125-3141. doi: 10.2174/0929867328666211125100329. PMID: 34823457.

Ferraguti G, Ciolli P, Carito V, Battagliese G, Mancinelli R, Ciafrè S, Tirassa P, Ciccarelli R, Cipriani A, Messina MP, Fiore M, Ceccanti M. Ethylglucuronide in the urine as a marker of alcohol consumption during pregnancy: Comparison with four alcohol screening questionnaires. *Toxicol Lett*. 2017 Jun 5;275:49-56. doi: 10.1016/j.toxlet.2017.04.016. Epub 2017 Apr 25. PMID: 28455000.

Gerbase FE, Tegner M, Krutzmann ME, Muller VV, Alff JA, da Silva VB, Sagrilo OP, Linden R, Antunes MV. Blood phosphatidylethanol levels as a tool to detect alcohol misuse in trauma patients. *Clin Toxicol (Phila)*. 2021 May;59(5):418-425. doi: 10.1080/15563650.2020.1822531. Epub 2020 Oct 6. PMID: 33021410.

Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? The Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 1994 Mar 2;271(9):703-7. doi: 10.1001/jama.271.9.703. PMID: 8309035.

Schröck A, Wurst FM, Thon N, Weinmann W. Assessing phosphatidylethanol (PEth) levels reflecting different drinking habits in comparison to the alcohol use disorders identification test - C (AUDIT-C). *Drug Alcohol Depend*. 2017 Sep 1;178:80-86. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2017.04.026. Epub 2017 Jun 13. PMID: 28645063.

van Loon M, Van der Mast RC, van der Linden MC, van Gaalen FA. Routine alcohol screening in the ED: unscreened patients

have an increased risk for hazardous alcohol use. Emerg Med J. 2020 Apr;37(4):206-211. doi: 10.1136/emmermed-2019-208721. Epub 2020 Jan 13. PMID: 31932395.

Acute alcoholintoxicatie

De module 'Acute alcoholintoxicatie' bestaat uit de volgende submodules:

- Diagnostiek acute alcoholintoxicatie
- Behandeling acute alcoholintoxicatie

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2025

Beoordeeld op geldigheid: 10-09-2025

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Diagnostiek acute alcoholintoxicatie

Uitgangsvraag

Welke diagnostiek is geïndiceerd bij patiënten met een acute alcoholintoxicatie op de SEH?

Aanbeveling

Aanbeveling 1 – risico-inschatting en aanvullend onderzoek

Verricht aanvullende diagnostiek bij patiënten met de volgende kenmerken én een acute alcoholintoxicatie op de SEH:

- respiratoire of hemodynamische instabiliteit;
- verdenking op bloedverlies of infectie;
- buikpijn;
- herhaaldelijk braken;
- diarree;
- verminderd of veranderd bewustzijn;
- ofthalmoplegie;
- focale neurologische uitval;
- convulsies;
- tetanie;
- hypothermie;
- geelzucht;
- spierpijn/spierkrampen/spierzwakte;
- (verdenking op) een stoornis in het gebruik van alcohol;
- Mengintoxicatie.

Verricht bij deze patiënten het volgende aanvullende onderzoek:

- glucosebepaling (point of care indien nog niet eerder gemeten);
- volledig bloedbeeld (hemoglobine, leukocyten(differentiatie), trombocyten);
- CRP;
- kreatinine en ureum;
- veneus of arterieel bloedgas met lactaat;
- natrium, kalium, magnesium, calcium, fosfaat;
- CK;
- albumine;
- INR;
- bilirubine, ASAT, ALAT;
- lipase of amylase;
- ECG.

Aanbeveling 2 - bepaling van glucose (bloed/plasma) bij verminderd bewustzijn

Bepaal een point of care glucosewaarde bij patiënten met een acute alcoholintoxicatie en een gedaald bewustzijn.

Aanbeveling 3 - bepaling van BAC

Overweeg de bepaling van de bloed alcoholconcentratie (BAC) bij patiënten met een (verdenking op) acute alcoholintoxicatie indien er onduidelijkheid is over de diagnose en/of de hoeveelheid genuttigde alcohol en deze kennis wel relevant is voor de klinische beoordeling en de behandeling.

Aanbeveling 4 uitsluiten van een intracraniële bloeding

Pas bij patiënten met een acute alcoholintoxicatie en een trauma capitis de richtlijn Licht traumatisch hoofdherenletsel in de acute fase toe om een intracraniële bloeding uit te sluiten.

Aanbeveling 5 - bepaling van ammoniak

Overweeg de bepaling van ammoniak in het bloed bij patiënten met een (verdenking op) hepatische encefalopathie indien een patiënt levercirrose heeft en er nieuwe neuropsychiatrische verschijnselen zijn, waarvan andere oorzaken, zoals intracranieel letsel of een alcoholintoxicatie, zijn uitgesloten.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Voor de module is, vanwege de formulering van de uitgangsvraag, systematisch gezocht naar systematische en narratieve reviews. In totaal zijn zes narratieve reviews geïnccludeerd die rapporteren over klinische symptomen van acute alcoholintoxicatie, waarbij directe behandeling vereist is (Allison, 2014; Hainiuk, 2021; Mirijello, 2023; Mullins, 2016; Piccione, 2020; Pitzele, 2010). Vanwege het type geïnccludeerde studies, is er geen GRADE beoordeling toegepast. Meermaals benoemde klinische symptomen in de studies zijn: hypoglycemie, verstoorde elektrolytenbalans, metabole acidose, Wernicke encefalopathie, syndroom van Korsakov, leverschade, uitdroging, ademhalingsdepressie, cardiale dysfuncties, onderkoeling, lage bloeddruk, gastro-intestinale bloedingen en acute pancreatitis. Daarnaast is een aantal symptomen in één van de reviews benoemd, waaronder rhabdomyolyse en intracraniële bloeding.

Om te komen tot een aanbeveling met betrekking tot de in te zetten diagnostiek bij een acute alcoholintoxicatie, volgt hieronder een overzichtstabel met een korte beschrijving van de potentiële complicaties per tractus, die kunnen optreden als gevolg van een acute alcoholintoxicatie. In Appendix I is per complicatie een uitgebreidere toelichting opgenomen. Onder de overzichtstabel volgt een toelichting over de diagnostische middelen, waarmee deze complicaties kunnen worden gedetecteerd en de overwegingen met betrekking tot het inzetten van deze middelen, gevolgd door enkele aanbevelingen.

Tabel 1. Potentiële complicaties (per orgaansysteem). Zie Appendix I voor uitgebreidere toelichting per complicatie.

Complicatie	Beschrijving
Neurologische en psychiatrische verschijnselen	Meest op de voorgrond tredende complicatie, heterogeen in uiting. Meest opvallend zijn veranderingen in bewustzijn en gedrag

• <i>Wernicke encefalopathie en syndroom van Korsakov</i>	Oorzaak: thiaminedeficiëntie Uiting: oculomotore afwijkingen, cerebellaire stoornissen, bewustzijnsveranderingen en geheugenstoornissen
• <i>Intracraniele bloeding</i>	Oorzaak: schedelhersenletsel en een verhoogd risico op stollingsstoornissen Uiting: o.a. neurologische uitval, veranderingen in bewustzijn, hoofdpijn, braken. Lastig te onderscheiden van acute alcoholintoxicatie
• <i>Hepatische encefalopathie</i>	Oorzaak: toxisch effect van alcohol op leverweefsel met als gevolg levercirrose, resulterend in accumulatie van toxische metabolieten (waaronder ammoniak) in de systemische circulatie door verminderde metabole capaciteit van de lever. Uiting: neuropsychiatrische verschijnselen
Metabole ontregeling	
• <i>Hypoglycemie</i>	Oorzaak: verminderde gluconeogenese Uiting: transpireren, trillen, gedragsverandering, verminderd bewustzijn, coma, neurologische stoornissen, symptomatische epileptische insulten en stroke-like-episodes
• <i>Metabole acidose</i>	Oorzaak: verminderde inname van eiwitten en koolhydraten, remming van gluconeogenese en insuline, thiaminedeficiëntie Uiting: vergelijkbaar met pancreatitis en alcoholische hepatitis
• <i>Rhabdomyolyse</i>	Oorzaak: direct toxisch effect van alcohol en stoornis in glycogeen-en glucosemetabolisme van de spieren Uiting: spierpijn, -krampen, -zwakte
Verstoorde elektrolytstoornissen	
• <i>Hyponatriëmie</i>	Oorzaak: indeling op basis van serum en urine osmolaliteit, urine natrium en volumestatus (zie Box 1 in Appendix I) Uiting: neurologische uitval, veranderingen in bewustzijn, verwardheid, insulten
• <i>Hypomagnesiëmie</i>	Oorzaak: meerdere, o.a. deficiënte voeding, malabsorptie, verhoogde uitscheiding en gebruik van PPI's en diuretica Uiting: spierzwakte, hyperreflexie, apathie, geheugenstoornissen, convulsies, tetanie en een verlengd QT-interval
• <i>Hypokaliëmie</i>	Oorzaak: consumptie van grote volumina hypotone drank, verminderde inname van kaliumhoudende voeding, gastro-intestinaal verlies, hypomagnesiëmie Uiting: o.a. spierkrampen, -zwakte, gastro-intestinale klachten, paralyse, ECG-afwijkingen

• <i>Hypocalciëmie</i>	Oorzaak: vitamine D-tekort, hypomagnesiëmie Uiting: o.a. spiertrekkingen, -spasmen, insulten, paresthesieën, ECG-afwijkingen, neuropsychiatrische symptomen en tetanie
• <i>Hypofosfatemie</i>	Oorzaak: malabsorptie, chronische diarree, fosfaatarme voeding en vitamine-D-tekort Uiting: breed (o.a. musculair, neurologisch, cardiaal)
Leverschade	
• <i>Levercirrose</i>	Oorzaak: toxisch effect van alcohol op leverweefsel Uiting: afname van de synthese-en uitscheidingsfunctie van de lever, portale hypertensie
• <i>Alcoholische hepatitis</i>	Oorzaak: toxisch effect van alcohol op leverweefsel Uiting: geelzucht, ascites, koorts, afwijkende leverwaarden (zie ook <u>module Prednisolon bij alcoholische hepatitis</u>)
• <i>Gastro-intestinale problemen</i>	Oorzaak: direct inflammatoir effect van alcohol op maag, oesophagus, darmen, lever en pancreas Uiting: buikpijn, braken, diarree, hematemesis
Cardiovasculaire dysfunctie	
• <i>Lage bloeddruk</i>	Oorzaak: intravasculaire ondervulling, versterkte diurese, gastro-intestinale verliezen, verminderde vochtinname, autonome/cardiale dysfunctie
• <i>Uitdroging</i>	Oorzaak: versterkte diurese, overmatig transpireren, braken, diarree Uiting: tachycardie, hypotensie, nierinsufficiëntie, elektrolytstoornissen
• <i>Cardiale dysfunctie</i>	Oorzaak: direct toxisch effect van alcohol op het hart. Uiting: thoracale klachten, bloeddrukval, ECG-afwijkingen, ritmestoornissen, troponinestijging
Ademhalingsdepressie	Oorzaak: activatie van GABA-receptoren door alcohol
Onderkoeling	Oorzaak: autonome dysfunctie, perifere vasodilatatie

Diagnostische overwegingen

Wanneer een patiënt met een acute alcoholintoxicatie op de SEH binnenkomt, dient te worden gestart met een primaire beoordeling volgens de ABCDE-methodiek. Wanneer er bij deze primaire beoordeling acute problemen worden gevonden bij de ademhaling (zoals een ademhalingsdepressie) en in de circulatie (zoals hypotensie of een hartritmestoornis), dient direct te worden gestart met resuscitatie conform de werkwijze van de ALS-ERC (Soar, 2021, zie module Behandeling, intoxicatie en detoxificatie). Voorbeelden van resuscitatie zijn het geven van zuurstof bij hypoxie en toedienen van kristalloïde vloeistoffen bij hypotensie. Veel complicaties van een acute alcoholintoxicatie die ernstige gevolgen kunnen hebben, kunnen goed behandeld worden, mits ze tijdig worden ontdekt. Het niet tijdig onderkennen en behandelen van een aantal complicaties, zoals hypoglycemie, intracraniale bloeding en ernstige elektrolytstoornissen, kan leiden tot

ernstige en blijvende schade. Aangezien het lastig kan zijn om op basis van klinische verschijnselen onderscheid te maken tussen een acute alcoholintoxicatie en de complicaties daarvan, is het van belang om bij twijfel aanvullende diagnostiek in te zetten.

Niet alle patiënten met een acute alcoholintoxicatie hebben een verhoogd risico op complicaties. Bij patiënten met de volgende kenmerken en een acute alcohol intoxicatie is het te verdedigen om geen aanvullende diagnostiek in te zetten en de patiënt aan de monitor (ECG leads, bloeddruk-en saturatiemeter) te observeren met frequente EMV controles:

- Geen afwijkingen bij de primaire beoordeling;
- Goed wekbaar;
- Geen mengintoxicatie met andere middelen;
- Geen verdenking op een stoornis in het gebruik van alcohol;
- Geen bijkomende problemen, zoals aanwijzingen voor intracranieel of ander ernstig letsel, buikpijn of aanhoudend braken.

Hierbij kan een frequentie van minimaal één EMV-score per half uur worden aangehouden, zoals dat ook wordt geadviseerd bij klinische observatie bij licht traumatisch hoofd/hersenletsel (zie [richtlijn Licht traumatisch hoofd/hersenletsel in de acute fase](#)). De clinicus dient zich wel te realiseren dat het lastig kan zijn om te bepalen of de symptomen van een patiënt geheel worden veroorzaakt door de alcohol intoxicatie zelf, of dat er nog andere pathologie een rol speelt. Bij twijfel of bij uitblijven van verbetering van het klinisch beeld is het aan te raden om alsnog aanvullend onderzoek in te zetten.

Bepaling van de bloed alcoholconcentratie (BAC)

Hoewel de mate waarin de symptomen bij een acute alcoholintoxicatie voorkomen samenhangt met de bloedalcohol concentratie (BAC) en de snelheid waarmee de BAC stijgt of daalt, zijn er ook interindividuele verschillen die bepalen welke symptomen bij welke BAC optreden. Deze interindividuele verschillen worden vooral bepaald door een bestaande tolerantie voor alcohol. Daarnaast spelen individuele verschillen die de absorptie en het metabolisme van alcohol beïnvloeden een rol. Mensen met een hoger lichaamsgewicht hebben bijvoorbeeld een groter verdelingsvolume en bij mannen wordt alcohol minder snel geabsorbeerd dan bij vrouwen, terwijl alcohol wel sneller geoxideerd en gemetaboliseerd wordt. Tot slot is de snelheid waarmee alcohol wordt geabsorbeerd afhankelijk van specifieke omstandigheden, bijvoorbeeld of er wel of geen voedsel in de maag zit. Ook de samenstelling van de alcoholische drank zelf kan van invloed zijn, bijvoorbeeld of deze koolzuur bevat of niet en het percentage alcohol dat de drank bevat (Pitzele, 2010). Kortom, de BAC is niet altijd voorspellend voor de mate van bewustzijnsverandering. Wel kan de BAC een indicatie geven van de hoeveelheid alcohol die is gedronken (zie [module Behandeling intoxicatie en detoxificatie](#) uit de richtlijn Stoornissen in het gebruik van alcohol).

Bepaling van thiamine

Thiamine kan niet met spoed in het bloed worden bepaald. Deze bepaling heeft daarom geen rol in de beslissing of op de SEH wel of niet met thiamine suppletie gestart moet worden. Wel kan voorafgaand aan de suppletie een bloedmonster voor thiaminebepaling worden afgenomen om een thiaminedeficiëntie te bevestigen of uit te sluiten. Wanneer er verdenking bestaat op een Wernicke encefalopathie of andere uiting van thiaminedeficiëntie, dient voorafgaand aan de thiaminesuppletie een bloedmonster voor

thiaminebepaling te worden afgenomen. Bij een verhoogd risico op een Wernicke encefalopathie wordt een thiaminebepaling voorafgaand aan de suppletie geadviseerd.

Op basis van de Caine-criteria (zie eerste kolom in **Tabel 2**) kan worden besloten of er een indicatie is voor thiamine suppletie. Een advies m.b.t. behandeling is geformuleerd in de module Behandeling van acute alcoholintoxicatie.

Tabel 2. Caine-criteria voor verhoogd risico op (één criterium) of verdenking van ($\geq$ twee criteria) Wernicke-encefalopathie (Caine, 1997).

Criteria	Tot uitdrukking komend in een of meer van de volgende bevindingen
1. Voedingstekort	• Ondervoeding ($BMI > 2SD$ onder normaal) • Ernstige ondervoeding in de voorgeschiedenis • Aangetoonde vitamine B1-deficiëntie
2. Oculomotore afwijkingen	• Oogspierparese • Nystagmus • Blikparese
3. Cerebellaire disfunctie	• Ataxie van stand en gang • Dysmetrie • Dysdiadochokinese • Gestoorde knie-hakproef
4. Bewustzijnsveranderingen Óf (tenminste) milde geheugenstoornissen	• Desoriëntatie in twee van de drie domeinen • Verwardheid • Afwijkingen bij de digit span test • Bewustzijnsverlaging • Onvermogen om twee of meer woorden te onthouden in de four-item memory test • Uitval bij uitgebreidere neuropsychologische geheugentesten

CT-hersenen ter uitsluiting van een intracraniële bloeding

Bij patiënten met een alcoholintoxicatie en een trauma capitis kan een intracraniële bloeding uitgesloten worden door middel van een CT-hersenen. De beslisregel hiervoor is geformuleerd in de richtlijn Licht traumatisch hoofdherenletsel in de acute fase.

Bepaling van ammoniak

Bij patiënten met nieuwe neuropsychiatrische verschijnselen en levercirrose dient rekening gehouden te worden met hepatische encefalopathie (HE). HE wordt pas vastgesteld als andere oorzaken, zoals een alcoholontwenning of intracraniel letsel, zijn uitgesloten. Een verhoogde ammoniakwaarde is geen definitieve bevestiging voor de diagnose HE, maar kan wel ter ondersteuning dienen. Een normale

ammoniakwaarde heeft een hoge negatief voorspellende waarde. Een bloedsample voor ammoniakbepaling moet onder specifieke condities worden afgenomen. Indien deze condities niet worden gevolgd, kunnen ze de uitslag beïnvloeden (Mandiga, 2025).

Glucosebepaling

Klinische studies bij volwassen patiënten met een alcoholintoxicatie die geen bloedsuikerverlagende medicatie gebruiken beschrijven een lage incidentie van hypoglycemie (1% resp. 4%) (Allison, 2014). Hypoglycemie kan ernstige en blijvende cerebrale schade veroorzaken indien het niet snel wordt onderkend en behandeld. Het is eenvoudig en volledig te behandelen door middel van glucosetoediening. Een point of care glucosebepaling is goedkoop en laagdrempelig beschikbaar op de SEH.

Bepaling van lactaat en bloedgas

Bij hemodynamisch en/of respiratoir instabiele patiënten en patiënten met aanhoudend braken, buikpijn of een nierinsufficiëntie kan een bloedgas- en lactaatbepaling een indicatie geven van de ernst en de oorzaak van de situatie. Herhaling van een bloedgas en lactaat na inzetten van een behandeling kunnen vervolgens, in combinatie met het klinisch beeld, een indicatie geven van het effect van de ingestelde behandeling.

Bepaling van nierfunctie (kreatinine en ureum) en kreatinine kinase (CK)

Patiënten met een alcoholintoxicatie en tekenen van of verhoogde kans op dehydratie, zoals bij gastro-intestinale klachten, hypotensie of tachycardie, kunnen een nierinsufficiëntie ontwikkelen. Andere situaties, waardoor een nierinsufficiëntie kan ontstaan bij patiënten met een alcoholintoxicatie zijn rhabdomyolyse, insulten, uitgebreid letsel met hematoomvorming en hypothermie. Als gevolg van een nierinsufficiëntie kunnen patiënten elektrolytstoornissen ontwikkelen.

Bepaling van elektrolyten

Patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol hebben een verhoogde kans op hyponatriëmie, hypokaliëmie, hypocalciëmie, hypofosfatemie en hypomagnesiëmie (Allison, 2014 en Mirijello, 2023). De gastro-intestinale, myogene en neurologische symptomen die hiermee gepaard gaan kunnen overlap vertonen met die van een acute alcoholintoxicatie. Elektrolytstoornissen kunnen tevens ECG-en hartritmestoornissen veroorzaken.

Bepaling van aminotransaminasen, bilirubine en lipase of amylase

Patiënten met een alcohol intoxicatie en buikpijn hebben een verhoogde kans op inflammatie, wat kan leiden tot acute gastro-intestinale complicaties, zoals gastritis, ulcus pepticum, alcoholische hepatitis, galsteenlijden en pancreatitis.

Acute gastro-intestinale complicaties kunnen worden aangetoond door middel van anamnese, lichamelijk onderzoek en de volgende bepalingen in het serum: volledig bloedbeeld (hemoglobine, MCV, leukocyten(differentiatie), trombocyten), CRP, bilirubine totaal en direct, ASAT, ALAT, lipase of amylase en INR. Patiënten die overmatig alcohol gebruiken hebben vaak gestoorde aminotransaminasen, zonder dat er sprake is van acute gastro-intestinale pathologie. Het klinisch beeld moet leidend zijn in het bepalen van bovenstaande laboratoriumonderzoeken.

Bepaling van bloedbeeld en CRP

Bij patiënten met verdenking op een infectie kunnen het leukocytengetal, de leukocytdifferentiatie en het CRP een indruk geven van de ernst en aard van de infectie. Deze bovengenoemde bloedwaarden kunnen echter ook een maat voor inflammatie zijn zonder dat er sprake is van infectie. Het hemoglobine en trombocytengetal kunnen bij (verdenking op) een bloeding een inschatting geven van de ernst van de bloeding en zijn van belang voor de verdere behandeling. Patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol kunnen door langdurige consumptie van grote hoeveelheden alcohol ook tekenen van beenmergtoxiciteit hebben (macrocytaire anemie, trombopenie en leukopenie).

ECG

Patiënten met een alcoholintoxicatie en tachycardie, hypotensie, elektrolytstoornissen of thoracale klachten kunnen hartritme- en geleidingsstoornissen of cardiale ischemie hebben. Met behulp van een 12-afleidingen ECG zijn deze afwijkingen te detecteren.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Niet alle complicaties van een acute alcoholintoxicatie zijn met alleen lichamelijk onderzoek te detecteren. In een aantal gevallen is hiervoor aanvullend onderzoek nodig, zoals bloedonderzoek en een ECG. Vooral bloedonderzoek wordt soms als belastend ervaren door patiënten, omdat bloedafname pijnlijk kan zijn. Indien een patiënt aanvullend onderzoek weigert, is het belangrijk om helder te krijgen wat de bezwaren van de patiënt zijn. Mogelijk kan hieraan tegemoetgekomen worden (denk aan verdoving van de huid met EMLA of Rapydan voorafgaand aan de venapunctie). Daarnaast moet de patiënt op de hoogte worden gebracht van de risico's en de gevolgen van het niet detecteren van een complicatie. Indien de patiënt desondanks blijft weigeren, moet worden beoordeeld of de patiënt wilsbekwaam is. Indien patiënt niet wilsbekwaam wordt geacht, dient op basis van risico inschatting te worden afgewogen of het proportioneel is om alsnog de aanvullende diagnostiek uit te voeren.

Kosten (middelenbeslag)

Voor de detectie van de meeste complicaties is oriënterend bloedonderzoek nodig. Hoewel dit zeker kosten met zich meebrengt voor een instelling, zijn deze beperkt in verhouding tot de zorgkosten die nodig zijn wanneer door het missen van een complicatie (blijvende) schade bij een patiënt optreedt. Dezelfde afweging geldt voor het maken van een ECG.

Niet alle patiënten die zich op de SEH presenteren met een acute alcoholintoxicatie hebben een verhoogde kans op complicaties. Vooral volwassen patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol, met een slechte voedingstoestand, comorbiditeit en mengintoxicaties hebben een verhoogde kans op complicaties. Op basis van risico inschatting kan worden afgewogen of aanvullende diagnostiek geïndiceerd is. De kosten voor het bepalen van een BAC zijn laag voor het ziekenhuis. Hoewel de BAC niet altijd voorspellend is voor de mate van het optreden van symptomen, kan deze wel een indicatie geven van de hoeveelheid alcohol die genuttigd is. Wanneer hier onduidelijkheid over is en de hoeveelheid genuttigde alcohol wel klinisch relevant is, kan worden overwogen een BAC te bepalen.

Voor de afweging voor het al dan niet verrichten van een CT-hersenen bij verdenking op traumatisch schedelhersenletsel dient de richtlijn Licht traumatisch hoofdherenletsel in de acute fase te worden gevolgd.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Bij patiënten die de SEH bezoeken wordt bij binnenkomst een afweging gemaakt of er een indicatie is voor

verrichten van aanvullend onderzoek. Indien geïndiceerd, wordt dit vervolgens gericht ingezet. Dit gebeurt ook bij patiënten die zich presenteren met een alcoholintoxicatie en is daarmee al geïmplementeerd op de SEH-afdelingen. Bij het maken van deze afweging moeten het klinisch beeld van de patiënt en het risico dat hij of zij heeft op complicaties worden meegenomen. Ook de medewerking van de patiënt en zijn/haar mate van wilsbekwaamheid spelen hierin een rol.

Het uitvoeren van aanvullend onderzoek vergt tijd, zowel van personeel dat werkzaam is op de SEH als van personeel dat werkt bij de radiologie afdeling en in het laboratorium. Aangezien in veel ziekenhuizen patiënten met een acute alcoholintoxicatie zich vooral presenteren buiten kantooruren, kan dit consequenties hebben voor de inzet van personeel tijdens deze uren van het etmaal. De extra kosten hiervoor en het werken op onregelmatige tijden kunnen een belemmerende factor zijn.

Aanbeveling-1-risico-inschatting en aanvullend onderzoek

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de diagnostische procedure

Veel complicaties van een acute alcoholintoxicatie die ernstige en blijvende gevolgen kunnen hebben, kunnen goed behandeld worden, mits ze tijdig worden ontdekt en behandeld. Verschijnselen van een alcoholintoxicatie kunnen de symptomen van een complicatie maskeren.

Niet alle patiënten met een acute alcoholintoxicatie hebben een verhoogde kans op complicaties. Bij een aantal patiënten zonder risicofactoren (zie paragraaf met diagnostische overwegingen) en een acute alcohol intoxicatie is het te verdedigen om geen aanvullende diagnostiek in te zetten en de patiënt aan de monitor (ECG-leads, bloeddruk-en saturatiemeter) te observeren met frequente EMV-controles. Het is daarom van belang om een risico-inschatting te maken van de patiënt die zich op de SEH presenteert met een acute alcoholintoxicatie.

Aanbeveling-2-bepaling van glucose (bloed/plasma) bij verminderd bewustzijn

Rationale van aanbeveling-2: weging van argumenten voor en tegen de diagnostische procedure

Hypoglycemie als gevolg van een acute alcoholintoxicatie komt weinig voor bij volwassenen. Echter, hypoglycemie kan ernstige en blijvende cerebrale schade veroorzaken indien het niet snel wordt onderkend en behandeld. Aangezien het eenvoudig en volledig te behandelen is door middel van glucosetoediening is het aan te bevelen om bij alle patiënten met een gedaald bewustzijn een hypoglycemie uit te sluiten met een point of care glucosemeting als dit prehospitaal nog niet is gebeurd.

Aanbeveling-3-bepaling van BAC

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de diagnostische procedure

De BAC is niet altijd voorspellend voor de mate van bewustzijnsverandering. Wel kan de BAC een indicatie geven van de hoeveelheid alcohol die is gedronken. Wanneer hier onduidelijkheid over is en kennis van de hoeveelheid genuttigde alcohol wel relevant is, is het te verdedigen om een BAC te bepalen.

Aanbeveling-4-uitsluiten van een intracranieële bloeding

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de diagnostische procedure

Symptomen van een intracranieële bloeding kunnen overeenkomen met die van een acute alcoholintoxicatie, waardoor het lastig kan zijn om deze problemen op basis van alleen het klinisch beeld van elkaar te onderscheiden. Bij patiënten met een trauma capitis en een acute alcoholintoxicatie dient daarom de richtlijn

'Licht traumatisch hoofdherenletsel in de acute fase' gevolgd te worden om een intracranieële bloeding uit te sluiten.

Aanbeveling-5-bepaling van ammoniak

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de diagnostische procedure

Bij patiënten met nieuwe neuropsychiatrische verschijnselen en levercirrose dient rekening gehouden te worden met HE. HE wordt pas vastgesteld als andere oorzaken zijn uitgesloten. Een ammoniak bepaling in het bloed kan hierbij richting geven; een verhoogde ammoniak waarde is geen definitieve bevestiging voor de diagnose HE, maar kan wel ter ondersteuning dienen. Een normaal ammoniak heeft een hoge negatieve voorspellende waarde (Mandiga, 2025).

Onderbouwing

Achtergrond

Currently, there is much variation in diagnostics used for patients who present to the emergency department (ED) with acute alcohol intoxication, both between different hospitals in general as well as between treating physicians within the hospitals. Diagnostic tools are useful if they can detect serious complications of alcohol intoxication that require treatment. An evidence-based guideline providing advice regarding the diagnostics to be performed in the acute phase in the ED, tailored to the likelihood of the occurrence of specific complications, can reduce the aforementioned variation and improve health-related outcomes for these patients. Moreover, it can prevent overdiagnosis.

Samenvatting literatuur

Description of studies

Not applicable

Results

Outcomes according to the PICO were extracted from the included studies and are reported in Table 1.

Table 1. Clinically relevant symptoms in adult patients with acute alcohol intoxication, requiring acute treatment; data from narrative reviews (Allison, 2014; Hainiuk, 2021; Mirijello, 2023; Mullins, 2016; Piccione, 2020; Pitzele, 2010).

Author, year					
Allison, 2014	Hainiuk, 2021	Mirijello, 2023	Mullins, 2016	Piccione, 2020	Pitzele, 2010
Hypoglycemia	Hypoglycemia	Hypoglycemia		Hypoglycemia	Hypoglycemia
Electrolyte imbalance: - Hyponatremia - Hypomagnesemia	Water-electrolyte imbalance	Electrolyte imbalance: - Hyponatremia - Hypomagnesemia - Hypokalemia - Hypocalcemia - Hypophosphatemia	Electrolyte abnormalities	Electrolyte imbalance: - Hypokalemia - Hypomagnesemia - Hypocalcemia	Electrolyte imbalance: - Hypomagnesemia - Hypokalemia - Hypophosphatemia
Alcoholic ketoacidosis	Metabolic acidosis	Lactic acidosis			Alcoholic ketacidosis
Wernicke encephalopathy		Wernicke encephalopathy		Wernicke encephalopathy	
Korsakov syndrome		Korsakov syndrome			
	Liver damage, including fatty infiltration)				Liver failure
	Dehydration	Dehydration			
		Thiamine deficiency			
		Hypoalbuminemia			
		Respiratory depression			Respiratory depression
		Cardiac autonomic dysfunction, including cardiac arrest, atrial/ventricular tachyarrhythmias, atrial fibrillation		Cardiovascular effects, including tachycardia, peripheral vasodilation and volume depletion	Alcoholic cardiomyopathy
		Rhabdomyolysis			
		Hypothermia		Hypothermia	Hypothermia
		Acute damage of blood-brain barrier			
		Hyperkinesia			
		Hypotension		Hypotension	
			Gastrointestinal bleeding (from cirrhosis)		Upper gastrointestinal bleeding
			Intracranial hemorrhage		
			Acute pancreatitis		Acute pancreatitis

Level of evidence of the literature

For the current literature search, narrative reviews were retrieved to provide an overview of clinical symptoms of acute alcohol intoxication, requiring immediate treatment. Due to the narrative design of the included studies, no GRADE analysis was performed.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed with the following elements:

P (Patients) adult patients with acute alcohol intoxication in the ED.

O (Outcomes) clinically relevant abnormalities that require acute treatment, including:

- Hypoglycaemia
- Active bleeding due to liver insufficiency or thrombopenia
- Thiamine deficiency causing Wernicke Encephalopathy and metabolic acidosis
- Severe alcohol intoxication with metabolic acidosis and need of dialysis
- Severe electrolyte disturbances
- Serious respiratory complications
- Cardiac conduction disorders
- Hemodynamic instability
- Hypothermia <35 degrees Celsius

Further selection criteria: outcome measures had to appear within 24 hours at the ED.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched for systematic and narrative reviews with relevant search terms from 2010 until 11 July 2023. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 515 hits. Studies were selected based on the following criteria: outcome measures had to be present in the patient within 24 hours during their stay at the ED. Symptoms that were stated as emerging after 24 hours and reviews focusing on a single clinical symptom were not further considered. A total of 25 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 19 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and six studies were included.

Results

A total of six studies were included in the analysis of the literature (Allison, 2014; Hainiuk, 2021; Mirijello, 2023; Mullins, 2016; Piccione, 2020; Pitzele, 2010).

For the current literature search, narrative reviews were retrieved to provide an overview of clinical symptoms of acute alcohol intoxication, requiring immediate treatment. Due to the design (narrative) of the included reviews, no evidence tables or risk of bias tables were made and no GRADE analysis was performed.

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2025

Beoordeeld op geldigheid : 10-09-2025

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Adler RA. Clinical review 33: Clinically important effects of alcohol on endocrine function. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992 May;74(5):957-60. doi: 10.1210/jcem.74.5.1569170. PMID: 1569170.

Allison, M. G. and McCurdy, M. T. Alcoholic metabolic emergencies. *Emergency Medicine Clinics of North America.* 2014; 32 (2) :293-301

Caine D, Halliday GM, Kril JJ, Harper CG. Operational criteria for the classification of chronic alcoholics: identification of Wernicke's encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997 Jan;62(1):51-60. doi: 10.1136/jnnp.62.1.51. PMID: 9010400; PMCID: PMC486695.

Hainiuk, M. B. and Kalko, K. O. and Khomenko, V. M. and Svyshch, O. and Khodus, A. M. and Zacharko, N. V. and Lukashchuk, M. M. and Drogovoz, S. M. REVIEW OF THE LITERATURE ON THE TOXIC EFFECT OF ALCOHOL ON THE BODY OF CURRENT METHODS OF TREATMENT OF ALCOHOL INTOXICATION. *Pharmacologyonline.* 2021; 3 :323-341

Lampl, C., Yazdi, K. (2002). Central Pontine Myelinolysis. *European Neurology,* 47:3-10.

Mandiga P, Kommu S, Bollu PC. Hepatic Encephalopathy. 2025 Jan 20. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 28613619.

Martin PR, Singleton CK, Hiller-Sturmhöfel S. The role of thiamine deficiency in alcoholic brain disease. *Alcohol Res Health.* 2003;27(2):134-42. PMID: 15303623; PMCID: PMC6668887.

Mirijello, A. and Sestito, L. and Antonelli, M. and Gasbarrini, A. and Addolorato, G. Identification and management of acute alcohol intoxication. *European Journal of Internal Medicine.* 2023; 108 :1-8

Mullins, P. M. and Mazer-Amirshahi, M. and Pines, J. M. Alcohol-Related Visits to US Emergency Departments, 2001-2011. *Alcohol and Alcoholism.* 2016; 52 (1) :119-125

Piccioni, A. and Tarli, C. and Cardone, S. and Brigida, M. and D'Addio, S. and Covino, M. and Zanza, C. and Merra, G. and Ojetti, V. and Gasbarrini, A. and Addolorato, G. and Franceschi, F. Role of first aid in the management of acute alcohol

intoxication: A narrative review. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2020; 24 (17) :9121-9128

Pitzele, H. Z. and Tolia, V. M. Twenty per Hour: Altered Mental State Due to Ethanol Abuse and Withdrawal. *Emergency Medicine Clinics of North America*. 2010; 28 (3) :683-705

American Psychiatric Association (2014). Handboek voor de classificatie van psychische stoornissen DSM-5. Nederlandse vertaling van *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th ed. Amsterdam: American Psychiatric Association p/a Uitgeverij Boom.

Richtlijnen Nederlandse Internisten Vereniging. Elektrolytstoornissen, NIV/NFN 2012. https://publicatie.internisten.nl/wp-content/uploads/2022/12/richtlijn_2012_elektrolytstoornissen.pdf

Het Acute Boekje. Acute water-en elektrolytstoornissen/Hypofosfatemie. Laatste update 01-07-2022.

Factsheet Trimbo-instituut, 2018. <https://www.trimbo.nl/wp-content/uploads/sites/31/2021/09/af1599-factsheet-riskant-alcoholgebruik-in-nederland.pdf>. Accessed 11-04-2024

Koene, R.A.P. Rhabdomyolyse. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1991;135:1267-71

Naddaf, E. and Bhai, S. and Mazen, M and Dimachkie, M. Drug-induced myopathies. UpToDate. Literature review current through Feb 2024, Topic last updated: Feb 19, 2024.

Soar, J. and Böttiger, B.W. and Carli, K. and Deakin, C.K. and Djärv, T. and Olasveengen, T. and Paal, P. and Pellis, T. and Perkins, G.D. and Sandroni, C. and Nolan, J.P. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Adult advanced life support. *Resuscitation*. 2021;161:115-151

Wijnia JW. A Clinician's View of Wernicke-Korsakoff Syndrome. *J Clin Med*. 2022 Nov 15;11(22):6755. doi: 10.3390/jcm11226755. PMID: 36431232; PMCID: PMC9693280.

Behandeling acute alcoholintoxicatie

Uitgangsvraag

Hoe zou de behandeling er op de SEH uit moeten zien van patiënten die zich presenteren met een acute alcoholintoxicatie?

Subvragen:

1. Wat is de plaats van intraveneuze vloeistoffen bij de behandeling van patiënten met een acute alcoholintoxicatie op de SEH?
2. Wat is de plaats van parenterale thiamine (vitamine B1) bij de behandeling van patiënten met een acute alcoholintoxicatie op de SEH?

Aanbeveling

Aanbeveling-1 (Infuusvloeistoffen)

Wees terughoudend met het toedienen van infuusvloeistoffen bij patiënten met ongecompliceerde alcoholintoxicatie, vanwege ontbreken van ondersteunend bewijs en potentieel nadelige effecten.

Dien infuusvloeistoffen toe bij patiënten met gecompliceerde alcoholintoxicatie indien er aanwijzingen zijn voor dehydratie of hemodynamische instabiliteit. Houd hierbij rekening met mogelijke comorbiditeit (o.a. hartfalen, acute bloeding, hyponatriëmie).

Aanbeveling-2 (Parenteraal thiamine)

Dien bij voorkeur parenteraal thiamine toe bij patiënten met een gecompliceerde alcoholintoxicatie en een verhoogd risico of verdenking op Wernicke encefalopathie (WE), op basis van de Caine-criteria. Conform de module Behandeling intoxicatie en detoxificatie uit de richtlijn Stoornissen in het gebruik van alcohol worden hiervoor de volgende doseringen aanbevolen:

- Bij een verhoogd risico op WE: 200-250 mg intraveneus of intramusculair gedurende drie tot vijf dagen.
- Bij een verdenking op WE: 500 mg driemaal per dag intraveneus of intramusculair gedurende tenminste drie dagen (tot geen klinische verbetering meer zichtbaar is).

Continueer na parenteraal toegediende thiamine gedurende zes weken tot drie maanden thiamine oraal, bij voorkeur tweemaal 50 mg of viermaal 25 mg per dag.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

In totaal zijn twee studies gevonden die het effect van toediening van infuusvloeistof (NaCl-oplossing, t.o.v. placebo/geen toediening) hebben bestudeerd bij patiënten met acute alcoholintoxicatie op de Spoed Eisende Hulp (SEH), waarvan één enkelblinde RCT (Perez, 2013) en één retrospectieve cohortstudie (Homma, 2018). Beide studies hebben als relevante uitkomstmaat alleen opnameduur op de SEH gerapporteerd (belangrijke uitkomsten). Hierbij vond alleen Homma (2018) een klinisch relevant verschil, ten gunste van de controlegroep. De bewijskracht voor deze uitkomstmaat wordt echter gelimiteerd door gebrek aan

blinding in de studie van Perez (2013) en het missen van mogelijke confounders in de studie van Homma (2018). De bewijskracht voor deze uitkomstmaat is *zeer laag*. Voor de overige uitkomstmaten, waaronder de cruciale uitkomstmaten overleving na 28 dagen, duur tot maximale EMV-score, ziekenhuisopname en dialyse, zijn geen resultaten gevonden. De totale bewijskracht is dan ook *zeer laag*.

Naast de zeer lage bewijskracht, dient ook te worden vermeld dat in de studie van Perez (2013) patiënten, waarvan bekend was dat deze verder onderzocht dienden te worden vanwege o.a. letsel, niet gerandomiseerd zijn (exclusie). Aangezien dit de groep is die langer in het ziekenhuis zal verblijven, kunnen de resultaten een vertekend beeld geven.

Na het uitvoeren van de literatuursearch is een observationele studie van Terayama (2023) verschenen, waarbij 109 patiënten infuusvloeistoffen toegediend kregen (1000 ml Ringer's lactaat-oplossing) terwijl 92 patiënten dit niet kregen. Er werden geen statistisch significante verschillen gevonden in verblijfsduur op de SEH of duur tot herstel van bewustzijn (gedefinieerd als (a) een score van 15 op de Glasgow Coma Scale en (b) in staat zijn om te lopen).

Mogelijk negatieve gevolgen van het inbrengen van een venflon en het parenteraal toedienen van infuusvloeistof zijn: hematoomvorming, onrust en pijnklachten door het inbrengen of in situ zijn van de venflon en intravasculaire overvulling met pulmonale effusie als gevolg van intraveneuze toediening van infuusvloeistof (Holte, 2003). Deze negatieve effecten worden in de klinische praktijk wel gezien, maar worden in de geïncludeerde studies in de literatuursamenvatting niet expliciet gerapporteerd. Wel werden in de studie van Perez (2013) patiënten geëxcludeerd als zij oncoöperatief waren, waardoor een venflon niet geplaatst kon worden. Hoeveel patiënten afvielen, omdat ze niet coöperatief waren is niet bekend. In de studie van Homma (2018) verwijderden 4 van de 64 patiënten in de interventiegroep zelf de venflon, mogelijk omdat ze klachten van de venflon ondervonden of doordat ze minder oplettend waren als gevolg van hun geïntoxiceerde toestand. Verder werd in de studie van Perez (2013) één patiënt uit de controlegroep overgeplaatst naar de interventiegroep, omdat intraveneuze toediening van NaCl 0.9%-oplossing geïndiceerd was vanwege tachycardie. Tachycardie kan een teken zijn van intravasculaire overvulling, maar kan ook andere oorzaken hebben, zoals angst, onrust, ontwenning of een ernstig onderliggend probleem, zoals een infectie, een acute bloeding of shock. Het is belangrijk om de oorzaak van de tachycardie te achterhalen. Wanneer bij verdenking op intravasculaire overvulling wordt gestart met intraveneuze toediening van infuusvloeistof moet rekening worden gehouden met eventuele comorbiditeit, zoals (pre-existent) hartfalen (of tekenen daarvan) (ESC Guidelines 2021), levercirrose of nierinsufficiëntie (Acute Boekje) en de leeftijd van de patiënt (Ko, 2019). Deze patiënten hebben een groter risico op pulmonale effusie bij intraveneuze vochttoediening. Daarnaast is voorzichtigheid geboden bij het toedienen van isotone infuusvloeistof bij patiënten met een hyponatriëmie (Het Acute Boekje, 2023) en actief bloedverlies (Rossaint, 2023). In alle gevallen moet de intraveneuze toediening van infuusvloeistof en de klinische respons van de patiënt daarop nauwgezet gemonitord worden.

In het algemeen geldt dat de kans dat patiënten met een ongecompliceerde alcoholintoxicatie op de SEH alsnog complicaties ontwikkelen (bijv. respiratoir of cardiovasculair falen, verschijnselen van alcoholonttrekking of infectie), klein is (1%) (Klein, 2018). Echter, patiënten die complicaties ontwikkelen, zouden baat kunnen hebben bij de toediening van infuusvloeistoffen. Patiënten met een ongecompliceerde

alcoholintoxicatie dienen dan ook regelmatig opnieuw beoordeeld te worden tijdens hun verblijf op de SEH met controle van vitale functies om eventuele complicaties te detecteren en waar nodig te interveniëren (Piccioni, 2020). Zie ook de module Diagnostiek acute alcoholintoxicatie.

Er zijn voor de literatuursamenvatting geen geschikte studies gevonden met betrekking tot het gebruik van parenteraal thiamine bij patiënten met acute alcoholintoxicatie. Reden hiervoor is het ontbreken van RCT's en observationele studies met aanwezigheid van controlegroepen zonder toediening van thiamine. Een systematische review van Smith (2021) concludeerde dat zorgverleners moeten vasthouden aan het gebruik van parenterale of intramusculaire thiamine met een dosering van minimaal 100 mg bij patiënten met verschijnselen van Wernicke encefalopathie. Smith (2021) rapporteerde hierbij echter dat consensus ontbreekt en includeerde slechts enkele case reports en een case series, evenals een retrospectieve cohortstudie (Alim, 2017) en een dubbel-geblindeerde trial (Ambrose, 2001). Correcte controlegroepen zonder thiamine ontbraken in de laatste twee studies. Smith (2021) concludeerde eveneens dat toediening van thiamine minimale bijwerkingen heeft, hoewel hiervan geen verdere uitwerking wordt gegeven. In de geïncludeerde case series (Nishimoto, 2017) met hierin elf patiënten die tot driemaal per dag een hoge dosering van 500 mg parenterale thiamine kregen, werden geen adverse events gezien. Twee RCT's van Dingwall (2022) gebruikten doseringen van 100 mg tot 1500 mg voor 3-5 dagen, maar hierbij werden geen verschillen gevonden in verbetering m.b.t. cognitie of neurologische conditie. Over mogelijke bijwerkingen werd niets gerapporteerd. Het Farmacotherapeutisch Kompas benoemt dat in zeldzame gevallen een anafylactische shock kan ontstaan na intraveneuze toediening van thiamine.

In de module Behandeling intoxicatie en detoxificatie uit de richtlijn Stoornissen in het gebruik van alcohol wordt aanbevolen om bij overmatig alcoholgebruik altijd te starten met thiamine suppletie, omdat een Wernicke encefalopathie (WE) hiermee kan worden voorkomen. Voor advies over het voorschrijven van thiamine aan patiënten met chronisch gebruik van alcohol in de afwezigheid van een acute alcoholintoxicatie verwijst de werkgroep naar deze richtlijn. Daarnaast wordt aanbevolen om na een periode van mogelijke ondervoeding vóór de herstart van koolhydraten parenteraal thiamine aan te bieden. Er zijn geen studies van goede kwaliteit die hebben onderzocht of glucosebelasting zonder voorafgaand toedienen van thiamine een acuut begin van een WE kan veroorzaken. Uit een systematische review van Schabelman (2012) met voornamelijk case reports en case series lijkt naar voren te komen dat langdurige glucose suppletie zonder toevoeging van thiamine een risico kan zijn voor het ontwikkelen of verergeren van een WE. Op basis van deze bevindingen is het echter niet aan te bevelen om toediening van glucose bij patiënten met een hypoglycemie te vertragen door eerst thiamine toe te dienen, maar om thiamine gelijktijdig met glucose-infusie of direct na herstel van de hypoglycemie toe te dienen. Bij een verhoogd risico op WE, in geval van één positief Caine-criterium, wordt geadviseerd om gedurende drie tot vijf dagen thiamine 200-250 mg intramusculair te geven. Bij verdenking op een WE, bij twee positieve Caine-criteria, wordt drie keer daags 500 mg thiamine intraveneus of intramusculair geadviseerd gedurende tenminste drie dagen, totdat geen klinische verbetering meer zichtbaar is. Zie Tabel 1 voor een overzicht van de Caine-criteria. Na parenteraal toegediende thiamine wordt aanbevolen om gedurende zes weken tot drie maanden thiamine oraal te continueren, bij voorkeur 2 x 50 mg of 4 x 25 mg per dag (Farmacotherapeutisch Kompas, n.d).

Tabel 1. Caine-criteria voor verhoogd risico op (één criterium) of verdenking van (twee criteria) Wernicke-encefalopathie (Caine, 1997).

- Slechte voedingstoestand (deficiëntie)
- Veranderde mentale toestand of geheugenstoornis
- Oogbewegingsstoornis
- Cerebellaire disfunctie

Verhoogd lactaat in bloed

Ernstig zieke patiënten hebben vaak een verhoogd lactaat in het bloed. Naast hypoperfusie van weefsel, bijvoorbeeld in het kader van een shock, kan lactaat echter ook om andere redenen verhoogd zijn. Een definitieve relatie tussen alcohol en verhoogd lactaat is niet aangetoond, maar patiënten met een acute alcohol intoxicatie hebben wel risico op een verhoogd lactaat ten gevolge van een (door alcoholgebruik veroorzaakte) thiamine deficiëntie, shock of ingestie van andere alcoholen zoals methanol. Ook kan lactaat vals verhoogd zijn bij een ethyleen glycol vergiftiging. Wanneer een verhoogd lactaat gevonden wordt, dient onderzocht te worden wat de oorzaak hiervan is en behandeling ingezet te worden. Toediening van thiamine bij een verhoogd lactaat dient plaats te vinden in geval van een slechte voedingstoestand (Andersen 2013), wat één van de Caine-criteria is. Deze patiënten worden bij het nagaan van deze criteria dan ook al meegenomen.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Aangezien er geen sterk bewijs voor een positief of negatief effect is gevonden van toediening van infuusvloeistoffen bij patiënten met een ongecompliceerde alcoholintoxicatie, is het goed te verdedigen om, wanneer patiënten uit deze groep de toediening weigeren, hieraan gehoor te geven. Wanneer een patiënt met een complicatie van een alcoholintoxicatie toediening van infuusvloeistoffen weigert, zal er een afweging moeten worden gemaakt in hoeverre deze toediening noodzakelijk is. Daarnaast is het belangrijk om na te gaan of de patiënt op dat moment wilsbekwaam is. Indien toediening van infuusvloeistoffen op medische gronden noodzakelijk wordt geacht, zoals bij tachycardie of hypotensie als tekenen van ondervulling of dehydratie, moet de patiënt op de hoogte worden gesteld van de risico's en gevolgen waartoe het onthouden van deze behandeling kan leiden. Ook moeten de bezwaren van de patiënt goed worden gehoord. Mogelijk kan hieraan tegemoetgekomen worden door het heroverwegen van de locatie van de venflon of, indien de tijd het toelaat, lokale verdoving van de huid met EMLA of Rapydan voorafgaand aan het inbrengen van de venflon. Indien patiënt niet wilsbekwaam wordt geacht en de mogelijke gevolgen van het niet toedienen ernstig zijn, zal de toediening alsnog kunnen plaatsvinden volgens de Wet geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO).

Wanneer een patiënt met een ongecompliceerde alcoholintoxicatie en overmatig alcoholgebruik met of zonder positieve Caine-criteria thiamine suppletie weigert, zal een afweging moeten worden gemaakt in welke mate de toediening medisch noodzakelijk is om een WE te voorkomen. Dit zal onder andere afhangen van het aantal positieve Caine criteria. Goed informeren van de patiënt m.b.t. het risico op een WE en de gevolgen daarvan die het onthouden van thiamine toediening met zich mee kunnen brengen is belangrijk, evenals het, indien mogelijk, tegemoetkomen aan de bezwaren van de patiënt. Daarnaast moet ook in dit geval worden bepaald of patiënt wilsbekwaam genoeg is om een goede afweging van de risico's te kunnen maken.

Kosten (middelenbeslag)

De kosten van infuusvloeistoffen zijn laag en spelen dan ook geen belangrijke rol bij de keuze in behandeling. Indirect zijn wel hogere kosten mogelijk vanwege een mogelijk langere opnameduur. De geïnccludeerde studie van Homma (2018) liet een langere verblijfsduur op de SEH zien in patiënten die infuusvloeistof toegediend kregen, vergeleken met patiënten die alleen geobserveerd waren. Perez (2013) vond geen verschil in de verblijfsduur en behandel tijd tussen de twee groepen, maar er waren wel hogere behandelkosten voor de patiëntengroep die infuusvloeistof toegediend had gekregen. De kwaliteit van de studies is echter ondermaats (zie Samenvatting van de literatuur), waardoor hier geen duidelijke conclusies aan verbonden kunnen worden.

De kosten voor de toediening van parenteraal thiamine zijn laag en zouden daarom geen rol hoeven spelen in de afweging om wel of geen thiamine toe te dienen (Farmacotherapeutisch Kompas, n.d.)

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

In een Britse studie van Hindmarch (2012) waarbij SEH-artsen gevraagd werd naar hun mening over de toediening van intraveneuze vloeistoffen bij patiënten met een alcoholintoxicatie, kwam naar voren dat 73% van de respondenten routinematig intraveneuze vloeistoffen toediende aan patiënten met een alcoholintoxicatie zonder aanwijzingen voor hoofdletsel. Het merendeel (94%) deed dit met als doel om patiënten versneld te ontnuchteren, de EMV-score te laten stijgen en hun ontslag vanaf de SEH te bespoedigen. Argumenten van SEH-artsen om geen intraveneuze vloeistoffen toe te dienen aan patiënten met een alcoholintoxicatie waren het ontbreken van evidence voor klinisch effect en kans op iatrogene complicaties (Hindmarch, 2012). Deze studie illustreert dat patiënten met een ongecompliceerde alcoholintoxicatie in de huidige praktijk vaak intraveneuze vloeistoffen toegediend krijgen en deze behandeling dus in veel centra geïmplementeerd is. Wel kan dit extra betrokkenheid van het personeel vergen, omdat patiënten klachten kunnen ervaren van het infuus of, door verminderde oplettendheid als gevolg van hun geïntoxiceerde toestand, het infuus (accidenteel) kunnen verwijderen.

Intramusculaire toediening in het algemeen (en daarmee ook van thiamine) kan pijnlijk zijn, hetgeen onrust bij de patiënt zou kunnen veroorzaken, wat ten koste kan gaan van de bereidheid om mee te werken met de behandeling. Dit vraagt om intensievere betrokkenheid van het personeel op de SEH.

Aanbeveling-1 (Infuusvloeistoffen)

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Literatuur laat geen sterk bewijs zien voor een positief of negatief effect van de behandeling met infuusvloeistoffen bij patiënten met een ongecompliceerde acute alcoholintoxicatie. Het is dan ook niet aan te bevelen om routinematig infuusvloeistoffen toe te dienen aan deze patiëntengroep. Deze toediening kan echter wel potentieel nadelige en iatrogene effecten hebben, zoals discomfort, onrust, lokaal letsel en overvulling. Daarnaast kan toediening van infuusvloeistoffen gepaard gaan met gebruik van meer materialen, tijd en inspanning van personeel en daardoor oplopende zorgkosten, hoewel duidelijke bewijzen hiervoor ontbreken. Voor patiënten met een (potentieel) gecompliceerde alcoholintoxicatie kan het wel zinvol zijn om een venflon te plaatsen, zodat medicatie toegediend kan worden indien nodig en infuusvloeistoffen gegeven kunnen worden bij tekenen van hemodynamische instabiliteit (zoals hypotensie of tachycardie) en verdenking op dehydratie. Deze patiënten dienen vervolgens wel goed geobserveerd te worden.

Aanbeveling-2 (Parenteraal thiamine)

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventie

In de literatuur is geen kwalitatief sterk bewijs gevonden voor een positief of negatief effect van het toedienen van thiamine bij patiënten met een acute alcoholintoxicatie. Op basis van expert opinion wordt echter aangeraden om bij patiënten met overmatig alcoholgebruik altijd te starten met thiamine, omdat hiermee een ernstig ziektebeeld (Wernicke encefalopathie) kan worden voorkomen en de kans op bijwerkingen door thiamine gering is. Een ander argument voor het toedienen van thiamine kan zijn als er sprake is van een lactaatacidose, aangezien een thiamine deficiëntie kan leiden tot overmatige productie van lactaat. Parenterale (IV) of intramusculaire (IM) toediening van thiamine kan echter wel oncomfortabel of pijnlijk zijn en daarmee onrust induceren bij de patiënt. Bij patiënten met een acute alcoholintoxicatie die toediening van thiamine weigeren, zal met behulp van de Caine-criteria moeten worden afgewogen of toediening noodzakelijk is. Hierbij kan samen met de patiënt de toedieningsroute (IM of IV) worden bepaald.

Onderbouwing

Achtergrond

Currently, there is a lot of variation in practice (both between different hospitals in general and between treating physicians within different centers) with regard to the treatment of patients presenting to the emergency department (ED) with acute alcohol intoxication. Evidence-based advice regarding treatment in the acute phase in the ED can reduce this variation and aims to streamline the care and improve the health-related outcomes for these patients.

Intravenous administration of crystalloid intravenous fluids is currently seen by many as the cornerstone of the treatment of a patient with acute alcohol intoxication in the ED. The aim of the treatment is to correct the alcohol-induced dehydration. A possible additional benefit could be a diluting effect on the alcohol plasma concentration. However, evidence supporting the systematic administration of these intravenous fluids is lacking.

Furthermore, there is an evident association between excessive alcohol consumption and an increased risk of developing vitamin B1 (thiamine) deficiency. On the one hand, this is due to the diet of individuals who consume excessive alcohol, which is generally poor in thiamine. On the other hand, the absorption, storage and metabolism of thiamine are negatively affected by alcohol. Individuals with vitamin B1 deficiency have an increased risk of developing specific syndromes, such as Wernicke encephalopathy (WE) and, in the long term, Korsakov dementia. As secondary prevention, patients who present with alcohol intoxication to the ED could be given a dose of thiamine to prevent them from developing the consequences of vitamin B1 deficiency. However, there is no literature that supports starting thiamine in this patient population in the ED. The optimal dosage of thiamine to be administered is also unknown.

Conclusies / Summary of Findings

Part I: Intravenous (IV) fluid

Length of stay in the ED

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of intravenous fluid on length of stay in the ED compared with placebo or standard care in patients with acute alcohol intoxication in the ED. <i>Sources: Perez, 2013 and Homma, 2018</i>
-----------------------	--

Survival after 28 days, duration to maximal EMV-score, hospital admission, administration of glucose suppletion, administration of electrolyte suppletion, dialysis, intubation, allergic reaction, hypervolemia

No GRADE	No evidence was found regarding the effect of intravenous fluid on the outcome measures survival after 28 days, duration to maximal EMV-score, hospital admission, administration of glucose suppletion, administration of electrolyte suppletion, dialysis, intubation, allergic reaction and hypervolemia compared with placebo or standard care in patients with acute alcohol intoxication in the ED. <i>Source: -</i>
-----------------	--

Part II: Parenteral thiamine

All outcome measures

No GRADE	No evidence was found regarding the effect of parenteral thiamin on the outcome measures survival after 28 days, duration to maximal EMV-score, hospital admission, administration of glucose suppletion, intubation, allergic reaction and length of stay in the ED compared with placebo or standard care in patients with acute alcohol intoxication in the ED. <i>Source: -</i>
-----------------	---

Samenvatting literatuur

Description of studies

Perez (2013) performed a single-blind randomized controlled trial in Australia to compare treatment with intravenous solution plus observation with observation alone in patients with acute alcohol intoxication in the emergency department (ED). A total of 144 adult patients with uncomplicated alcohol intoxication from two hospitals were randomized and assigned to either the intervention group ($n = 73$) or the control group ($n = 71$). Patients in the intervention group received a single intravenous bolus of 20 mL/kg 0.9% sodium chloride (saline) infusion and were observed by monitoring of oxygen saturation, blood pressure and heart rate. Patients in the control group were observed only. Follow-up time was not reported, although it is likely that this was until patients were discharged from the ED. Study groups did not differ regarding mean age (I: 24.9 ± 8.4 vs. C: 24.3 ± 7.4), proportion of males (I: 53% vs. C: 59%) or mean blood alcohol content (%; I: 0.195 ± 0.07 vs. C: 0.185 ± 0.63). The primary study outcome included the length of stay in the ED. Study limitations included lack of blinding for patients and most personnel (except data analysts). Risk of bias was due to no fulfilment of the criterium on availability of a caretaker to take patient home, while physically no need for longer stay on ED.

Homma (2018) performed a retrospective cohort study in Japan to investigate the association between intravenous (IV) fluid infusion and length of stay in the ED. Medical record data from a total of 106 adult

patients with uncomplicated alcohol intoxication who required observation in the ED were used. Patients in the intervention group ($n = 64$) had received IV fluid administration, while patients in the control group ($n = 42$) had not received IV fluid administration. No further details of the intervention were reported. Follow-up time was not reported, although it is likely that this was until patients were discharged from the ED. Study groups did not differ regarding median age (I: 34.5, IQR 24.0 to 45.0 vs. C: 29.5, IQR 23.0 to 42.5), proportion of males (I: 72% vs. C: 83%) or median blood alcohol content in mg/dl (I: 254.72, IQR 200.81–295.67 vs. C: 265.01, IQR 207.29 to 310.68). The primary study outcome includes the length of stay in the ED.

Part I: Intravenous (IV) fluid

Results

Length of stay in the ED

Both studies reported on the outcome length of stay in the ED in minutes (Perez, 2013; Homma, 2018). Perez (2013) reported a mean stay in the ED of 287 minutes (SD: 171) for the intervention group, compared to 274 minutes (SD: 131) for the control group. The corresponding mean difference (95%CI) is 13 minutes (-37 to 63), in favor of the control group. Homma (2018) reported a median stay in the ED of 255 minutes (IQR: 172 to 296) for the intervention group, compared to 189 minutes (IQR: 143 to 267) for the control group. The corresponding hazard ratio (HR, 95%CI) for discharge from the ED, reported by Homma (2018), is 0.70 (0.47 to 1.03), in favor of the control group. When adjusted for possible confounders (including blood alcohol content and level of consciousness), the corresponding HR (95%CI) is 0.54 (0.35 to 0.84) in favor of the control group. This difference is considered clinically relevant.

Survival after 28 days, duration to maximal EMV-score, hospital admission, administration of glucose suppletion, administration of electrolyte suppletion, dialysis, intubation, allergic reaction, hypervolemia

None of the included studies reported on the outcome measures survival after 28 days, duration to maximal EMV-score, hospital admission, administration of glucose suppletion, administration of electrolyte suppletion, dialysis, intubation, allergic reaction and hypervolemia.

Level of evidence of the literature

The evidence originates from a single RCT, and a single observational study and the level of evidence therefore started as low.

Length of stay in the ED

The level of evidence regarding the outcome measure length of stay in the ED was downgraded by 1 level to very low because of study limitations (no blinding of patients in most personnel (Perez, 2013) and risk of missing potential confounders (Homma, 2018), -1 level for risk of bias).

Survival after 28 days, duration to maximal EMV-score, hospital admission, administration of glucose suppletion, administration of electrolyte suppletion, dialysis, intubation, allergic reaction, hypervolemia

No evidence was found regarding the effect of intravenous fluid on the outcome measures survival after 28 days, duration to maximal EMV-score, hospital admission, administration of glucose suppletion, administration of electrolyte suppletion, dialysis, intubation, allergic reaction and hypervolemia. Therefore, the level of evidence could not be assessed.

Part II: Parenteral thiamine

Results

All outcome measures

No studies were included in the analysis of the literature.

Level of evidence of the literature

No evidence was found on the effect of parenteral thiamine as treatment for patients with acute alcohol intoxication in the ED. Therefore, the level of evidence could not be assessed.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following questions:

1. *What are the effects of treatment with intravenous fluid in patients (≥ 18 years) with an acute alcohol intoxication in the ED?*
2. *What are the effects of treatment with parenteral thiamine in patients (≥ 18 years) with an acute alcohol intoxication in the ED?*

P (Patients)	adult patients with acute alcohol intoxication in the ED
I (Interventions)	1) administration of intravenous fluid, 2) parenteral thiamine
C (Comparisons)	respectively no intravenous fluid or parenteral thiamine
O (Outcomes)	Survival after 28 days, duration to maximal EMV-score (measured from time of entry at the ED), hospital admission, administration of glucose suppletion, administration of electrolyte suppletion (only for intervention 1), dialysis (only for intervention 1), intubation, allergic reaction, hypervolemia (only for intervention 1), length of stay in the ED

Relevant outcome measures

The guideline development group considered hospital admission, dialysis and duration to maximal EMV-score as critical outcome measures for decision making; and administration of glucose suppletion, administration of electrolyte suppletion, hypervolemia, allergic reaction, and length of stay in the ED as important outcome measures for decision making.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The working group defined a 10% difference ($RR < 0.91$ or > 1.10) as a minimal clinically (patient) important difference for all outcomes.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until March 13, 2023. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 210 hits. Studies were selected based on the PICO reported above. Five studies

were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, three studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and two studies were included.

Results

Two studies (one RCT, one retrospective cohort study) were included in the analysis of the literature, both on the effectiveness of intravenous fluid. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2025

Beoordeeld op geldigheid : 10-09-2025

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Alim U, Bates D, Langevin A, Werry D, Dersch-Mills D, Herman RJ, Mintz M, Ghosh S. Thiamine Prescribing Practices for Adult Patients Admitted to an Internal Medicine Service. Can J Hosp Pharm. 2017 May-Jun;70(3):179-187. doi: 10.4212/cjhp.v70i3.1657. Epub 2017 Jun 30. PMID: 28680171; PMCID: PMC5491193.

Andersen LW, Mackenhauer J, Roberts JC, Berg KM, Cocchi MN, Donnino MW. Etiology and therapeutic approach to elevated lactate levels. Mayo Clin Proc. 2013 Oct;88(10):1127-40. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.06.012. PMID: 24079682; PMCID: PMC3975915.

Ambrose ML, Bowden SC, Whelan G. Thiamin treatment and working memory function of alcohol-dependent people: preliminary findings. Alcohol Clin Exp Res. 2001 Jan;25(1):112-6. PMID: 11198705.

Caine D, Halliday GM, Kril JJ, Harper CG. Operational criteria for the classification of chronic alcoholics: identification of Wernicke's encephalopathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1997 Jan;62(1):51-60. doi: 10.1136/jnnp.62.1.51. PMID: 9010400; PMCID: PMC486695.

Dingwall KM, Delima JF, Binks P, Batey R, Bowden SC. What is the optimum thiamine dose to treat or prevent Wernicke's encephalopathy or Wernicke-Korsakoff syndrome? Results of a randomized controlled trial. Alcohol Clin Exp Res. 2022 Jun;46(6):1133-1147. doi: 10.1111/acer.14843. Epub 2022 May 10. PMID: 35428992; PMCID: PMC9321884.

Farmacotherapeutisch Kompas n.d., Thiamine, Zorginstituut Nederland, accessed August 18 2023., <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/t/thiamine>

Hindmarch PN, Land S, Wright J. Emergency physicians' opinions on the use of intravenous fluids to treat patients intoxicated with ethanol (alcohol). Attitudes of emergency medicine physicians in the North East of England towards the use of intravenous fluids to treat individuals intoxicated with ethanol (alcohol) attending the emergency department compared with the scientific evidence. Eur J of Emerg Med 2012;19(6):379-83. doi: 10.1097/MEJ.0b013e32834e909c. PMID: 22134421.

Holte K, Jensen P, Kehlet H. Physiologic effects of intravenous fluid administration in healthy volunteers. Anesth Analg 2003;96(5):1504-1509. doi: 10.1213/01.ANE.0000055820.56129.EE. PMID: 12707158.

2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2021;42:3599-3726

Het Acute Boekje, Acute nierinsufficiëntie. Feb 2023. Hetacuteboekje.nl

Ko SY, Esteve Cuevas LM, Willeboer M, Ansems A, Blomaard LC, Lucke JA, Mooijaart SP, De Groot B. The association between intravenous fluid resuscitation and mortality in older emergency department patients with suspected infection. Int J Emerg Med 2019 Jan;12:1. doi.org/10.1186/s12245-018-0219-2

Het Acute Boekje, Hyponatriëmie. Jan 2023. Hetacuteboekje.nl

Rossaint R, Afshari A, Bouillon B, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition. Critical Care 2023;27:80.

Homma Y, Shiga T, Hoshina Y, Numata K, Mizobe M, Nakashima Y, Takahashi J, Inoue T, Takahashi O, Funakoshi H. IV

- crystalloid fluid for acute alcoholic intoxication prolongs ED length of stay. *Am J Emerg Med*. 2018 Apr;36(4):673-676. doi: 10.1016/j.ajem.2017.12.054. Epub 2017 Dec 26. PMID: 29289398.
- Klein LR, Cole JB, Driver BE, Battista C, Jelinek R, Martel ML. Unsuspected critical illness among emergency department patients presenting for acute alcohol intoxication. *Ann Emerg Med* 2018;71(3):279-288. doi: 10.1016/j.annemergmed.2017.07.021. Epub 2017 Aug 24.. PMID: 28844504.
- Nishimoto A, Utery J, Winton JC, Twilla J. High-dose Parenteral Thiamine in Treatment of Wernicke's Encephalopathy: Case Series and Review of the Literature. *In Vivo*. 2017 Jan 2;31(1):121-124. doi: 10.21873/invivo.11034. PMID: 28064230; PMCID: PMC5354137.
- Perez SR, Keijzers G, Steele M, Byrnes J, Scuffham PA. Intravenous 0.9% sodium chloride therapy does not reduce length of stay of alcohol-intoxicated patients in the emergency department: a randomised controlled trial. *Emerg Med Australas*. 2013 Dec;25(6):527-34. doi: 10.1111/1742-6723.12151. Epub 2013 Nov 8. PMID: 24308613; PMCID: PMC4253317.
- Piccioni A, Tarli C, Cardone S, Brigida M, D'Addio S, Covino M, Zanza C, Merra G, Ojetti V, Gasbarrini A, Addolorato G, Franceschi F. Role of first aid in the management of acute alcohol intoxication: a narrative review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020;24:9121-9128.
- Schabelman E, Kuo D. Glucose before thiamine for Wernicke encephalopathy: a literature review. *J Emerg Med*. 2012 Apr;42(4):488-94. doi: 10.1016/j.jemermed.2011.05.076. Epub 2011 Nov 21. PMID: 22104258.
- Smith H, McCoy M, Varughese K, Reinert JP. Thiamine Dosing for the Treatment of Alcohol-Induced Wernicke's Encephalopathy: A Review of the Literature. *J Pharm Technol*. 2021 Apr;37(2):107-113. doi: 10.1177/8755122520962859. Epub 2020 Oct 7. PMID: 34752552; PMCID: PMC7953072.

Indirecte effecten van alcoholmisbruik op het zenuwstelsel

Uitgangsvraag

Indirecte gevolgen van alcoholmisbruik.

- Gevolgen van thiaminegebrek
- Gevolgen van niacinegebrek
- Gevolgen van een fluctuerende serumnatriumspiegel

Aanbeveling

Gevolgen van thiaminegebrek

Aanbevolen wordt om patiënten met een chronische stoornis in het gebruik van alcohol dagelijks 2dd 50 mg thiamine te laten gebruiken, in combinatie met vitamine B-complex. Tijdens detoxificatie van patiënten met een chronische stoornis in het gebruik van alcohol moet de dosering worden opgehoogd tot 300 mg per dag (in geval van tekenen van thiaminegebrek wordt verwezen naar de volgende aanbeveling).

Wernicke-encephalopathie

Door de atypische presentatie is de diagnose Wernicke-encephalopathie moeilijk te stellen. Daarom wordt geadviseerd om direct met de behandeling te beginnen wanneer men heeft vastgesteld dat er een serieuze verdenking bestaat op deze aandoening of wanneer er een verhoogd risico bestaat.

Van een verhoogd risico is sprake bij:

1. alcoholisten die zichzelf verwaarlozen;
2. alcoholisten bij wie cognitieve stoornissen worden vastgesteld;
3. alcoholisten met loopstoornissen of een polyneuropathie.

Van een verdenking op een Wernicke-encephalopathie is sprake bij iedere alcoholist met acute of subacute, significante verandering van (1) bewustzijn, (2) cognitie, (3) looppatroon, of (4) oogbewegingen (nystagmus, dubbelzien).

Bij patiënten met een ernstige stoornis in het gebruik van alcohol, met bewustzijnsveranderingen, cognitieve stoornissen, loopstoornissen of oogbewegingsstoornissen, dient de diagnose Wernicke-encephalopathie te worden overwogen.

Bij een verhoogd risico op een Wernicke-encephalopathie dient gedurende drie tot vijf dagen een behandeling met eenmaal daags 250 mg thiamine i.m. of i.v., in combinatie met (eenmaal daags oraal) vitamine B-complex forte en 500 mg vitamine C te worden ingezet.

Bij verdenking op een Wernicke-encephalopathie dient gedurende drie dagen een behandeling met driemaal daags 500 mg thiamine i.v. (langzaam, in 100 ml fysiologisch zout), in combinatie met (driemaal daags oraal) vitamine B-complex forte en 500 mg vitamine C te worden ingezet. Bij gebrek aan resultaat kan de behandeling na drie dagen worden gestaakt, en moet de diagnose worden heroverwogen.

Bij klinische verbetering dient de behandeling na drie dagen te worden voortgezet zoals bij een verhoogd risico is aangegeven.

In alle gevallen moet ook diagnostiek worden verricht naar tekorten aan natrium, magnesium en fosfaat en moeten deze worden gecorrigeerd.

Syndroom van Korsakov

Bij patiënten met een ernstige stoornis in het gebruik van alcohol, met geheugenstoornissen, dient het syndroom van Korsakov te worden overwogen en direct te worden behandeld.

Op grond van de huidige literatuur kan geen aanbeveling worden gedaan voor een medicamenteuze behandeling van het syndroom van Korsakov anders dan thiaminesuppletie tweemaal daags met 50 mg p.o.

Gevolgen van een fluctuerende serumnatriumspiegel

Patiënten met alcoholische cerebellaire degeneratie, polyneuropathie, pellagra of centrale pontine myelinolyse dienen dagelijks met tweemaal 50 mg thiamine p.o. en vitamine B-complex te worden behandeld. Deze patiënten dient tevens te worden geadviseerd te stoppen met alcoholgebruik.

Voor de behandeling van een hyponatriëmie bij alcoholisten wordt verwezen naar de Richtlijnen Elektrolytstoornissen (NIV 2005). Samenvattend komt het advies erop neer dat men moet streven naar een correctie van maximaal 1-2 mmol/l/uur.

Overwegingen

Gevolgen van thiaminegebrek

De stoornissen die kunnen optreden bij een ernstige thiaminedeficiëntie zijn goed beschreven (zie hieronder), maar over de gevolgen van milde tot matige thiaminedeficiënties is vrijwel niets bekend. Bovengenoemde studies wijzen erop dat milde deficiënties frequent voorkomen en het is daarom goed mogelijk dat deze deficiënties mede verantwoordelijk zijn voor de milde cognitieve beperkingen en gedragsveranderingen die frequent optreden bij chronische alcoholisten - en die tot nu toe aan het directe toxische effect van alcohol zijn toegeschreven.

Omdat thiamine een enorme therapeutische breedte heeft en ook in zeer hoge doseringen nauwelijks toxisch is, zijn de nadelen van dagelijks gebruik van thiamine gering. De Expert Group on Vitamins and Minerals heeft vastgesteld dat een dagelijks gebruik van 100 mg thiamine veilig is (EVM, 2003).

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

Gevolgen van thiaminegebrek

Niveau 3	Bij ca. 30-80% van de chronische alcoholisten wordt een tekort aan thiamine gevonden. <i>C Hoyumpa, 1980; C Morgan, 1982; C Thomson, 1987; C Tallaksen, 1992; C Cook, 1998</i>
-----------------	--

Niveau 3	Obductiegegevens en ander onderzoek suggereren dat ernstig thiaminegebrek bij alcoholisten ongeveer tien keer zo vaak optreedt als vermoed wordt op grond van klinische diagnosen. <i>C Cook, 1998; C Torvik, 1982; C Blansjaar, 1992</i>
-----------------	--

Wernicke-encefalopathie

Niveau 3	Een Wernicke-encefalopathie presenteert zich vaak atypisch. <i>C Harper, 1986; Cook, 1998; Torvik, 1982; Reuler, 1985; Brew, 1986; Victor, 1989</i>
-----------------	--

Niveau 3	De gastro-intestinale resorptie van thiamine is bij alcoholisten met een thiaminedeficiëntie gestoord. Parenterale of intramusculaire toediening heeft in die situatie daarom de voorkeur. <i>C Thomson, 1969; Thomson, 1970; Thomson, 2000</i>
-----------------	--

Syndroom van Korsakov

Niveau 2	Geen van de tot nu toe onderzochte medicamenteuze behandelingen van het syndroom van Korsakov is voldoende effectief. <i>B McEntee, 1980; Mair, 1986; O'Carroll, 1993; Reuster, 2003; O'Donnell, 1986; Martin, 1995; O'Carroll, 1994</i>
-----------------	---

Cerebellaire degeneratie ACD

Niveau 3	Thiamesuppletie en alcoholabstinentie lijken een klinisch relevante verbetering te geven van de klachten en symptomen van cerebellaire degeneratie na alcoholmisbruik. <i>B Diener, 1984 C Victor, 1959</i>
-----------------	--

Polyneuropathie

Niveau 3	Vitamine B-suppletie en alcoholabstinentie lijken een klinisch relevante verbetering te geven van de klachten en symptomen van polyneuropathie na alcoholmisbruik. <i>A2 Peters 2006; C Tan, 1984</i>
-----------------	--

Samenvatting literatuur**Gevolgen van thiaminegebrek**

In geïndustrialiseerde landen is 90% van de gevallen van thiaminedeficiëntie geassocieerd met alcoholmisbruik (Thomson, 2000; Singleton & Martin, 2001). En er zijn aanwijzingen dat 30 tot 80% van de chronische alcoholisten lijdt aan een thiamine-deficiëntie (Hoyumpa, 1980; Morgan, 1982; Thomson e.a., 1987; Tallaksen e.a. 1992; Cook e.a. 1998). In de afgelopen decennia zijn vele verklaringen gevonden voor deze

associatie. Het is gebleken dat alcoholmisbruik leidt tot (1) een verminderd gebruik van thiaminehoudende levensmiddelen, (2) een verminderde resorptie van thiamine vanuit het spijsverteringskanaal, (3) een verminderde thiamine-utilisatie, (4) een verminderde opslag van thiamine, (5) een toegenomen verlies van thiamine en (6) een toegenomen verbruik van thiamine. De kans op thiamineresorptiestoornissen is verder vergroot bij foliumzuurgebrek (Singleton & Martin, 2001; Martin & Singleton 2003).

De bij alcoholisten optredende thiaminedeficiënties zijn meestal mild, maar een ernstig gebrek aan thiamine komt in moderne geïndustrialiseerde landen veel vaker voor dan verwacht wordt op basis van het aantal klinische diagnosen van een Wernicke-encephalopathie. Cook e.a. (1998) geven een overzicht van elf gepubliceerde studies met in totaal 39.712 obducties. Bij gemiddeld 1 tot 2% van de geobduceerden werden cerebrale afwijkingen gevonden die passen bij een doorgemaakte Wernicke-encephalopathie. Torvik e.a. (1982) vonden bij obductie van 561 alcoholisten zeventig gevallen (12,5%) met pathologisch-anatomische afwijkingen passend bij een doorgemaakte Wernicke-encephalopathie en bij 26,8% afwijkingen passend bij een cerebellaire degeneratie. Ook bij MRI-onderzoek zijn aanwijzingen gevonden voor het frequent voorkomen van subklinisch cerebraal thiaminegebrek bij langdurige alcoholafhankelijkheid (Blansjaar e.a., 1992). Het is niet bekend waarom cerebrale beschadiging als gevolg van thiaminegebrek in een zo groot deel van de gevallen niet tot opvallende klinische verschijnselen leidt (maar mogelijk wel tot milde cognitieve stoornissen en gedragsveranderingen; zie hieronder).

Wernicke-encephalopathie

Een Wernicke-encephalopathie is een acuut neuropsychiatrisch beeld, dat in klassiek verlopende gevallen gekenmerkt wordt door de trias: oogbewegingsstoornissen, loopstoornissen (ataxie) en verwardheid. De oorzaak is een ernstig gebrek aan thiamine. Dit is een co-enzym bij allerlei vitale processen en een ernstig gebrek leidt daarom tot een cellulair energietekort, focale acidose, een plaatselijke toename van glutamaat en uiteindelijk celdood (Martin & Singleton, 2003). Als gevolg daarvan treden puntbloedingen op, vooral in de corpora mamillaria, de thalamus en allerlei andere structuren rond de derde en vierde ventrikel.

Prevalentiecijfers en incidentiecijfers zijn moeilijk te geven. Dat heeft te maken met het feit dat de klinische diagnose Wernicke-encephalopathie moeilijk met zekerheid te stellen is. Slechts in een kleine minderheid van de gevallen presenteert het beeld zich met de bekende trias (Torvik e.a., 1982; Reuler e.a., 1985; Brew, 1986; Harper, 1986; Victor e.a., 1989). Harper (1986) liet zien dat bij slechts 16% van de patiënten waarbij de obductie de pathologisch-anatomische afwijkingen van een doorgemaakte Wernicke-encephalopathie aan het licht bracht, tijdens het leven een klassieke Wernicke-trias was opgetreden.

De prognose van een Wernicke-encephalopathie hangt vooral af van de snelheid waarmee het thiaminegebrek wordt gecompenseerd (Thomson, 2000). Onbehandeld of te laat behandeld leidt een Wernicke-encephalopathie in veel gevallen tot de dood. Na behandeling verdwijnen of verminderen de oogbewegingsstoornissen, de verwardheid en de loopstoornissen meestal snel. Bij de meerderheid van de patiënten blijft echter een syndroom van Korsakov, een cerebellaire degeneratie en/of een polyneuropathie bestaan.

Dat thiamine een effectieve behandeling is voor een Wernicke-encephalopathie, staat al heel lang vast (Victor, 1989). Moderne klinische studies zijn er echter niet en kunnen om ethische redenen ook nooit meer uitgevoerd worden. De discussie gaat daarom alleen nog over de optimale dosering en de optimale toedieningsweg. Volgens Jackson en Teece (2004) is oraal toegediend thiamine even effectief als intraveneus toegediend thiamine. In dit overzichtsartikel werden echter alleen studies geanalyseerd bij niet-verslaafde

proefpersonen en bij alcoholisten zonder tekenen van thiaminegebrek, terwijl er sterke aanwijzingen zijn dat bij alcoholisten de resorptie van thiamine via het spijsverteringskanaal ernstig gestoord kan zijn, vooral wanneer ze aan thiaminegebrek lijden. Thomson (1969) vond tijdens alcoholgebruik een gemiddelde afname van 70% van het thiaminegehalte in het serum en een gemiddelde vermindering van 52% in de totale resorptie bij 30% van de proefpersonen (Thomson, 1969, 1970, 2000). Als gevolg hiervan leidt een orale dosering van driemaal daags 100 mg thiamine bij een subgroep van ondervoede alcoholisten tot een resorptie van in totaal 5 mg thiamine per dag of minder. In de (identieke) richtlijnen van Thomson e.a. (2002) en Lingford-Hughes e.a. (2004) wordt wel rekening gehouden met resorptiestoornissen van thiamine bij alcoholisten. Op dit moment zijn dit de best onderbouwde richtlijnen.

Syndroom van Korsakov

Het syndroom van Korsakov is een reststoornis na een ernstig thiaminegebrek. Er is sprake van ernstige geheugenstoornissen en executieve stoornissen (Victor, 1989; Kopelman 1995). Twee tot vijf procent van de ernstige alcoholverslaafden zou uiteindelijk dit syndroom ontwikkelen. De enige Nederlandse prevalentiecijfers komen uit een onderzoek dat in 1987 in Den Haag werd verricht: 4,8 per 10.000 inwoners leden aan dit syndroom (Blansjaar e.a., 1987). Op basis van deze cijfers en andere gegevens wordt geschat dat in Nederland op dit moment tussen de 5000 en 15.000 Korsakovpatiënten leven.

In een meerderheid van de gevallen is in de voorgeschiedenis van Korsakovpatiënten geen Wernicke-encephalopathie te vinden. Mogelijk kan dit syndroom zich ook sluipend ontwikkelen, zonder een voorafgaande, klinisch manifeste Wernicke-encephalopathie. Maar het is ook mogelijk dat de diagnose van een Wernicke-encephalopathie hier gemist is, doordat deze encephalopathie zeer vaak op een atypische en aspecifieke wijze verloopt.

In typische gevallen is de diagnose vrij gemakkelijk te stellen, bijvoorbeeld bij alcoholisten met geheugenstoornissen na een doorgemaakte Wernicke-encephalopathie, of bij alcoholisten met zeer ernstige geheugenstoornissen. Omdat actief chronisch alcoholmisbruik ook kan leiden tot vrij forse geheugenproblemen, kan de diagnose in mildere gevallen pas met enige zekerheid gesteld worden na een abstinentieperiode van tenminste een maand.

Niet-medicamenteuze behandeling

Er zijn in Nederland zes gespecialiseerde afdelingen voor Korsakovpatiënten. Daarnaast zijn er een groot aantal verpleeghuizen met gespecialiseerde afdelingen (woonvoorzieningen) en er is een Landelijk Platform Korsakov ([Korsakov Kenniscentrum](#)). Behandelprogramma's voor Korsakovpatiënten rusten op twee pijlers: (1) compensatie van geheugenstoornissen door het leren gebruiken van hulpmiddelen en (2) trainingsprogramma's gericht op het bijbrengen van praktische vaardigheden. De hoofdlijnen van dit type behandelprogramma's zijn theoretisch goed onderbouwd. Het syndroom van Korsakov wordt gekenmerkt door stoornissen van het expliciete geheugen (nodig voor het opslaan en vasthouden van theoretische kennis en autobiografische herinneringen) en van de centraal executieve functies (nodig voor het plannen en organiseren van complexe handelingen). Het impliciete geheugen (nodig voor het aanleren en vasthouden van praktische vaardigheden) is bij dit syndroom echter niet of nauwelijks aangedaan. De behandelprogramma's zijn daarom gericht op training via het impliciete geheugen.

Medicamenteuze behandeling

De laesies die het syndroom van Korsakov veroorzaken, bevinden zich vooral rond de derde en de vierde

ventrikel van het brein (Victor, 1989; Kopelman, 1995). In of nabij deze laesies lopen diverse banen van neurotransmittersystemen en daarom is er relatief veel onderzoek gedaan naar de behandeling van het syndroom van Korsakov met stoffen die aangrijpen op deze systemen.

Hieronder volgt een overzicht van deze studies. Het betreft kleine studies met vaak methodologische tekortkomingen. Casereports, studies met ernstige methodologische problemen en ééndagsinterventies zijn niet weergegeven.

Cerebellaire degeneratie ACD

De klinische presentatie is opvallend uniform. Er is sprake van een geïsoleerd syndroom van de lobus anterior van het cerebellum (vermis en paravermis). Daarbij wordt een ataxie van stand en gang gezien, met een wisselende instabiliteit van de romp en een ataxie van de benen. De ataxie aan de armen is meestal gering of afwezig en een nystagmus of een dysarthrie worden slechts zelden gezien (Timmann-Braun, 2000).

Klinische tekenen van een cerebellaire ataxie worden gevonden bij ongeveer 30% van de chronische alcoholisten (Scholz, 1986), en neuropathologische afwijkingen die bij deze diagnose passen, worden gezien in 27-42% van alle alcoholisten (Lindboe, 1988; Torvik, 1986).

Is alcoholmisbruik verantwoordelijk voor het ontstaan van cerebellaire degeneratie?

In tegenstelling tot wat de naam suggereert, is het directe toxische effect van alcohol waarschijnlijk niet de belangrijkste oorzaak van de cerebellaire pathologie. Dierexperimentele (Dlugos, 1997) en klinische studies (Nicolas, 2000) leveren weliswaar argumenten voor een wezenlijke bijdrage van de directe toxiciteit van alcohol aan de cerebellaire stoornissen, maar de effecten van thiaminegebrek lijken een veel belangrijker rol te spelen. Dit is gebleken uit dierexperimentele studies (Mulholland, 2005, 2006) en uit studies bij alcoholisten (Baker, 1999; Maschke, 2005). Het cerebellum is erg gevoelig voor thiaminegebrek (Mulholland, 2006) en de neuropathologische afwijkingen in het cerebellum bij patiënten met een 'alcoholische' cerebellaire degeneratie verschillen niet van de afwijkingen die gevonden worden in het cerebellum bij patiënten die een Wernicke-encefalopathie doormaakten. Bovendien worden deze afwijkingen ook gezien na thiamine- deficiëntie bij geheelonthouders.

Hoe kan cerebellaire degeneratie bij alcoholmisbruik het beste behandeld worden?

De behandeling van een alcoholische cerebellaire degeneratie rust op twee pijlers: suppletie van vitamines en stoppen met alcoholmisbruik. Victor e.a. (1959) volgden jarenlang 107 patiënten met een cerebellaire ataxie in het kader van een Wernicke-Korsakov-syndroom. Na suppletie van thiamine (en andere vitamines) verdween

de ataxie volledig bij 41 patiënten (38%), deels bij 37 patiënten (35%) en in het geheel niet bij 29 patiënten (27%). Diener e.a. (1984) vergeleken het beloop van een cerebellaire degeneratie bij tien patiënten die ruim een jaar (gemiddeld 18,5 maanden) alcoholabstinent waren met het beloop bij zes patiënten die doorgingen met drinken. Bij de alcoholabstinente groep vonden ze een significante verbetering, bij de groep die doorging met drinken een verdere verslechtering.

Polyneuropathie

De symptomatologie is divers, wat mogelijk samenhangt met het feit dat er waarschijnlijk meerdere soorten polyneuropathie met alcoholmisbruik geassocieerd zijn. De meest voorkomende klachten zijn zwakte, paresthesieën en pijn. De symptomen ontstaan geleidelijk en zijn langzaam progressief. In een groot deel van

de gevallen verloopt het beeld subklinisch.

Polyneuropathieën die geassocieerd zijn met alcoholmisbruik (6-14% van alle polyneuropathieën) zijn na de diabetische polyneuropathie (19-56%) en de idiopathische polyneuropathie (12-27%) de meest voorkomende vorm van polyneuropathie. Deze conclusie is gebaseerd op vier grotere onderzoeken, uitgevoerd bij patiënten die het ziekenhuis bezochten voor klachten passend bij een polyneuropathie (CBO Richtlijn Polyneuropathie, 2005).

Is alcoholmisbruik verantwoordelijk voor het ontstaan van polyneuropathie?

Uit het feit dat polyneuropathie met alcoholmisbruik geassocieerd is, mag niet zonder meer worden afgeleid dat deze polyneuropathie uitsluitend, of overwegend, een direct gevolg is van de toxische effecten van alcohol. Bij dierexperimenteel onderzoek is weliswaar aangetoond dat alcohol een neurotoxisch effect heeft op de perifere zenuwen (McLane, 1987), maar ook van thiaminedeficiëntie is bekend dat het polyneuropathieën kan geven, zelfs wanneer er helemaal geen alcohol in het spel is. De droge variant van Beriberi is een thiaminegebreksziekte waarbij een polyneuropathie de belangrijkste uiting is, ook bij patiënten die nooit alcohol gedronken hebben. Mogelijk zijn er verschillende aan alcoholmisbruik gerelateerde polyneuropathieën, waarvan er ten minste één is terug te voeren op de neurotoxiciteit van alcohol en ten minste één op thiaminegebrek (Koike, 2006). Monforte e.a. (1995) onderzochten in een cross-sectionele studie 107 alcoholisten (mannen die ten minste honderd en vrouwen die ten minste tachtig gram alcohol per dag dronken gedurende ten minste twee jaar) en 61 controles op aanwijzingen voor autonome en perifere neuropathieën. Deze werden gecorreleerd met de duur en de ernst van het alcoholmisbruik, maar ook met de voedingstoestand, de leeftijd en andere alcohol-gerelateerde ziekten. Men vond alleen een statistisch significante correlatie tussen het voorkomen en de ernst van de polyneuropathie en de geschatte totale lifetime alcoholconsumptie. In twee Japanse studies (Koike 2001, 2003) worden twee vormen van polyneuropathie onderscheiden. De alcoholische vorm zou overwegend sensorisch zijn, langzaam progressief verlopen en vooral gekenmerkt worden door degeneratie van de axonen van dunne zenuwvezels. De thiaminedeficiënte variant zou overwegend motorisch zijn, snel progressief verlopen, zowel de gnostische als de vitale sensibiliteit aantasten, en gekenmerkt worden door verlies van dikke zenuwvezels. In een recente studie (Zambelis, 2005) is het bestaan van verschillende, aan alcoholgebruik gerelateerde vormen van polyneuropathie bevestigd. In deze studie was echter geen van beide typen duidelijker gecorreleerd met thiaminegebrek of alcoholmisbruik dan de andere. Naast thiaminegebrek kunnen ook deficiënties van pantotheenzuur, pyridoxine en riboflavine een rol spelen.

Hoe kan een alcoholische polyneuropathie het beste behandeld worden?

Peters e.a. (2006) onderzochten bij 325 patiënten met alcoholmisbruik en polyneuropathie het effect van vitamine B. De patiënten werden gerandomiseerd in drie groepen, die ieder gedurende twaalf weken behandeld werden. De eerste groep ontving iedere dag een combinatie van 250 mg B1, 10 mg B2, 250 mg B6, 0,02 mg B12; de tweede groep kreeg dezelfde vitamines met 1 mg foliumzuur; de derde groep kreeg een placebo. Bij de twee groepen die vitamine B kregen verbeterde de polyneuropathie significant sneller dan in de placebogroep, maar het toevoegen van foliumzuur leidde niet tot een statistisch significante verbetering ten opzichte van de andere vitamiegroep.

Ook langdurige alcoholabstinentie kan mogelijk leiden tot een goede verbetering van de polyneuropathie. Tan e.a. (1984) volgden elf alcoholisten, waarvan er kort na detoxificatie zes aan een autonome polyneuropathie leden. Alle patiënten bleven abstinente en na twee jaar bleken nog slechts twee patiënten

aan een polyneuropathie te lijden.

Gevolgen van niacinegebrek

Alcoholische pellagra

Pellagra is een beeld dat ontstaat als gevolg van een gebrek aan niacine (nicotinezuur, vitamine B3) en mogelijk ook andere B-vitamines, zoals riboflavine (lactoflavine, vitamine B2) en pyridoxine (vitamine B6). Het mechanisme van de ziekte is nog niet opgehelderd. In het klassieke geval wordt dit ziektebeeld gekenmerkt door een dermatitis, diarree en dementie (Serdaru, 1988).

Behandeling

De behandeling van alcoholische pellagra met niacine is zeer effectief, maar studies waarin verschillende doseringen of toedieningsvormen met elkaar of met placebo worden vergeleken, zijn er niet. Vanuit de neurologische praktijk wordt geadviseerd patiënten met alcoholmisbruik en een vermoeden op pellagra te behandelen met doseringen tussen 2 dd 25 mg en 10 dd 50 mg niacine, aangevuld met vitamine B-complex.

Gevolgen van een fluctuerende serumnatriumspiegel

Centrale pontine myelinolyse

In typische gevallen begint een centrale pontine myelinolyse (CPM) met dysarthrie en dysfagie en een slappe tetraparese. Deze parese evolueert vervolgens tot een spastische tetraparese. Wanneer de laesie zich uitbreidt tot het tegmentum van de pons, kunnen er ook oogspierparesen ontstaan. Soms kan er een locked-in-syndroom ontstaan lijkend op een coma (pseudo-coma). Wanneer de centrale pontine myelinolyse zich uitbreidt tot een extrapontine myelinolyse, kan het beeld heel complex worden, met ataxie, andere bewegingsstoornissen en allerlei stoornissen die imponeren als psychiatrische stoornissen of gedragsveranderingen (zie voor een uitgebreid overzicht: Martin, 2004; Lampl, 2002). De aandoening is meestal duidelijk zichtbaar op een MRI, maar de ernst van de klinische verschijnselen correleert niet met de ernst of uitgebreidheid van de MRI-afwijkingen, en het kan weken duren voor de MRI-afwijkingen zichtbaar worden (Lampl, 2002).

De prevalentie is onbekend, maar in een Amerikaanse serie van 3548 autopsieën werden bij 0,25% de typische CPM-laesies gevonden (Victor, 1978). Van de 442 in de literatuur sinds 1986 beschreven gevallen was 39,4% geassocieerd met chronisch alcoholmisbruik en 21,5% met een correctie van een hyponatriëmie (Lampl, 2002).

Is alcoholgebruik een risicofactor voor het ontstaan van een centrale pontine myelinolyse?

Bij alcoholverslaafden ontwikkelt zich gemakkelijk een hyponatriëmie, vaak in associatie met een verhoogde waterintake (bier) (Messert, 1979). Een verandering van de natriumspiegel lijkt overigens een belangrijker rol bij het ontstaan van een CPM te spelen dan de hyponatriëmie op zichzelf (Norenberg, 1982). Bij dierexperimenten veroorzaakten plotselinge veranderingen van de natriumspiegels gebieden met demyelinisatie (Norenberg, 1984). Bij een acute, ernstige hyponatriëmie schieten de natuurlijke correctiemechanismen van het organisme tekort en door de te trage correctie kan dan hersenoedeem

ontstaan. Een snelle, kunstmatige correctie is ook niet verstandig, vooral niet bij een chronische hyponatriëmie, omdat het natrium niet zo snel intracellulair kan komen, zodat er een intracellulaire dehydratie in het brein ontstaat (Kleinschmidt-De Masters, 1981). Als gevolg hiervan komt de myelineschede los van het axon en raken de oligodendrocyten beschadigd (Sterns, 1990). Het zijn dus vooral veranderingen van de natriumspiegel die tot het ziektebeeld bijdragen.

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2025

Beoordeeld op geldigheid : 01-01-2009

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Baker, K.G., Harding, A.J., Halliday, G.M., Krill, J.J., Harper, C.G. (1999). Neuronal loss in functional zones of the cerebellum of chronic alcoholics with and without Wernicke's encephalopathy. *Neuroscience*, 91(2):429-38.
- Bates, M.E., Bowden, S.C., Barry, D. (2002). Neurocognitive impairment associated with alcohol use disorders: implications for treatment. *Exp Clin Psychopharmacol*, 10(3):193-212.
- Benedetti, G. (1952). *Die Alkoholhalluzinosen*. Stuttgart: Thieme.
- Blansjaar BA, Horjus MC, Nijhuis HGJ. Prevalence of the Korsakoff syndrome in The Hague, The Netherlands. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1987;75:604-607.
- Blansjaar, B.A., Vielvoye, G.J., Dijk, J.G. van, Rijnders, R.J.P. (1992). Similar brain lesions in alcoholics and Korsakoff patients. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 94:197-203.
- Brew, B.J. Diagnosis of Wernicke's encephalopathy. (1986). *Australian and New Zealand Journal of Medicine*. 16(5):676-8.
- Brust, J.C. (2004). *Neurological aspects of substance abuse*. 2nd ed. Woodburn: Butterworth Heinemann/Elsevier.
- Cook, C.C., Hallwood, P.M., Thomson, A.D. (1998). B-vitamin deficiency and neuro-psychiatric syndromes in alcohol misuse. *Alcohol and Alcoholism*, 33: 317-336.
- Crews, F.T. (1999). Alcohol and neurodegeneration. *CNS Drug Reviews*, 5(4):379-94.
- Diener, H.C, Dichgans, J., Bacher, M., Guschlbauer, B. (1984). Improvement of ataxia in alcoholic cerebellar atrophy through alcohol abstinence. *Journal of Neurology*, 231(5):258-62.
- Dlugos, C.A., Pentney, R.J. (1997). Morphometric evidence that the total number of synapses on Purkinje neurons of old F344 rats is reduced after long-term ethanol treatment and restores to control levels after recovery. *Alcohol and alcoholism*, 32:161-72.
- Duka, T., Townshend, J.M., Collier, K., Stephens, D.N. (2003). Impairment in cognitive functions after multiple detoxifications in alcoholic inpatients. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 27(10):1563-72.
- EVM/Expert Group on Vitamins and Minerals. Safe upper levels for vitamins and minerals. 2003.
- Harper, C., Matsumoto, I. (2005). Ethanol and brain damage. *Curr. Opinion Pharmacol*, 05;5:73.
- Harper, C.G., Giles, M., Finlay-Jones, R. (1986). Clinical signs in the Wernicke-Korsakoff complex: a retrospective analysis of 131 cases diagnosed at necropsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 49:341-45.
- Hoyumpa, A.M. (1980). Mechanisms of thiamine deficiency in chronic alcoholism. *American Journal of Clinical Nutrition*, 33:2750-61.
- Jackson, R., Teece, S. (2004). Best evidence topic report. Oral or intravenous thiamine in the emergency department. *Emergency Medicine Journal*, 21(4):501-2.
- Kleinschmidt-De Masters, B.K., Norenberg, M.D. (1981). Rapid correction of severe hyponatremia causes demyelination: relation to central pontine myelinolysis. *Science*, 211:1068-70.
- Koike, H., Iijima, M., Sugiura, M. e.a. (2003). Alcoholic neuropathy is clinicopathologically distinct from thiamine-deficiency neuropathy. *Annals of Neurology*, 54(1):19-29.
- Koike, H., Mori, K., Misu, K. e.a. (2001). Painful alcoholic polyneuropathy with predominant small- fiber loss and normal

thiamine status. *Neurology*, 56:1727-32.

Koike, H., Sobue, G. (2006). Alcoholic neuropathy. *Current Opinion in Neurology*, 19:481-6.

Kopelman, M.D. (1995). The Korsakoff syndrome. *British Journal of Psychiatry*, 166:154-73.

Lampl, C., Yazdi, K. (2002). Central Pontine Myelinolysis. *European Neurology*, 47:3-10.

Lindboe, C.F., Loberg, E.M. (1988). The frequency of brain lesions in alcoholics. Comparison between the 5-year periods 1975-1979 and 1983-1987. *Journal of Neurological Sciences*, 88(1-3):107-13.

Lingford-Hughes, A.R., Welch, S., Nutt, D.J. (2004). Evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance misuse, addiction and comorbidity: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*, 18(3):293-335.

Mair, R.G., McEntee, W.J. (1986). Cognitive enhancement in Korsakoff's psychosis by clonidine: a comparison with L-dopa and ephedrine. *Psychopharmacology*, 88(3):374-80.

Martin, P.R., Adinoff, B., Lane, E., e.a. (1995). Fluvoxamine treatment of alcoholic amnesic disorder. *Eur neuropsychopharmacol*, 5:27-33.

Martin, P.R., Singleton, C.K. (2003). The role of thiamine deficiency in alcoholic brain disease. *Alcohol Research and Health*, 27(2):134-42.

Martin, R.J. (2004). Central pontine and extra-pontine myelinolysis: the osmotic demyelination syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75(Suppl III):iii22-iii28.

Maschke, M., Weber, J., Dimitrova e.a. (2005). Vermal atrophy of alcoholics correlate with thiamine deficiency but not with dentate iron concentrations as estimated by MRI. *Journal of Neurology*, 252(6):704-11.

McEntee, W.J., Mair, R.G. (1980). Memory enhancement in Korsakoff's psychosis by clonidine: further evidence for a noradrenergic deficit. *Ann Neurol*, 5:466-70.

McLane, J.A., Khan, T., Held, I.R. Increased axonal transport in peripheral nerves of thiamine-deficient rats. *Experimental Neurology*, 95 1987(2):482-91.

Messert, B., Orison, W.W., Hawkins, M.J., Quaglieri, C.E. e.a. (1979). Central pontine myelinolysis. *Neurology*, 29:147-60.

Monforte, R., Estruch, R., Valls-Sole, J. (1995). Autonomie and peripheral neuropathies in patients with chronic alcoholism. A dose-related toxic effect of alcohol. *Archives of Neurology*, 52:45-51.

Morgan, M.Y. (1982). Alcohol and Nutrition. *British Medical Bulletin*, 38:21-29.

Moselhy, H.F., Georgiou, G., Khan, A. (2001). Frontal lobe changes in alcoholism: a review of the literature. *Alcohol & Alcoholism*, 36(5):357-68.

Mulholland, P.J., Self, R.L., Stepanyan, T.D. e.a. (2005). Thiamine deficiency in the pathogenesis of chronic ethanol-associated cerebellar damage in vitro. *Neuroscience*, 135(4):1129-39.

Mulholland, P.J. (2006). Susceptibility of the cerebellum to thiamine deficiency. *The Cerebellum*, 5(1):55-63.

Nicolas, J.M., Fernandez-Sola, J., Robert, J. e.a. (2000). High ethanol intake and malnutrition in alcoholic cerebellar shrinkage. *Quarterly Journal of Medicine*, 93:449-56.

NIV. (2005). Richtlijn Elektrolytstoornissen. Alphen aan den Rijn : Van Zuiden.

Norenberg, M.D., Leslie, K.O., Robertson, A.S. (1982). Association between rise in serum sodium and central pontine myelinolysis.

Norenberg, M.D., Papendick, R.E. (1984). Chronicity of hyponatremia as a factor in experimental myelinolysis. *Annals of Neurology*, 15:544-47.

NVN, NVKNF. (2005). CBO Richtlijn Polyneuropathie. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden.

O'Carroll, R.E., Moffoot, A., Ebmeier, K.P., Murray, C., Goodwin, G.M. (1993). Korsakoff's syndrome, cognition and clonidine. *Psychological Medicine*, 23:341-7.

O'Carroll, R.E., Moffoot, A.P., Ebmeier, K.P., e.a. (1994). Effects of fluvoxamine treatment on cognitive functioning in the alcoholic Korsakoff syndrome. *Psychopharmacology*, 116:85-88.

O'Donnell, V.M., Pitts, W.M., Fann, W.E. (1986). Noradrenergic and cholinergic agents in Korsakoff's syndrome. *Clin Neuropsychopharmacol*, 9(1):65-70.

Oscar-Berman, M., Marinkovic, K. (2003). Alcoholism and the brain: an overview. *Alcohol Research & Health*, 27(2):125-33.

Oscar-Berman, M., Shagrin, B., Evert, D.L., Epstein, C. (1997). Impairments of brain and behaviour; the neurological effects of alcohol. *Alcohol health & research world*, 21(1):65-75.

Peters, T.J., Kotowicz, J., Nyka, W. e.a. (2006). Treatment of alcoholic polyneuropathy with vitamin B complex: a randomised

controlled trial. *Alcohol and Alcoholism*, 41(6):636-642.

Reuler, J.B., Girard, D.E., Cooney, T.G. (1985). Current concepts. Wernicke's encephalopathy. *New England Journal of Medicine*, 312(16):1035-9.

Reuster, T., Buechler, J., Winiecki, P., Oehler, J. (2003). Influence of Reboxetine on salivary MHPG concentration and cognitive symptoms among patients with alcohol-related Korsakoff's syndrome. *Neuropsychopharmacology*, 28:974-8.

Ropper, A.H., Brown, R.H. (2005). *Adams and Victor's Principles of Neurology*. 8th Ed. New York: McGraw-Hill.

Scheurich, A. (2005). Neuropsychological functioning and alcohol dependence. *Current Opinion in Psychiatry*, 18:319-23.

Scholz, E., Diener, H.C., Dichgans, J. e.a. (1986). Incidence of peripheral neuropathy and cerebellar ataxia in chronic alcoholics. *Journal of Neurology*, 233(4):212-7.

Schuckit, M.A. (2005). Alcohol-Related Disorders. In: Kaplan and Sadock's comprehensive textbook of psychiatry, 8th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 1168-1188.

Serdaru, M., Hausser-Hauw, C., Laplane, D. e.a. (1988). The clinical spectrum of alcoholic pellagra encephalopathy. *Brain*, 111:829-42.

Singleton, C.K., Martin, P.R. (2001). Molecular mechanisms of thiamine utilization. *Current Molecular Medicine*, 1:197-207.

Smith, D.M., Atkinson, R.M. (1995). Alcoholism and dementia. *Int J Addict*, 30(13-14):1843-1869.

Sterns, R.H. (1990). The management of symptomatic hyponatremia. *Seminars in Nephrology*, 10:503-4.

Sullivan, E.V., Rosenbloom, M.J., Pfefferbaum, A. (2000). Pattern of motor and cognitive deficits in detoxified alcoholic men. *Alcohol Clin Exp Res*, 24(5):611-621.

Tallaksen, C.M.E., Bohmer, T., Bell, H. (1992). Blood and serum thiamine and thiamine phosphate esters concentrations in patients with alcohol dependence syndrome before and after thiamine treatment. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 16:320-325.

Tan, E.T., Johnson, R.H., Lambie, D.G., Whiteside, E.A. (1984). Alcoholic vagal neuropathy: recovery following prolonged abstinence. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 47(12):1335-7.

Thomson, A.D., Baker, H., Leevy, C.H. (1970). Patterns of 35S-thiamine hydrochloride absorption in the malnourished alcoholic patient. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 76:34-45.

Thomson, A.D., Cook, C.C.K., Touquet, R. e.a. (2002). The Royal College of Physicians Report on Alcohol: Guidelines for managing Wernicke's encephalopathy in the accident and Emergency Department, *Alcohol & Alcoholism*, 37: 513-521.

Thomson, A.D., Jeyasingham, Pratt, O.E. e.a. (1987). Nutrition and alcoholic encephalopathies. *Acta Medica Scandinavica*, Suppl.717: 55-65.

Thomson, A.D. (2000). Mechanisms of vitamin deficiency in chronic alcohol misusers and the development of the Wernicke-Korsakoff Syndrome. *Alcohol and Alcoholism*, 35, Suppl. 1: 2-7.

Thomson, A.D. (1969). Studies of thiamine absorption in man. PhD Thesis. University of Edinburgh.

Timmann-Braun, D., Diener, H.C. Alcoholic cerebellar degeneration. In: Klockgether, T., ed. (2000). *Handbook of Ataxia Disorders*. New York: Marcel Dekker.

Torvik, A., Lindboe, C.F., Rogde, S. (1982). Brain lesions in alcoholics. A neuropathological study with clinical correlations. *Journal of Neurological Sciences*, 56:233-48.

Torvik, A., Torp, S. (1986). The prevalence of alcoholic cerebellar atrophy. A morphometric and histological study of an autopsy material. *Journal of Neurological Sciences*, 19, 75(1):43-51.

Victor, M., Adams, R.D., Collins, G.H. (1989). *The Wernicke-Korsakoff-Syndrome and related neurologic disorders due to alcoholism and malnutrition*. 2nd. Ed. Philadelphia: Davis.

Victor, M., Adams, R.D., Mancall, E.L. (1959). A restricted form of cerebellar degeneration occurring in alcoholic patients. *Archives of Neurology*, 71:579-688.

Victor, M., Hope, J.M. (1958). The phenomenon of auditory hallucinations in chronic alcoholism. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 126:451-81.

Victor, M., Larena, R. (1978). Neurologic complications of alcohol abuse: Epidemiologic aspects. In: Schoenberg BS, Ed. *Advances in Neurology*, vol 19. New York: Raven Press.

Victor, M. (1994). Alcoholic dementia. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 21(2):88-99.

Wang, G.J., Volkow, N.D., Roque, C.T. e.a. (1993). Functional importance of ventricular enlargement and cortical atrophy in healthy subjects and alcoholics as assessed with PET, MR imaging, and neuropsychologic testing. *Radiology*, 186(1):59-65.

White, A.M., Matthews, D.B., Best, P.J. (2000). Ethanol, memory, and hippocampal function: a review of recent findings.

Hippocampus, 10:88-93.

Zambelis, T., Karandreas, N., Tzavellas, E. e.a. (2005). Large and small fiber neuropathy in chronic alcohol-dependent subjects. Journal of the Peripheral Nervous System, 10:375-81.

Leveraandoeningen

Alcohol (ethanol) wordt in de lever omgezet in aceetaldehyde en azijnzuur. In principe zijn zowel ethanol als aceetaldehyde toxisch voor de lever (Siegmund, 2005). Daartegenover staat dat de lever zichzelf tegen alcohol schade kan beschermen.

De beschermende factoren raken echter op den duur uitgeput en dit is de reden dat kortdurende blootstelling aan grote hoeveelheden of langdurige blootstelling aan minder excessieve, maar nog steeds overmatige hoeveelheden alcohol de lever kan beschadigen. Levensstijl, immunologische en genetische eigenschappen zijn van invloed op de gevoeligheid van de lever voor alcohol schade (Lieber, 2003). Ook de wijze waarop alcohol gebruikt wordt, of het gedestilleerde dranken of wijn betreft, en of de alcohol alleen tijdens maaltijden gebruikt wordt, zijn van invloed. Dit zijn belangrijke oorzaken van grote individuele verschillen in gevoeligheid voor alcoholische leverschade. Uiteindelijk krijgt slechts een minderheid van de mensen met overmatig alcoholgebruik een levercirrose.

Langdurig voortgezette blootstelling aan overmatige hoeveelheden alcohol veroorzaakt leververvetting. Dit is een omkeerbare toestand, die na het stoppen van alcoholgebruik kan herstellen. Alcoholische cirrose is een ernstiger aandoening die direct, of na een fase van leververvetting, kan ontstaan. In een vroeg stadium is levercirrose nog omkeerbaar doch in een gevorderde fase wordt het een onomkeerbare aandoening. Alcoholische hepatitis is de ernstigste alcoholische leverziekte. Alcoholische hepatitis ontstaat na blootstelling aan zeer grote hoeveelheden alcohol. Bij deze aandoening is er sprake van een acute ontsteking van de lever met een risico op overlijden. Als een patiënt een alcoholische hepatitis overleeft is er toch vaak sprake van blijvende schade in de vorm van cirrose. Alcoholische hepatitis komt vaker voor bij personen die reeds langdurig overmatig alcohol gebruikten maar kan ook ontstaan bij mensen die tevoren nog geen leverschade hadden. Dit laatste is echter zeldzaam.

Alcoholische hepatitis en alcoholische levercirrose kunnen beide aanleiding geven tot functieverlies van de lever. Een verminderde aanmaak van stollingsfactoren is hiervan een eerste verschijnsel. Tegelijkertijd is er vaak al sprake van portale hypertensie. Dit is het gevolg van zwelling van de levercellen, constrictie van de stelslaatscellen en overmatige bindweefselvorming in de lever. Hierdoor neemt de bloeddruk in het gebied van de poortader toe met als gevolg spataderen in de slokdarm, maag of andere delen van het maagdarmkanaal, een vergrote milt en ascites. Spataderen in slokdarm, maag of andere delen van het maagdarmkanaal kunnen acuut gaan bloeden. Dit kan levensgevaarlijk zijn, vooral als er niet snel een ziekenhuis bereikt kan worden.

Een vergrote milt leidt tot een afname van bloedplaatjes en witte bloedcellen met een verhoogde bloedingsneiging en bevattelijkheid voor infecties als gevolg. Omdat de lever een centrale rol in de stofwisseling speelt, zal een levercirrose op den duur tot een slechte voedingstoestand met verlies van spiermassa leiden. Een acute leverinsufficiëntie, door bijvoorbeeld alcoholische hepatitis, of een meer geleidelijke verslechtering van een reeds bestaande levercirrose, kan gepaard gaan met een nierinsufficiëntie (hepatorenaal syndroom) of een (porto-systemische) encephalopathie. De portosystemische encephalopathie moet men onderscheiden van andere cerebrale gevolgen van overmatig alcoholgebruik zoals het delirium tremens en het Korsakov-syndroom. De behandeling van deze aandoeningen is fundamenteel verschillend, de benzodiazepines die men aan patiënten met delirium tremens zou geven moet men bij de porto-systemische encephalopathie juist vermijden.

Naast het feit dat alcohol leverziekte kan veroorzaken, kan alcohol ook een reeds bestaande leverziekte verergeren. Dit geldt met name voor chronische virale hepatitis. Alcoholgebruik heeft een ongunstig effect op het beloop van de chronische virale hepatitis, dit geldt zowel voor hepatitis B als C. Patiënten met een chronische virale hepatitis die tevens alcohol gebruiken hebben, tonen bij presentatie meer leverfibrose (een hogere Metavir-score) dan geheelonthouders (Leandro, 2006).

Ook de progressie van chronische hepatitis naar cirrose wordt door alcohol versneld (Hutchinson, 2005).

Het onderwerp "Alcohol en de lever" wordt uitgewerkt in verschillende modules. Specifieke aanbevelingen en onderbouwing kunt u vinden in deze (sub)modules.

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2025

Beoordeeld op geldigheid : 01-01-2009

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Anand, B.S., Thornby, J. (2005). Alcohol has no effect on hepatitis C virus replication: a meta-analysis. *Gut*, 54 10):1468-1472.
- Becker, U., Deis, A., Sorensen, T.I. e.a. (1996). Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study. *Hepatology*, 23(5):1025-1029.
- Bell, H., Jahnsen, J., Kittang, E., Raknerud, N., Sandvik, L. (2004). Long-term prognosis of patients with alcoholic liver cirrhosis: a 15-year follow-up study of 100 Norwegian patients admitted to one unit. *Scand J Gastroenterol*, 39(9):858-863.
- Bellentani, S., Saccoccio, G., Costa, G. e.a. (1997). Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. The Dionysos Study Group. *Gut*, 41(6):845-850.
- Bernard, B., Lebre, D., Mathurin, P., Opolon, P., Poynard, T. (1997). Beta-adrenergic antagonists in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *Hepatology*, 25(1):63-70.
- Bernard, B., Lebre, D., Mathurin, P., Opolon, P., Poynard, T. (1997). Propranolol and sclerotherapy in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *J Hepatol*, 26(2):312-324.
- Bradley, K.A., Bush, K.R., Davis, T.M. e.a. (2001). Binge drinking among female Veterans Affairs patients: prevalence and associated risks. *Psychol Addict Behav*, 15(4):297-305.
- Corrao, G., Arico, S., Zambon, A., Torchio P. (1997). Female sex and the risk of liver cirrhosis. Collaborative Groups for the Study of Liver Diseases in Italy. *Scand J Gastroenterol*, 32(11):1174- 1180.
- Corrao, G., Arico, S. (1998). Independent and combined action of hepatitis C virus infection and alcohol consumption on the risk of symptomatic liver cirrhosis. *Hepatology*, 27(4):914-919.
- Corrao, G., Bagnardi, V., Zambon, A., Arico, S. (1999). Exploring the dose-response relationship between alcohol consumption and the risk of several alcohol-related conditions: a meta-analysis. *Addiction*, 94(10):1551-1573.
- Corrao, G., Bagnardi, V., Zambon, A., Torchio, P. (1998). Meta-analysis of alcohol intake in relation to risk of liver cirrhosis. *Alcohol Alcohol*, 33(4):381-392.
- Corrao, G., Ferrari, P.A., Galatola, G. (1995). Exploring the role of diet in modifying the effect of known disease determinants: application to risk factors of liver cirrhosis. *Am J Epidemiol*, 142(11):1136-1146.
- Corrao, G., Lepore, A.R., Torchio P e.a.. (1994). The effect of drinking coffee and smoking cigarettes on the risk of cirrhosis associated with alcohol consumption. A case-control study. Provincial Group for the Study of Chronic Liver Disease. *Eur J Epidemiol*, 10(6):657-664.
- Corrao, G., Torchio, P., Zambon, A., D'Amicis, A., Lepore, A.R. (1998). Alcohol consumption and micronutrient intake as risk factors for liver cirrhosis: a case-control study. The Provincial Group for the study of Chronic Liver Disease. *Ann Epidemiol*, 8(3):154-159.

- Corrao, G., Torchio, P., Zambon, A., Ferrari, P., Arico, S., (1998). Exploring the combined action of lifetime alcohol intake and chronic hepatotropic virus infections on the risk of symptomatic liver cirrhosis. Collaborative Groups for the Study of Liver Diseases in Italy. *Eur J Epidemiol*, 14(5):447- 456.
- Corrao, G., Zambon, A., Bagnardi, V., Arico, S., Loguercio, C., D'Amicis, A. (2004). Nutrient intakes, nutritional patterns and the risk of liver cirrhosis: an explorative case-control study. *Eur J Epidemiol*, 19(9):861-869.
- Corrao, G., Zambon, A., Torchio, P., Arico, S. (1998). Attributable risk for symptomatic liver cirrhosis in Italy. Collaborative Groups for the Study of Liver Diseases in Italy. *J Hepatol*, 28(4):608-614.
- Day, C.P., Bashir, R., James O.F. e.a.. (1991). Investigation of the role of polymorphisms at the alcohol and aldehyde dehydrogenase loci in genetic predisposition to alcohol-related end-organ damage. *Hepatology*, 14(5):798-801.
- Dunn, W., Jamil, L.H., Brown, L.S. e.a. (2005). MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology*, 41(2):353-358.
- Fabris P, Floreani A, Carlotto A, Giordani MT, Baldo V, Stecca C, Marchioro L, Tramarin A, Bertin T, Negro F, de Lalla F. (2004). Alcohol is an important co-factor for both steatosis and fibrosis in Northern Italian patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*. Oct;41(4):644-51
- Fletcher, L.M., Dixon, J.L., Purdie, D.M., Powell, L.W., Crawford, D.H. (2002). Excess alcohol greatly increases the prevalence of cirrhosis in hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology*, 122(2):281-289.
- Grove, J., Brown, A.S., Daly, A.K., Bassendine, M.F., James, O.F., Day, C.P. (1998). The Rsa polymorphism of CYP2E1 and susceptibility to alcoholic liver disease in Caucasians: effect on age of presentation and dependence on alcohol dehydrogenase genotype. *Pharmacogenetics*, 8(4):335- 342.
- Grove, J., Daly, A.K., Bassendine, M.F., Day, C.P. (1997). Association of a tumor necrosis factor promoter polymorphism with susceptibility to alcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 26(1):143-146.
- Grove, J., Daly, A.K., Bassendine, M.F., Gilvarry, E., Day, C.P. (2000). Interleukin 10 promoter region polymorphisms and susceptibility to advanced alcoholic liver disease. *Gut*, 46(4):540-545.
- Hayes, P.C., Davis, J.M., Lewis, J.A., Bouchier, I.A. (1990). Meta-analysis of value of propranolol in prevention of variceal haemorrhage. *Lancet*, 336(8708):153-156.
- Hutchinson, S.J., Bird, S.M., Goldberg, D.J. (2005). Influence of alcohol on the progression of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 3(11):1150-1159.
- Imperiale, T.F., McCullough, A.J. (1990). Do corticosteroids reduce mortality from alcoholic hepatitis? A meta-analysis of the randomized trials. *Ann Intern Med*, 113(4):299-307.
- Ioannou, G.N., Dominitz, J.A., Weiss, N.S., Heagerty, P.J., Kowdley, K.V. (2004). The effect of alcohol consumption on the prevalence of iron overload, iron deficiency, and iron deficiency anemia. *Gastroenterology*, 126(5):1293-1301.
- Jakobovits, A.W., Morgan, M.Y., Sherlock, S. (1979). Hepatic siderosis in alcoholics. *Dig Dis Sci*, 24(4):305-310.
- Kamper-Jorgensen, M., Gronbaek, M., Tolstrup, J., Becker, U. (2004). Alcohol and cirrhosis: dose- response or threshold effect? *J Hepatol*, 41(1):25-30.
- Kerr, W.C., Fillmore, K.M., Marvy, P. (2000). Beverage-specific alcohol consumption and cirrhosis mortality in a group of English-speaking beer-drinking countries. *Addiction*, 95(3):339-346.
- Klatsky, A.L., Morton, C., Udaltsova, N., Friedman, G.D. (2006). Coffee, cirrhosis, and transaminase enzymes. *Arch Intern Med*, 166(11):1190-1195.
- Kulkarni, K., Tran, T., Medrano, M., Yoffe, B., Goodgame, R. (2004). The role of the discriminant factor in the assessment and treatment of alcoholic hepatitis. *J Clin Gastroenterol*, 38(5):453-459.
- Leandro, G., Mangia, A., Hui, J. e.a. (2006). Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology*, 130(6):1636-1642.
- Lefkowitz, J.H. (2005). Morphology of alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis*, 9(1):37-53.
- Leon, D.A., McCambridge, J. (2006). Liver cirrhosis mortality rates in Britain from 1950 to 2002: an analysis of routine data. *Lancet*, 367(9504):52-56.
- Lieber, C.S., DeCarli, L., Rubin, E. (1975). Sequential production of fatty liver, hepatitis, and cirrhosis in sub-human primates fed ethanol with adequate diets. *Proc Natl Acad Sci USA*, 72(2):437-441.
- Lieber, C.S. (2003). Relationships between nutrition, alcohol use, and liver disease. *Alcohol Res Health*, 27(3):220-231.
- Lundvall O, Weinfeld A, Lundin P., (1969). Iron stores in alcohol abusers. I. Liver iron. *Acta Med Scand*. Apr;185(4):259-69.
- Mathurin, P., Duchatelle, V., Ramond, M.J. e.a. (1996). Survival and prognostic factors in patients with severe alcoholic

hepatitis treated with prednisolone. *Gastroenterology*, 110(6):1847-1853.

Mathurin, P., Mendenhall, C.L., Carithers, R.L., Jr. e.a. (2002). Corticosteroids improve short- term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH. *J Hepatol*, 36(4):480-487.

McCullough, A.J., O'Connor, J.F. (1998). Alcoholic liver disease: proposed recommendations for the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol*, 93(11):2022-2036.

Meier, M., Woywodt, A., Hoepfer, M.M., Schneider, A., Manns, M.P., Strassburg, C.P. (2005). Acute liver failure: a message found under the skin. *Postgrad Med J*, 81(954):269-270.

Mendenhall, C.L., Moritz, T.E., Roselle, G.A. e.a. (1993). A study of oral nutritional support with oxandrolone in malnourished patients with alcoholic hepatitis: results of a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Hepatology*, 17(4):564-576.

Nanji, A.A., Zakim, D. Alcoholic liver disease. In: Zakim, D., Boyer, T.D., editors. *Hepatology, a textbook of Liver Disease*. 891-962. 1996. Philadelphia: W.B.Saunders.

O'Keefe, C., McCormick, P.A. (2002). Severe acute alcoholic hepatitis: an audit of medical treatment. *Ir Med J*, 95(4):108-9, 111.

Pares, A., Caballeria, J., Bruguera, M., Torres, M., Rodes, J. (1986). Histological course of alcoholic hepatitis. Influence of abstinence, sex and extent of hepatic damage. *J Hepatol*, 2(1):33-42.

Parrish, K.M., Dufour, M.C., Stinson, F.S., Harford, T.C. (1993). Average daily alcohol consumption during adult life among decedents with and without cirrhosis: the 1986 National Mortality Followback Survey. *J Stud Alcohol*, 54(4):450-456.

Pessione, F., Degos, F., Marcellin, P. e.a. (1998). Effect of alcohol consumption on serum hepatitis C virus RNA and histological lesions in chronic hepatitis C. *Hepatology*, 27(6):1717-1722.

Poynard, T., Mathurin, P., Lai, C.L. e.a. (2003). A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. *J Hepatol*, 38(3):257-265.

Rambaldi, A., Gluud, C. (2005). Colchicine for alcoholic and non-alcoholic liver fibrosis and cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev*, (2):CD002148.

Rambaldi, A., Gluud, C. (2002). Propylthiouracil for alcoholic liver disease. *Cochrane Database Syst Rev*, (2):CD002800.

Rambaldi, A., Jacobs, B.P., Iaquinto, G., Gluud, C. (2005). Milk thistle for alcoholic and/or hepatitis B or C virus liver diseases. *Cochrane Database Syst Rev*, (2):CD003620.

Ramond, M.J., Poynard, T., Rueff, B. e.a. (1992). A randomized trial of prednisolone in patients with severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*, 20;326(8):507-512.

Reed, T., Page, W.F., Viken, R.J., Christian, J.C. (1996). Genetic predisposition to organ-specific endpoints of alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*, 20(9):1528-1533.

Roberts, S.E., Goldacre, M.J., Yeates, D. (2005). Trends in mortality after hospital admission for liver cirrhosis in an English population from 1968 to 1999. *Gut*, 54(11):1615-1621.

Romero-Gomez, M., Grande, L., Nogales, M.C., Fernandez, M., Chavez, M., Castro, M. (2001). Intrahepatic hepatitis C virus replication is increased in patients with regular alcohol consumption. *Dig Liver Dis*, 33(8):698-702.

Sawyer, A.M., McCormick, P.A., Tennyson, G.S. e.a. (1993). A comparison of transjugular and plugged-percutaneous liver biopsy in patients with impaired coagulation. *J Hepatol*, 17(1):81-85.

Scotet, V., Merour, M.C., Mercier, A.Y. e.a. (2003). Hereditary hemochromatosis: effect of excessive alcohol consumption on disease expression in patients homozygous for the C282Y mutation. *Am J Epidemiol*, 158(2):129-134.

Siegmund, S.V., Dooley, S., Brenner, D.A. (2005). Molecular mechanisms of alcohol-induced hepatic fibrosis. *Dig Dis*, 23(3-4):264-274.

Srikureja, W., Kyulo, N.L., Runyon, B.A., Hu, K.Q. (2005). MELD score is a better prognostic model than Child-Turcotte-Pugh score or Discriminant Function score in patients with alcoholic hepatitis. *J Hepatol*, 42(5):700-706.

Teli, M.R., Day, C.P., Burt, A.D., Bennett, M.K., James, O.F. (1995). Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. *Lancet*, 346(8981):987-990.

Iverdal, A., Skurtveit, S. (2003). Coffee intake and mortality from liver cirrhosis. *Ann Epidemiol*, 13(6):419-423.

Van Ness, M.M., Diehl, A.M. (1989). Is liver biopsy useful in the evaluation of patients with chronically elevated liver enzymes? *Ann Intern Med*, 111(6):473-478.

Wheeler, M.D. (2003). Endotoxin and Kupffer cell activation in alcoholic liver disease. *Alcohol Res Health*, 27(4):300-306.

Wiley, T.E., McCarthy, M., Breidi, L., McCarthy, M., Layden, T.J. (1998). Impact of alcohol on the histological and clinical

progression of hepatitis C infection. *Hepatology*, 28(3):805-809.

Alcoholische hepatitis

module 'Alcoholische hepatitis' bestaat uit de volgende submodules:

- Leverbiopt bij alcoholische hepatitis
- Prednisolon bij alcoholische hepatitis
- Levertransplantatie bij alcoholische hepatitis

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2025

Beoordeeld op geldigheid : 10-09-2025

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Leverbiopt bij alcoholische hepatitis

Uitgangsvraag

Wat is de rol van een leverbiopt bij de diagnose van alcoholische hepatitis?

Aanbeveling

Wees terughoudend met het verrichten van een routinematig leverbiopt bij patiënten met een sterk vermoeden op een onderliggende alcoholische hepatitis.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er zijn geen studies beschikbaar waarin de diagnostische waarde van een leverbiopt wordt onderzocht bij patiënten met een vermoeden op alcoholische hepatitis (AH) die niet bekend zijn met cirrose, vergeleken met het standaard diagnostische traject (lab waarden, kliniek en anamnese, al dan niet aangevuld met CT of echografie). Hierdoor is het niet mogelijk om een conclusie te trekken over de waarde van een leverbiopt in het identificeren van AH en alcohol geïnduceerde cirrose. Ook is het niet mogelijk om een conclusie te trekken over eventuele verschillen in beleid als er een leverbiopt wordt uitgevoerd, ten opzichte van het beleid dat wordt gevolgd na een standaard diagnostisch traject. Er is dus duidelijk sprake van een kennisvraag.

Er zijn geen studies beschikbaar die de diagnostische (meer)waarde onderzoeken van een leverbiopt bij de patiënten met een vermoeden op AH. Een leverbiopt kan nuttig zijn om de diagnose AH te bevestigen en andere oorzaken uit te sluiten. In (oudere) studies werd in 10-20% van de gevallen een andere diagnose gesteld (Levin, 1979; Voican, 2017 en EASL, 2018). Daarnaast is het de vraag of een leverbiopt prognostische waarde kan hebben, bijvoorbeeld ten aanzien van de respons op prednisolon (de mate van inflammatie) of om te bezien of er reeds (gevorderde) fibrose aanwezig is.

De belangrijkste (theoretische) argumenten voor terughoudendheid ten aanzien van het verrichten van een leverbiopt zijn: mogelijkheden voor het verrichten van een transjugulair of geplugd leverbiopt (zoals in geval van gestoorde stollingstijden of ernstige trombopenie), risico's (zoals bloeding, perforatie en infectie) en kosten (zie alinea kosten). Een leverbiopt is een invasieve procedure met kans op significante morbiditeit. Ernstige complicaties als een intra-hepatische bloeding en pneumothorax treden op in ongeveer twee procent van de patiënten die een leverbiopt ondergaan (Filingeri, 2016). Normaliter wordt een leverbiopt percutaan verricht. Alternatieve routes zijn via laparoscopie of transjugulair. Een transjugulair biopt moet overwogen worden bij de patiënten met een laag trombocytengetal of verlengde stollingstijden.

Vanwege het ontbreken van bewijs en het feit dat het om een invasieve procedure gaat waarbij er een (laag) risico is op complicaties, beveelt de werkgroep niet aan om standaard een leverbiopt te verrichten. Uiteraard verdient het aanbeveling – zeker bij een eerste presentatie – andere oorzakelijke factoren van een hepatitis dan wel chronische leverziekte in kaart te brengen. Per casus zal de afweging gemaakt moeten worden of er klinische dan wel theoretische gronden zijn die het rechtvaardigen om een leverbiopt te verrichten, zoals gerede twijfel over de juiste diagnose. Zeker indien dit therapeutische dan wel prognostische consequenties

gaat hebben, in het geval dat er een andere diagnose vermoed of niet uitgesloten kan worden of als er een vermoeden is op gevorderde fibrose. Uiteraard kunnen hierbij ook fysisch diagnostische gegevens (i.e. zijn er aanwijzingen voor cirrose en/of portale hypertensie), beeldvorming en *vibration-controlled Transient Elastography* (VCTE) technieken zoals de FibroScan® gebruikt worden. De VCTE lijkt in dezen het meest betrouwbare non-invasieve diagnosticum. Hierbij dient men rekening te houden met een overschatting van de fibrosegraad in geval van actieve inflammatie bij patiënten met een alcoholische hepatitis in het acute moment (i.e. ten tijde van eerste presentatie dan wel opname, Fernandez, 2015). Eventueel kan VCTE na weken tot maanden herhaald worden bij patiënten die abstineren van alcohol en waarbij de hepatitis uitdooft, om te na te gaan wat het effect is op de VCTE- uitslag.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Indien er gereede twijfel is over de diagnose AH dient dit met de patiënt besproken te worden, zodat er een afweging gemaakt kan worden ten aanzien van het al dan niet verrichten van een leverbiopt. Hierbij dient de patiënt ingelicht te worden over de belangrijkste risico's (perforatie, bloeding en infectie), het risico op ongemak (pijn) en de mogelijkheid dat er na het leverbiopt geen beleidswijzigingen zullen komen. Hierbij kan anderzijds ook benoemd worden dat in een minderheid van de gevallen toch een andere diagnose gevonden wordt, met wel degelijk een impact op de therapie en prognose.

Kosten (middelenbeslag)

Uiteraard worden er kosten gemaakt als een leverbiopt verricht wordt. Patiënten met een ernstige alcoholische hepatitis zullen in de regel opgenomen zijn, dus er zijn meest waarschijnlijk geen extra kosten nodig met betrekking tot opname na leverbiopt.

Zoals eerder beschreven, laat literatuur zien dat in er 10-20% van de gevallen een alternatieve/andere diagnose gesteld zou kunnen worden met een leverbiopt (Levin, 1979; Voican, 2017 en EASL, 2018). Het is niet bekend of de kosten van een leverbiopt opwegen tegen de kosten van het niet onderkennen van de juiste diagnose. Ergo, zal dit kostenaspect geen doorslaggevend argument moeten zijn in de afweging wel/geen leverbiopt.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Leverbiopten worden in de meeste centra in Nederland routinematig verricht. Wel kan het een uitdaging zijn om een transjugulair biopt te verrichten bij bijvoorbeeld de patiënten met gestoorde stolling en/of laag trombocytengetal. Dit zal niet in ieder centrum voorhanden zijn. Bij twijfel over de pathologische (PA) diagnose kan het leverbiopt mede beoordeeld worden door het *Dutch liver pathology panel* (DLPP).

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Hoewel in een minderheid van de gevallen (10-20%) een alternatieve diagnose gesteld kan worden na een leverbiopt, zijn er geen studies beschikbaar waarin de diagnostische waarde van een leverbiopt wordt onderzocht bij patiënten met een vermoeden op AH die niet bekend zijn met cirrose, vergeleken met het standaard diagnostische traject (lab waarden, kliniek en anamnese, al dan niet aangevuld met VCTE, CT of echografie). Daarnaast zijn er kosten en risico's verbonden aan het verrichten van een leverbiopt. De werkgroep is van mening dat er op grond van voorliggende zaken geen rol is voor het *routinematig* verrichten

van een leverbiopt bij patiënten bij wie de diagnose alcoholische hepatitis gesteld dan wel vermoed wordt. In casu kan men evenwel besluiten een leverbiopt te verrichten, indien dit belangrijke klinische behandel- dan wel prognostische consequenties heeft. Bijvoorbeeld bij gerede twijfel ten aanzien van de diagnose.

Onderbouwing

Achtergrond

Alcoholic hepatitis is a clinical syndrome characterized by jaundice with or without signs of hepatic decompensation (e.g. ascites and/or hepatic encephalopathy) in patients with persistent or recently discontinued high-risk alcohol use. There may be doubts regarding the diagnosis of alcoholic hepatitis, including eventually alternative etiology, or the presence of underlying cirrhosis. Older studies suggest that this might be the case in 10-20% of the patients (Levin, 1979; Voican, 2017 and EASL, 2018). It is therefore questioned whether a liver biopsy is necessary.

Conclusies / Summary of Findings

No GRADE	No evidence was found regarding the diagnostic value of liver biopsy in patients which are suspected of alcoholic hepatitis when compared with standard diagnostic trajectory (lab values, clinic and anamnesis, +/- CT or echography). <i>Source: -</i>
----------------------------	--

Samenvatting literatuur

Results

No study could be included in the analysis of the literature.

Level of evidence of the literature

No evidence was found on the diagnostic value of liver biopsy in patients which are suspected of alcoholic hepatitis, compared to standard diagnostic trajectory (lab values, clinic and anamnesis, +/- CT or echography). Therefore, the level of evidence could not be assessed.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: *What is the diagnostic value of a liver biopsy in patients suspected of alcoholic hepatitis?*

P (Patients): adult patients suspected of alcoholic hepatitis (first presentation) and who do not have a diagnosis of cirrhosis

I (Intervention): liver biopsy

C (Comparison): standard diagnostic trajectory (lab values, clinic and anamnesis, +/- CT or echography)

R (Reference): n.a.

O (Outcomes): identification of alcoholic hepatitis, identification of alcoholic cirrhosis, treatment differences

T/S (Timing/Setting): during hospital admission

Relevant outcome measures

The guideline development group considered identification of alcoholic cirrhosis as a critical outcome measure for decision making; and identification of alcoholic hepatitis and treatment differences as important outcome measures for decision making.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The working group defined a 10% difference ($RR < 0.91$ or > 1.10) as a minimal clinically (patient) important difference for all outcome measures.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until October 30th 2024. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 769 hits. Studies were selected based on the following criteria: comparative studies investigating the diagnostic yield of liver biopsy in adult patients suspected of alcoholic hepatitis (first presentation and not having a diagnosis of cirrhosis), compared to standard diagnostic trajectory. 12 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, all studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods).

Results

No study could be included on the diagnostic value of liver biopsy in patients which are suspected of alcoholic hepatitis, compared to standard diagnostic trajectory (lab values, clinic and anamnesis, +/- CT or echography).

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2025

Beoordeeld op geldigheid : 10-09-2025

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. J Hepatol. 2018 Jul;69(1):154-181. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.018. Epub 2018 Apr 5. PMID: 29628280.

Fernandez M, Trépo E, Degré D, Gustot T, Verset L, Demetter P, Devière J, Adler M, Moreno C. Transient elastography using Fibroscan is the most reliable noninvasive method for the diagnosis of advanced fibrosis and cirrhosis in alcoholic liver disease. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2015 Sep;27(9):1074-9. Doi: 10.1097/MEG.0000000000000392. PMID: 26011235.

Elinger V, Francioso S, Sforza D, Santopaolo F, Oddi FM, Tisone G. A retrospective analysis of 1.011 percutaneous liver biopsies performed in patients with liver transplantation or liver disease: ultrasonography can reduce complications? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016 Sep;20(17):3609-17. PMID: 27649662.

Levin DM, Baker AL, Riddell RH, Rochman H, Boyer JL. Nonalcoholic liver disease. Overlooked causes of liver injury in patients with heavy alcohol consumption. *Am J Med*. 1979 Mar;66(3):429-34. doi: 10.1016/0002-9343(79)91064-7. PMID: 433949.

Voican CS, Louvet A, Trabut JB, Njiké-Nakseu M, Dharancy S, Sanchez A, Corouge M, Lamouri K, Lebrun A, Balian A, Prévot S, Lachgar M, Maitre S, Agostini H, Mathurin P, Perlemuter G, Naveau S. Transient elastography alone and in combination with FibroTest® for the diagnosis of hepatic fibrosis in alcoholic liver disease. *Liver Int*. 2017 Nov;37(11):1697-1705. doi: 10.1111/liv.13440. Epub 2017 Sep 29. PMID: 28387018.

Prednisolon bij alcoholische hepatitis

Uitgangsvraag

Wat is de plek voor prednisolon bij patiënten met een alcoholische hepatitis?

Aanbeveling

Overweeg een patiënt met voorspeld ernstige alcoholische hepatitis met prednisolon te behandelen, na uitsluiting van een (intercurrente) onderliggende infectie. De volgende factoren kunnen hierbij meegewogen worden: mogelijk betere overleving op korte termijn; klinische voor- en nadelen van de behandeling voor de patiënt en het klinisch beloop in de eerste dagen na opname.

Voeg geen pentoxifylline toe aan een behandeling met prednisolon, vanwege het ontbreken van toegevoegde waarde ten aanzien van overleving.

Wees terughoudend met het toevoegen van N-acetylcysteïne aan een behandeling met prednisolon.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Voor deze module zijn tien RCT's gevonden die het effect van prednisolon, of het op een gelijke manier werkende methylprednisolon, op de uitkomstmaten korte- en/of langetermijnoverleving hebben onderzocht in patiënten met alcoholische hepatitis in vergelijking met placebo. Eén studie hiervan heeft eveneens gekeken naar het effect van prednisolon in combinatie met pentoxifylline. Er zijn geen placebogecontroleerde studies gevonden met betrekking tot het effect van prednisolon in combinatie met N-acetyl cysteïne.

De gebundelde resultaten laten met betrekking tot kortetermijnoverleving een klinisch relevant positief effect zien van prednisolon ten opzichte van placebo. Voor de combinatie van prednisolon met pentoxifylline werd geen klinisch relevant verschil gevonden. Ook voor langetermijnoverleving werd geen klinisch relevant verschil gevonden van prednisolon of de combinatie ervan met pentoxifylline ten opzichte van placebo. De bewijskracht van de resultaten werd gelimiteerd door imprecisie en mogelijke risico op bias in met name de oudere studies. Diverse studies rapporteren geen of incomplete informatie over het randomisatieproces en de blinding van dit proces. Ook werd in een aantal studies gebruik gemaakt van een per-protocol analyse. Voor de cruciale uitkomstmaten kortetermijnoverleving en langetermijnoverleving is de bewijskracht *laag* voor zowel het effect van prednisolon als het effect van prednisolon in combinatie met pentoxifylline. De totale bewijskracht is *laag*.

Met betrekking tot het effect van prednisolon in combinatie met N-acetylcysteïne op overleving, heeft Nguyen-Khac (2011) een open-label trial uitgevoerd met 174 patiënten met ernstig alcoholische hepatitis. Deze studie is niet meegenomen in de literatuursamenvatting vanwege een incorrecte controlegroep (alleen prednisolon en geen placebo). In totaal kregen 85 patiënten prednisolon toegediend voor vier weken plus intraveneuze N-acetylcysteïne voor vijf dagen (zie studie voor details over dosering). De controlegroep, 89 patiënten, kreeg prednisolon toegediend volgens hetzelfde protocol plus placebo. Het aantal overlijdens na zes maanden was 23/85 (38%) in de interventiegroep, vergeleken met 34/89 (27%) in de controlegroep. Het

gemiddelde aantal dagen tot overlijden was 54 ± 37 in de interventiegroep, vergeleken met 40 ± 35 dagen in de controlegroep. Hoewel deze studie op de korte termijn (28 dagen) een positief effect laat zien van prednisolon met N-acetylcysteïne aan een behandeling met prednisolon, dienen de resultaten met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd vanwege het ontbreken van een placebogroep, de beperkte studieomvang en ontbreken van resultaten over langetermijnoverleving. De richtlijn van de American College of Gastroenterology uit 2024 adviseren op basis van onder meer deze studie om te starten met een combinatie van prednisolon en N-acetylcysteïne in patiënten met ernstige alcoholische hepatitis. De werkgroep is echter van mening dat ook hier enige terughoudendheid geboden dient te worden, vanwege de bovengenoemde beperkingen in de studie van Nguyen-Khac (2011). Grotere studies (liefst met drie armen) met een langere follow-up tijd zijn noodzakelijk om definitieve conclusies te kunnen geven over de toevoeging van N-acetylcysteïne aan een behandeling met prednisolon.

Overige alternatieve behandelingen zoals prednisolon in combinatie met pentoxifylline lieten geen verbeterde overleving zien op korte- en of langetermijnoverleving en hebben dan ook geen toegevoegde waarde.

Corticosteroïden worden al sinds 40 jaar intensief bestudeerd in de behandeling van alcoholische hepatitis. De literatuursamenvatting met tien placebogecontroleerde onderzoeken laten wisselende resultaten zien. Dit geeft onder clinici al decennialang discussie over het nut van prednisolon. De ernst van de alcoholische hepatitis (hoogte van Maddrey Score of MELD-score) zou daarbij mogelijk ook mee moeten spelen, maar bewijs daarvoor ontbreekt vooralsnog. Wat de interpretatie van de studieresultaten eveneens bemoeilijkt is dat het lijkt dat de overleving van patiënten met alcoholische hepatitis in de loop der tijd verbeterd is. De 28-dagen sterfte in de oudere studies uit de literatuursamenvatting varieerde tussen 30%-50%, terwijl deze in meer recente studies 8%-28% was (Thursz, 2015; Nguyen-Khac, 2011). Samenvattend moet toch gesteld worden dat deze studies ondanks de lage bewijslast een bescheiden ondersteuning bieden voor prednisolon op de kortetermijnoverleving en derhalve overwogen zou moeten worden bij de patiënten met een ernstige alcoholische hepatitis (MDF > 32 en een gevorderde MELD-score (e.g. tussen 25-39))(Arab, 2021). Wel is het van evident belang eerst eventueel onderliggende infecties op te sporen en te behandelen en zeker te zijn van de diagnose na uitsluiten van differentiaal diagnostische overwegingen voor het klinische beeld van de acute hepatitis (middels monitoren van het klinische beloop in de eerste dagen na opname). Een studie van Louvet (2009) liet namelijk zien dat 26% van de patiënten een infectie hebben bij opname en nog eens 24% een infectie oplopen tijdens prednisolon behandeling. Vanuit dit oogpunt zou een evaluatieperiode van drie tot vijf dagen na dag van opname wenselijk zijn alvorens te starten met prednisolon.

Een uitspraak over het effect van corticosteroïden op de lange termijn is moeilijker te geven. Terugval in alcoholgebruik speelt hier waarschijnlijk de belangrijkste factor in (Jophlin, 2024). Slechts één studie heeft hiernaar gekeken, tevens de grootste gerandomiseerde studie bij ernstige alcoholische hepatitis, namelijk de STOPAH-studie (Thursz, 2015). Op basis van deze studie is met lage bewijskracht te concluderen dat er niet of nauwelijks verschil in langetermijnoverleving is. Meer onderzoek over de overleving op de lange termijn (en vooral met meenemen van de huidige multidisciplinaire benadering) moet hier meer uitsluitsel gaan geven.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Het gebruik van prednisolon bij patiënten met een alcoholische hepatitis kent enkele belangrijke bijwerkingen die met de patiënt of mantelzorger besproken dienen te worden. Meest voorkomende bijwerkingen zijn

verlaagde koolhydraattolerantie, waardoor diabetes mellitus (DM) ontregelt kan worden of latente DM manifest kan worden. Daarnaast heeft prednisolon effect op de psyche, wat met name kan leiden tot stemmingsveranderingen, euforie, angst, prikkelbaarheid, depressie of slapeloosheid (Farmacotherapeutisch Kompas, n.d.). Prednisolon kan ook resulteren in wazig zien, het optreden van een tremor, toegenomen eetlust en een stijging in het aantal witte bloedlichaampjes (leukocytose). Dit laatste kan een eventuele detectie van een infectie bemoeilijken, omdat er een verdere verhoging van gevoeligheid voor infecties ontstaat (cirrose zorgt al voor een verminderde immuun response) en klinische verschijnselen van een infectie gemarkeerd worden. Het profylactisch toevoegen van breed spectrum antibiotica heeft aangetoond dat het aantal infecties verminderde, maar dit had geen effect op de overleving (Louvet, 2021). Vanwege het risico op resistentie en het uitselcteren van gisten wordt dan ook niet geadviseerd om naast prednisolon breed spectrum antibiotica te geven.

Kosten (middelenbeslag)

De kosten voor een behandeling met prednisolon zijn zeer laag (Farmacotherapeutisch Kompas, n.d.) en spelen daarom geen rol in de besluitvorming.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

In de praktijk wordt verschillend omgegaan met het toedienen van prednisolon bij patiënten met alcoholische hepatitis. Vanuit de literatuur kan met lage bewijskracht worden geconcludeerd dat prednisolon de kortetermijnoverleving kan verbeteren. De werkgroep doet dan ook de aanbeveling om prednisolon te overwegen bij patiënten met een voorspeld ernstige alcoholische hepatitis, tenzij gecontra-indiceerd. Er zijn verder geen problemen bekend met betrekking tot de beschikbaarheid van prednisolon.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Na samenvoegen van alle placebogecontroleerde studies mag geconcludeerd worden dat prednisolon de korte termijn overleving zou kunnen verbeteren. De werkgroep adviseert dan ook bij een voorspeld ernstige alcoholische hepatitis prednisolon te overwegen. Het kan echter niet uitgesloten worden dat betere hedendaagse behandelopties ook een rol spelen in de overleving van patiënten met een ernstige alcoholische hepatitis. Er zijn twee contra-indicaties voor het starten van prednisolon. Daarnaast dient men bewust te zijn dat de behandeling niet zonder complicaties is. Een onderliggende (intercurrente) infectie is een absolute contra-indicatie voor het starten van prednisolon. Daarom dient dit voor aanvang uitgesloten en eventueel behandeld te worden. De werkgroep stelt dan ook voor op z'n vroegst drie dagen na opname te starten met prednisolon om zeker te zijn dat er geen sprake is van een gedecompenseerde cirrose op basis van infectie. Ook tijdens de behandeling met prednisolon dient men bedacht te zijn op het ontstaan van infecties. Een relatieve contra-indicatie voor het starten van prednisolon is de leverfunctie uitgedrukt in MELD-score. De ideale MELD-score ligt tussen de 25 en 39. Hierboven of hieronder kan het geven van prednisolon schadelijk zijn en moet dit vermeden worden. Het toevoegen van pentoxifylline is gebleken niet effectiever te zijn en dient niet gegeven te worden. Over het toevoegen van N-acetylcysteïne is meer onduidelijkheid. Hoewel de ACG-richtlijn uit 2024 dit middel wel adviseert, is de werkgroep van mening dat terughoudendheid geboden is vanwege beperkt bewijs over de toegevoegde waarde.

Onderbouwing

Achtergrond

Wetenschappelijke data over het nut van het geven van prednisolon bij ernstige alcoholische hepatitis zijn tegenstrijdig. Meerdere studies suggereren dat prednisolon gunstige effecten heeft op de korte termijn overleving, maar geen of weinig effect heeft op de lange termijn. Er zijn scoringsmodellen beschikbaar om de kans op gunstige response op prednisolon op de korte termijn in te schatten, maar deze modellen zijn er niet om de gunstige effecten op langere termijn te kunnen voorspellen. Daarnaast is het geven van prednisolon bij deze ernstig zieke patiëntenpopulatie niet zonder risico, met name in geval van infectieuze complicaties. In de huidige situatie wordt in Nederland per centrum verschillend omgegaan met het wel of niet geven van prednisolon, waarbij eveneens onduidelijkheid is over de selectie van patiënten hiervoor.

Conclusies / Summary of Findings

Short-term survival

	Prednisolone may increase short-term survival when compared with placebo in patients with alcoholic hepatitis.
Low GRADE	Prednisolone in combination with pentoxifylline may result in little to no difference in short-term survival when compared with placebo in patients with alcoholic hepatitis.
No GRADE	No evidence was found regarding the effect of prednisolone in combination with N-acetyl cysteine on short-term survival compared with placebo in patients with alcoholic hepatitis. <i>Source: Blitzer, 1977; Carithers, 1989; Depew, 1980; Maddrey, 1978; Porter, 1971; Ramond, 1992; Shumaker, 1978; Theodossi, 1982; Thursz, 2015</i>

Long-term survival

	Prednisolone may result in little to no difference in long-term survival when compared with placebo in patients with alcoholic hepatitis.
Low GRADE	Prednisolone in combination with pentoxifylline may result in little to no difference in long-term survival when compared with placebo in patients with alcoholic hepatitis.
No GRADE	No evidence was found regarding the effect of prednisolone in combination with N-acetyl cysteine on long-term survival compared with placebo in patients with alcoholic hepatitis. <i>Source: Mendenhall, 1984; Thursz, 2015</i>

Samenvatting literatuur

Description of studies

Buzzetti (2017) conducted a systematic review and meta-analysis for the effect of different pharmacological interventions in the management of alcohol-related liver disease. The database Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, Embase, Science Citation Index Expanded, World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform and multiple randomized controlled trials registers were searched until February 2017. Inclusion criteria included: RCTs involving patients with alcohol-related liver disease (broader compared to PICO of current literature analysis) and pharmacological interventions with

target on the liver, compared with each other either alone or in combination or with placebo or no intervention. A total of 81 RCTs were included in the study. Of these, twelve RCTs studied the effect of (methyl)prednisolone (alone or in combination with pentoxifylline) compared with placebo in patients with alcoholic hepatitis. Two studies did not report on short-term survival (30-days) or long-term survival (1-2 years) (Campra, 1973; Helman, 1971) and were excluded in the current summary of literature. The remaining ten RCTs are further considered (Blitzer, 1977; Carithers, 1989; Depew, 1980; Maddrey, 1978; Mendenhall, 1984; Porter, 1971; Ramond, 1992; Shumaker, 1978; Theodossi, 1982; Thursz, 2015), with a total of 1728 patients.

Of the ten relevant studies in Buzzetti (2017), six studies tested the effect of prednisolone (Blitzer, 1977; Depew, 1980; Maddrey, 1978; Mendenhall, 1984; Ramond, 1992; Thursz, 2015) and four studies tested the effect of methylprednisolone (Carithers, 1989; Porter, 1971; Shumaker, 1978; Theodossi, 1982) compared with placebo (Table 1). Because methylprednisolone is similar to prednisolone, these studies are also included. One study also tested the effect of prednisolone in combination with pentoxifylline (Thursz, 2015). The dosage for the intervention products ranged from 5-60 mg/day for prednisolone, with most studies using a dosage of 40 mg/day. For methylprednisolone, dosages ranged from 32-120 mg/day with one study (Theodossi, 1982) using a dosage of 1 g for three days. Thursz (2015) used a dosage of 400 mg pentoxifylline for the study arm receiving prednisolone and pentoxifylline. Except for the study of Theodossi (2015), duration of the intervention was 26-30 days, with multiple studies including a tapering period within the intervention duration (Blitzer, 1977; Depew, 1980; Mendenhall, 1984; Porter 1971; Shumaker, 1978). The total number of patients in the included studies is 1641, although Thursz (2015) also included a study group receiving pentoxifylline only ($n = 273$), while Mendenhall (1984) included a study group receiving oxandrolone ($n = 85$). These study groups will not be further considered. Follow-up period ranged between one-three months, up to one year in the study of Thursz (2015). The studies were similar with respect to mean age (41-51 years), although it was not reported in the study of Theodossi (1982). Proportion of males ranged between 31-65%, with only males involved in the studies of Blitzer (1977) and Mendenhall (1984). Risk of bias was assessed via the Cochrane method, with all twelve RCTs containing high risk of bias, in most cases due to insufficient information on randomization and blinding method, funding by pharmaceutical companies, disease history and use of a per protocol-analysis.

Table 4. Interventions used in relevant, included studies of Buzzetti (2017).

Study	Intervention	Dosage	Duration of intervention
Blitzer, 1977	Prednisolone	40 mg/day	Two weeks (followed by 12 days tapering)
Depew, 1980	Prednisolone	40 mg/day	28 days (followed by 14 days tapering)
Maddrey, 1978	Prednisolone	5 mg/day	28-32 days
Mendenhall, 1984	Prednisolone	60 mg/day, tapered to 5 mg	30 days
Ramond, 1992	Prednisolone	40 mg/day	28 days
Thursz, 2015	Prednisolone	40 mg/day	28 days
	Prednisolone + pentoxifylline	40 mg/d prednisolone + pentoxifylline 400 mg/day	28 days
Carithers, 1989	Methylprednisolone	32 mg/day	28 days
Porter, 1971	Methylprednisolone	120 mg/day	Ten days or until clinical improvement
Shumaker, 1978	Methylprednisolone	80 mg/day	Four to seven days, followed by 21-24 days tapering
Theodossi, 1982	Methylprednisolone	1 g/day	Three days

Results

Short-term survival

All included studies, except for the study by Mendenhall (1984) reported on the outcome measure short-term survival defined as 30-day mortality (Blitzer, 1977; Carithers, 1989; Depew, 1980; Maddrey, 1978; Porter, 1971; Ramond, 1992; Shumaker, 1978; Theodossi, 1982; Thursz, 2015). With recalculation, a total of 359/443 patients (81%) who received (methyl)prednisolone were alive 30 days after start of treatment, compared to 332/444 patients (75%) in the control group. The corresponding risk ratio is 1.14 (95%CI 1.01 to 1.29) in favor of the intervention group, which is considered clinically relevant.

In the study of Thursz (2015), 238/273 patients (87%) who received a combination of prednisolone and pentoxifylline were alive 30 days after start of treatment, compared to 332/444 patients (75%) in the control group. The corresponding risk ratio is 1.04 (95%CI 0.97 to 1.12) in favor of the intervention group, which is not considered clinically relevant.

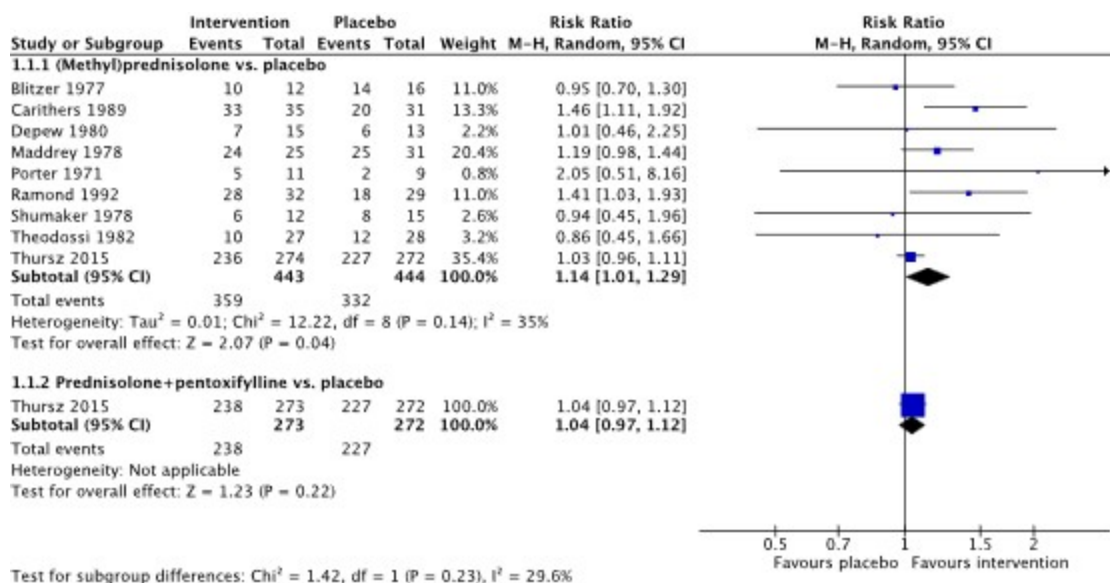


Figure 4. Forest plot showing the comparison between (methyl)prednisolone and placebo on short-term survival (30-day survival). Subgroup analysis was performed for the comparison between prednisolone + pentoxifylline compared with placebo. Pooled relative risk ratio, random effects model. Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; SD: standard deviation; I^2 : statistical heterogeneity; CI: confidence interval.

Long-term survival

Two studies reported on the outcome measure long-term survival. Both Mendenhall (1984) and Thursz (2015) reported on one-year survival, defined as one-year mortality. In the study by Mendenhall (1984), 35/90 patients (39%) who received prednisolone were alive one year after start of treatment, compared to 38/88 patients (43%) in the control group. The corresponding risk ratio is 0.90 (95%CI 0.63 to 1.28) in favor of the control group, which is considered clinically relevant. In the study by Thursz (2015), 164/274 patients (60%) who received prednisolone were alive one year after start of treatment, compared to 166/272 patients (61%) in the control group. The corresponding risk ratio is 0.98 (95%CI 0.85 to 1.12) in favor of the control group, which is not considered clinically relevant.

In the study by Thursz (2015) a total of 173/273 patients (63%) who received a combination of prednisolone and pentoxifylline were alive one year after start of treatment, compared to 166/272 patients (61%) in the control group. The corresponding risk ratio is 1.04 (95%CI 0.91 to 1.18) in favor of the intervention group, which is not considered clinically relevant.

Level of evidence of the literature

The level of evidence came from RCTs and therefore started as high.

Short-term survival

The level of evidence regarding the outcome measure short-term survival for the effect of prednisolone solely was downgraded by 2 levels to low because of risk of bias (infrequent loss to follow-up in several included studies with use of per-protocol analysis, lack of information on allocation concealment in several studies) and

number of included patients (effect estimate (95%CI) crosses the upper threshold for clinical relevance, -1 level for imprecision).

The level of evidence regarding the outcome measure short-term survival for the effect of prednisolone in combination with pentoxifylline was downgraded by 2 levels to low because of number of included patients (effect estimate (95%CI) crosses the upper threshold for clinical relevance, only one study included with low number of participants, -2 levels for imprecision).

Long-term survival

The level of evidence regarding the outcome measure long-term survival for the effect of prednisolone solely was downgraded by 2 levels to low because of number of included patients (effect estimate (95%CI) crosses the lower and upper threshold for clinical relevance in both included studies, -2 levels for imprecision).

The level of evidence regarding the outcome measure long-term survival for the effect of prednisolone in combination with pentoxifylline was downgraded by 2 levels to low because of number of included patients (effect estimate (95%CI) crosses the upper threshold for clinical relevance, only one study included with low number of participants, -2 levels for imprecision).

Short-term survival and long-term survival (prednisolone + N-acetyl cysteine)

No evidence was found regarding the outcome measures short-term survival and long-term survival for the effect of prednisolone in combination with N-acetyl cysteine, compared with placebo. Therefore, the level of evidence could not be assessed.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What are the effects of prednisolone (alone or in combination with pentoxifylline or N-acetyl cysteine) compared to placebo on short- and long-term survival in adult patients with acute alcoholic hepatitis?

P (Patients): adult patients with alcoholic hepatitis

I (Intervention): prednisolone (solely or in combination with N-acetyl cysteine or pentoxifylline)

C (Comparison): placebo or standard care

O (Outcomes): long-term survival, short-term survival

Relevant outcome measures

The guideline development group considered long-term survival and short-term survival as critical outcome measures for decision making.

The working group defined the outcome measures as follows:

- Short-term survival: Survival at 30-days

- Long-term survival: Survival at 1-2 years

The working group defined a 10% difference ($RR < 0.91$ or > 1.10) as a minimal clinically (patient) important difference for all outcomes.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until March 17, 2023. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 367 hits. Studies were selected based on the following criteria: systematic reviews or RCTs involving adult patients with alcoholic hepatitis. Ten studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, nine studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and one study was included (Buzzetti, 2017).

Results

One systematic review (Cochrane review) was included in the analysis of the literature (Buzzetti, 2017). Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2025

Beoordeeld op geldigheid : 10-09-2025

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Referenties

Arab JP, Díaz LA, Baeza N, Idalsoaga F, Fuentes-López E, Arnold J, Ramírez CA, Morales-Arraez D, Ventura-Cots M, Alvarado-Tapias E, Zhang W, Clark V, Simonetto D, Ahn JC, Buryska S, Mehta TI, Stefanescu H, Horhat A, Bumbu A, Dunn W, Attar B, Agrawal R, Haque ZS, Majeed M, Cabezas J, García-Carrera I, Parker R, Cuyàs B, Poca M, Soriano G, Sarin SK, Maiwall R, Jalal PK, Abdulsada S, Higuera-de la Tijera MF, Kulkarni AV, Rao PN, Guerra Salazar P, Skladaný L, Bystrianska N, Prado V, Clemente-Sanchez A, Rincón D, Haider T, Chacko KR, Cairo F, de Sousa Coelho M, Romero GA, Pollarsky FD, Restrepo JC, Castro-Sanchez S, Toro LG, Yaquich P, Mendizabal M, Garrido ML, Narvaez A, Bessone F, Marcelo JS, Piombino D, Dirchwolf M, Arancibia JP, Altamirano J, Kim W, Araujo RC, Duarte-Rojo A, Vargas V, Rautou PE, Issoufaly T, Zamarripa F, Torre A, Lucey MR, Mathurin P, Louvet A, García-Tsao G, González JA, Verna E, Brown RS, Roblero JP, Abbrades JG, Arrese M, Shah VH, Kamath PS, Singal AK, Bataller R. Identification of optimal therapeutic window for steroid use in severe alcohol-associated hepatitis: A worldwide study. *J Hepatol.* 2021 Nov;75(5):1026-1033. doi: 10.1016/j.jhep.2021.06.019. Epub 2021 Jun 21. PMID: 34166722.

Buzzetti E, Kalafateli M, Thorburn D, Davidson BR, Thiele M, Gluud LL, Del Giovane C, Askgaard G, Krag A, Tsochatzis E, Gurusamy KS. Pharmacological interventions for alcoholic liver disease (alcohol-related liver disease): an attempted network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Mar 31;3(3):CD011646. doi: 10.1002/14651858.CD011646.pub2. PMID: 28368093; PMCID: PMC6464309.

Crabb DW, Im GY, Szabo G, Mellinger JL, Lucey MR. Diagnosis and Treatment of Alcohol-Associated Liver Diseases: 2019 Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2020 Jan;71(1):306-333. doi: 10.1002/hep.30866. PMID: 31314133.

Farmacotherapeutisch Kompas n.d., Prednisolon (systemisch), Zorginstituut Nederland, accessed January 8 2024., <

<https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/atc/H02AB06#kosten>>

Joplin LL, Singal AK, Bataller R, Wong RJ, Sauer BG, Terrault NA, Shah VH. ACG Clinical Guideline: Alcohol-Associated Liver Disease. *Am J Gastroenterol*. 2024 Jan 1;119(1):30-54. doi: 10.14309/ajg.0000000000002572. Epub 2023 Sep 1. PMID: 38174913.

Louvet A, Labreuche J, Dao T, Thévenot T, Oberti F, Bureau C, Paupard T, Nguyen-Khac E, Minello A, Bernard-Chabert B, Anty R, Wartel F, Carbonell N, Pageaux GP, Hilleret MN, Moirand R, Nahon P, Potey C, Duhamel A, Mathurin P. Effect of Prophylactic Antibiotics on Mortality in Severe Alcohol-Related Hepatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023 May 9;329(18):1558-1566. doi: 10.1001/jama.2023.4902. PMID: 37159035; PMCID: PMC10170332.

Louvet A, Wartel F, Castel H, Dharancy S, Hollebecque A, Canva-Delcambre V, Deltenre P, Mathurin P. Infection in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids: early response to therapy is the key factor. *Gastroenterology*. 2009 Aug;137(2):541-8. doi: 10.1053/j.gastro.2009.04.062. Epub 2009 May 13. PMID: 19445945.

Mathurin P, Moreno C, Samuel D, Dumortier J, Salleron J, Durand F, Castel H, Duhamel A, Pageaux GP, Leroy V, Dharancy S, Louvet A, Boleslawski E, Lucidi V, Gustot T, Francoz C, Letoublon C, Castaing D, Belghiti J, Donckier V, Pruvot FR, Duclos-Vallée JC. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*. 2011 Nov 10;365(19):1790-800. doi: 10.1056/NEJMoa1105703. PMID: 22070476.

Nguyen-Khac E, Thevenot T, Piquet MA, Benferhat S, Gorla O, Chatelain D, Tramier B, Dewaele F, Ghrib S, Rudler M, Carbonell N, Tossou H, Bental A, Bernard-Chabert B, Dupas JL; AAH-NAC Study Group. Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*. 2011 Nov 10;365(19):1781-9. doi: 10.1056/NEJMoa1101214. PMID: 22070475.

Levertransplantatie bij alcoholische hepatitis

Uitgangsvraag

In hoeverre zou vroege levertransplantatie mogelijk moeten zijn bij patiënten met ernstige alcoholische hepatitis die niet reageren op behandeling met prednisolon?

Aanbeveling

Bied patiënten met een ernstige alcoholische hepatitis* die niet reageren op een behandeling met prednisolon de mogelijkheid aan van vroege levertransplantatie (zonder zes maanden alcoholabstinentie). Patiënten die in aanmerking komen, dienen vervolgens te voldoen aan de selectiecriteria die hiervoor opgesteld gaan worden.**

Evalueer de overlevingsuitkomsten van patiënten met ernstige alcoholische hepatitis die een vroege levertransplantatie ondergaan ten opzichte van patiënten die een levertransplantatie ondergaan vanwege andere indicaties (benchmark).

Evalueer de terugval in alcoholgebruik van patiënten met ernstige alcoholische hepatitis die een vroege levertransplantatie ondergaan ten opzichte van de patiënten die een levertransplantatie ondergaan vanwege gedecompenseerde alcohol geïnduceerde cirrose en voldaan hebben aan de zes maanden alcoholabstinentie (benchmark).

*Gedefinieerd als: MDF > 32 en een gevorderde MELD-score (e.g. tussen 25-39))

**Alvorens de behandeling toegepast kan worden, dient voldaan te zijn aan de volgende voorwaarden:

- de selectieprocedure is ingericht door een nog nader te bepalen commissie;
- er is nazorg geregeld, waarbij het voorkomen van terugval in het alcoholgebruik centraal staat.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er zijn drie gematchte cohortstudies gevonden, die het effect van vroege levertransplantatie vergeleken met het niet toepassen van vroege levertransplantatie bij patiënten met acute ernstige alcoholische hepatitis, die niet reageren op een behandeling met prednisolon (Mathurin, 2011; Im, 2016 en Louvet, 2022). Al deze studies laten zien dat een vroege levertransplantatie zou kunnen leiden tot een grote toename in 1-jaars overleving, ten opzichte van patiënten die geen vroege levertransplantatie ondergaan. Het bewijs voor deze cruciale uitkomstmaat is echter afkomstig uit observationele studies, waardoor de bewijskracht laag is. Geen van de geïncorporeerde studies rapporteerde over de cruciale uitkomstmaat 5-jaars overleving. Ook waren de gegevens met betrekking tot de uitkomstmaat overleving van het transplantaat (*graft survival*) te beperkt om een conclusie te kunnen trekken. Voor deze uitkomstmaten is er een kennisvraag opgesteld.

Voor de uitkomstmaat terugval in alcoholgebruik (*alcohol relapse rate*) geldt dat er geen studies beschikbaar zijn waarbij er een vergelijking wordt gemaakt tussen patiënten met ernstige alcoholische hepatitis die wel versus niet een vroege levertransplantatie kregen. Daarbij ontbreekt het aan duidelijke gegevens over de relatie tussen terugval in alcoholgebruik en graftfunctie in deze vroeg getransplanteerde groep. De

werkgroep concludeert dan ook dat terugval in alcohol gebruik weliswaar als belangrijkste argument gebruikt wordt om géén levertransplantatieprogramma op te zetten voor deze patiëntenpopulatie maar dat er geen gegevens ten aanzien van klinische uitkomsten hierover zijn in literatuur.

- In de eerste studie van Mathurin (2011) was het percentage terugval in alcoholgebruik na levertransplantatie 12%.
- In een retrospectieve studie van Lee (2018) onder 148 patiënten met ernstige alcoholische hepatitis die een levertransplantatie ondergingen na een alcohol abstinentieperiode van zes maanden, voldeed 10% van de patiënten 1 jaar na transplantatie aan de definitie van aanhoudend alcoholgebruik. Dit was gedefinieerd als het meer dan een keer drinken van een alcoholische drank binnen 100 dagen, of het optreden van binge drinking (> 6 eenheden tijdens 1 gelegenheid) binnen 100 dagen. Dit percentage liep op naar 18% van de patiënten, drie jaar na transplantatie. De mediane tijd tussen levertransplantatie en de eerste alcoholische drank was 160 dagen (Lee, 2018).
- Ook de studie van Louvet (2022) beschrijft terugval in alcoholgebruik. Het percentage patiënten dat terugkeerde naar alcoholgebruik na de transplantatie was 34% in de vroege transplantatiegroep en 25% in de groep patiënten met levercirrose die na een alcohol abstinentieperiode van zes maanden levertransplantatie ondergingen. Hierbij was terugval in alcoholgebruik gedefinieerd als minstens een dag met alcoholgebruik tijdens de tweejarige follow-up periode. Patiënten die een vroege levertransplantatie kregen, hervatten hun alcoholgebruik niet eerder dan de patiënten in de controlegroep. Wel kwam inname van grotere hoeveelheden alcohol (30 g/dag voor vrouwen, 40 g/dag voor mannen) vaker voor bij patiënten die vroege levertransplantatie ondergingen dan bij de patiënten met levercirrose die na zes maanden onthouding werden geselecteerd (respectievelijk 65% en 22% van de patiënten met aanhoudend alcoholgebruik).

Samengevat, hoewel er geen prospectief vergelijkende studies zijn bij patiënten met medicamenteuze therapie refractaire alcoholische hepatitis over terugval in alcoholgebruik bij vroege levertransplantatie versus de groep die levertransplantatie onderging na een alcohol abstinentieperiode van zes maanden, zijn er aanwijzingen dat vroege levertransplantatie niet geassocieerd is met een hoger percentage van terugval.

In de studies van Mathurin (2011) en Louvet (2022) werd er een strikte selectie van patiënten gemaakt die in aanmerking kwamen voor een levertransplantatie. In deze studies vond selectie plaats aan de hand van een specifieke score die werd samengesteld op basis van criteria ten aanzien van bijvoorbeeld verslaving en psychosociale status. Nadien werd een consensusbijeenkomst gehouden, waarin van elke patiënt met ernstige alcoholische hepatitis, zijn/haar familieondersteuning en zijn/haar medische voorgeschiedenis, inclusief verslaving, besproken werd en de score vastgesteld werd. Afhankelijk van deze score kon de patiënt al dan niet op de wachtlijst geplaatst worden of was er een tweede bespreking nodig om tot een definitieve beslissing te komen.

De werkgroep is van mening dat er op basis van de beschikbare resultaten een plaats is voor levertransplantatie voor een geselecteerde groep patiënten die zich presenteren met een acute ernstige alcoholische hepatitis, niet reageren op een behandeling met prednisolon en die niet voldoen aan voorwaarde van zes maanden alcoholabstinentie. Ondersteunend bewijs hiervoor komt naast de geïnccludeerde studies voort uit drie retrospectieve studies, die ook een groot overlevingsvoordeel aantoonen bij patiënten die een levertransplantatie ondergingen vanwege ernstige alcoholische hepatitis en

niet reageerden op prednisolon (Weeks, 2018; Lee, 2018 en Germani, 2022). Ook sluit dit aan bij de recente aanbeveling vanuit de *European Association for the Study of the Liver* (EASL). Hierin wordt gesteld dat bij geselecteerde patiënten met acute ernstige alcoholische hepatitis die niet reageren op medicamenteuze behandeling een vroege levertransplantatie moet worden overwogen, indien zij een gunstig risicoprofiel hebben ten aanzien van alcoholonthouding na transplantatie (EASL, 2024). Door de American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) is een vergelijkbare aanbeveling gedaan en wordt aangegeven dat levertransplantatie overwogen zou moeten worden bij zorgvuldig geselecteerde patiënten met ernstige alcoholische hepatitis met een gunstig psychosociaal profiel (Crabb, 2020).

Daarnaast was in een recente retrospectieve analyse van 153 patiënten met alcoholische hepatitis die een vroege levertransplantatie ondergingen (waarvan 17% een follow-up $\geq$ vijf jaar) de vijfjaarsoverleving 82% (Lee, 2022). Dit suggereert dat de resultaten duurzaam zijn, zoals ook gezien wordt bij levertransplantatie bij patiënten op de reguliere wachtlijst.

Het is belangrijk om in te zien dat vroege levertransplantatie alleen een overlevingsvoordeel lijkt te geven in patiënten met een acute ernstige alcoholische hepatitis die niet reageren op prednisolon en niet in patiënten met een ernstige alcohol geïnduceerde (gedecompenseerde) cirrose zonder aanwijzingen voor een alcoholische hepatitis. Een prospectieve pilotstudie die de rol van vroege levertransplantatie in combinatie met een geïntegreerde verslavingsbehandeling onderzocht bij patiënten met alcohol geïnduceerde gedecompenseerde cirrose, toonde geen significante verschillen in overlevingskansen tussen patiënten die vroege transplantatie ondergingen in vergelijking met de groep die levertransplantatie onderging na $>$ zes maanden alcoholabstinentie (Carrique, 2021).

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

De voorkeur van patiënten ten aanzien van vroege levertransplantatie is nooit als zodanig onderzocht en ook zijn er geen studies bekend die de kwaliteit van leven na een levertransplantatie bij patiënten met acute ernstige alcoholische hepatitis die niet reageren op prednisolon hebben onderzocht. Wel onderzocht Chen (2022) in Amerikaanse patiënten die een vroege levertransplantatie ondergingen in verband met cirrose of alcoholische hepatitis, de door hen ervaren uitdagingen en reflecties. Over het algemeen waren de onderzochte patiënten dankbaar voor de zogenoemde *gift of life* en erkenden ze een verantwoordelijkheid om goed voor de nieuwe lever te zorgen (Chen, 2022).

In het strikte selectieproces van de kandidaten die mogelijk in aanmerking komen voor vroege levertransplantatie speelt de voorkeur van de patiënt een grote rol, omdat de patiënt bereid moet zijn om na de transplantatie af te zien van het gebruik van alcohol en een stringent follow-up programma te volgen waarbij aandacht wordt besteed aan medische en psychologische problemen en aan verslavingsproblematiek. Ondanks dat exacte data over de voorkeuren van patiënten niet beschikbaar zijn, is het waarschijnlijk dat tenminste een deel van de patiënten de voorkeur zal geven aan het krijgen van een levertransplantatie, waarbij de overlevingskansen vele malen groter zijn dan bij een expectatief beleid.

Kosten (middelenbeslag)

Er zijn geen studies die de kosteneffectiviteit van vroege levertransplantatie vergeleken hebben met het niet uitvoeren van een vroege levertransplantatie in patiënten met acute ernstige alcoholische hepatitis die niet reageren op prednisolon. De vraag is ook of dergelijke studies meerwaarde hebben, omdat het een zeer beperkte populatie betreft waarvan 75% van de patiënten na een half jaar overleden is. De verwachting is dat een vroege levertransplantatie meer kosten met zich meebrengt dan een levertransplantatie die na zes

maanden alcoholabstinentie wordt uitgevoerd, vanwege de noodzaak van een intensievere en uitgebreidere selectieprocedure voorafgaand aan en de nazorg ter preventie van terugval in alcoholgebruik na transplantatie. Ook de maatschappelijke kosten op langere termijn moeten meegenomen worden in deze afweging, omdat het waarschijnlijk is dat een groot deel van de patiënten die een vroege levertransplantatie ondergaat op langere termijn weer kan gaan deelnemen aan het arbeidsproces. De kosteneffectiviteit (op lange termijn) zal daarom nog onderzocht moeten worden.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De werkgroep is zich er terdege van bewust dat het invoeren van vroege levertransplantatie bij patiënten met acute ernstige alcoholische hepatitis die niet reageren op prednisolon niet eenvoudig is en bij zorgverleners discussie oproept. Er worden jaarlijks veel patiënten met een alcoholische hepatitis opgenomen, maar er ontbreken exacte cijfers over aantallen en het natuurlijk beloop in Nederland. Het is duidelijk dat slechts een geselecteerde groep patiënten in aanmerking komt voor een vroege levertransplantatie. De commissie stelt voor om een separate en algemeen geldende landelijke richtlijn *‘Selectie en evaluatie vroege levertransplantatie bij patiënten met een acute ernstige alcoholische hepatitis’* te ontwikkelen, waarin de eerder beschreven selectieprocedures, zoals bijvoorbeeld door Mathurin (2011) en later aangepast door Louvet (2022), kunnen worden meegenomen. Patiënten die in aanmerking zouden kunnen komen voor vroege levertransplantatie dienen uniform en bij voorkeur in het ziekenhuis van presentatie geselecteerd te worden en - indien geschikt - op tijd verwezen te worden naar een van de levertransplantatiecentra. Hiermee kunnen overbodige verwijzingen voorkomen worden. Om het schaarse goed van een donorlever zo efficiënt mogelijk te gebruiken, is het van belang om rekening te houden met potentiële gevaren voor de levergraft na levertransplantatie. Bij vroege levertransplantatie is de terugval in het alcoholgebruik een potentieel risico, alhoewel er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn om de klinische relevantie van de terugval in alcoholgebruik vast te stellen. De gegevens uit een retrospectieve studie van Erard-Poinsot (2016) suggereren echter dat ernstige terugval in alcoholgebruik na een levertransplantatie (gedefinieerd als meer dan 20 gram (vrouwen) of 30 gram (mannen) alcohol per dag) verantwoordelijk is voor een snelle progressie van leverfibrose. Hoewel de werkgroep geen harde uitspraak kan doen over de orde van grootte van het terugvalrisico, wordt een terugvalpercentage van 10-34% beschreven (Mathurin, 2011; Lee, 2018 en Louvet, 2022). Cijfers zijn uiteenlopend, omdat in de studies verschillende definities van terugval aanhouden worden en het terugvalpercentage op verschillende momenten wordt beschreven.

Ethische overwegingen

Levertransplantatie bij patiënten met een acute ernstige alcoholische hepatitis is een beladen onderwerp. De werkgroep is op de hoogte van de zorgen die er zijn onder diverse medisch specialisten en andere betrokkenen ten aanzien van de morele verantwoording van het mogelijk maken van levertransplantatie bij deze patiëntengroep. De werkgroep erkent dat deze morele zorgen er zijn, maar meent tegelijkertijd dat er geen *medische* argumenten zijn om vroege levertransplantatie aan patiënten met acute ernstige alcoholische hepatitis die niet reageren op een behandeling met prednison te onthouden.

Om de morele zorgen verder in kaart te brengen en vervolgens te bediscussiëren of deze zorgen toch een reden zouden moeten zijn om vroege levertransplantatie bij patiënten met een acute ernstige alcoholische hepatitis die niet reageren op prednisolon af te wijzen, heeft de werkgroep besloten om een ethicus bij dit onderwerp te betrekken. Naar aanleiding van dit verzoek heeft er een uitgebreid gesprek plaatsgevonden tussen de werkgroepleden en de ethicus, waarbij de volgende (morele) bezwaren zijn besproken:

- Het is mogelijk dat het aanbieden van levertransplantatie aan patiënten met acute ernstige alcoholische hepatitis die niet reageren op prednisolon, leidt tot verdringing van transplantatiezorg aan andere patiënten die ook een nieuwe lever nodig hebben. Er is namelijk nog steeds sterfte onder de patiënten die op de wachtlijst staan voor levertransplantatie. De werkgroep is van mening dat de mate van competitie voor de wachtlijst acceptabel is. In de eerste plaats blijkt uit de literatuur dat het aantal transplantaties dat verricht wordt voor acute alcoholische hepatitis beperkt zal zijn (Mathurin (2011) 2,9% van alle levertransplantaties gedurende de studieperiode). Daarnaast is in Nederland de transplantatiewachttijd korter geworden vanwege een toename van het aanbod door nieuwe wetgeving en door toepassing van machine preservatie. Tegelijkertijd hebben de onlangs ingevoerde nieuwe indicaties voor levertransplantatie (lever metastasen bij neuro-endocriene en colorectale tumoren) niet geleid tot toename van de wachtlijst.
- Een donorlever is een schaars goed. De ontvanger heeft daarom een zekere verantwoordelijkheid om zorgvuldig met de nieuwe lever om te gaan, onder andere door een gezonde leefstijl aan te nemen en niet opnieuw alcohol te drinken. Kunnen patiënten met alcoholische hepatitis een gezonde leefstijl volhouden, en zullen zij niet terugvallen in het alcoholgebruik? Terugvallen in alcoholgebruik zou negatieve gevolgen kunnen hebben voor de overleving van het transplantaat, en daarmee kunnen leiden tot orgaanverspilling. Alle studies tot nu toe laten echter zien dat de het percentage patiënten dat terugvalt in alcoholgebruik in de groep met vroege levertransplantatie niet hoger is dan in de conventionele groep (levertransplantatie na meer dan zes maanden alcoholabstinentie; 10-34%; Mathurin, 2011; Lee, 2018 en Louvet, 2022). De werkgroep is zich ervan bewust dat deze resultaten zeer heterogeen zijn en een lage bewijskracht hebben. Dit komt onder andere doordat de definities van terugval in alcoholgebruik in de verschillende studies zeer uiteenlopend waren en varieerden van het drinken van een enkele alcoholische drank gedurende een aantal dagen (bijv. 110 dagen) na transplantatie tot geregeld/zwaar drinken. De werkgroep adviseert dan ook om terugval in alcoholgebruik nauwkeurig en gestandaardiseerd te monitoren (al dan niet in onderzoeksverband) evenals de gevolgen daarvan voor de gezondheid van de patiënt en de graft.
- Er wordt weleens gedacht dat patiënten met een alcoholische hepatitis minder recht hebben op een nieuwe lever dan andere patiënten, omdat zij de ziekte 'aan zichzelf te danken hebben' door aanhoudend alcoholgebruik. Bij risicovol alcoholgebruik is veelal sprake van een verslaving, die ontstaan is door een complex geheel van genetische, omgevings- en persoonsgebonden factoren. Het risicovol alcoholgebruik ligt deels buiten de invloedssfeer van het individu. Het is daarom niet juist om te concluderen dat patiënten met een alcoholische hepatitis een donororgaan niet 'verdienen' omdat hun ziekte hun eigen schuld is. Dit wordt ondersteund door een studie uit 2017 waarin werd aangetoond dat 75% van de patiënten die een alcoholische hepatitis overleeft zich niet bewust was van hun overmatig alcoholgebruik en dat 42% van hen nadien nooit meer een glas alcohol dronk (Altamirano, 2017). In artikel 1 van de Grondwet staat dat gelijke gevallen gelijk moeten worden behandeld, en dat discriminatie op grond van godsdienst, levensovertuiging, politieke gezindheid, ras, geslacht, handicap, seksuele gerichtheid of op welke grond dan ook, niet is toegestaan. Dat geldt ook in de zorg. De arts moet goede zorg bieden op basis van medische gronden.

Op basis hiervan komt de werkgroep tot de conclusie dat er

1. onderscheid gemaakt moet worden tussen medische gronden en ethische gronden als basis voor het maken van een keuze voor het mogelijk maken van vroege levertransplantatie bij patiënten met acute

- ernstige alcoholische hepatitis die niet reageren op een behandeling met prednisolon,
2. geen medische gronden zijn om vroege levertransplantatie af te wijzen aangezien de sterfte erg hoog is onder patiënten met therapie refractaire alcoholische hepatitis en vroege levertransplantatie kan leiden tot een grote overlevingswinst en
 3. artsen niet op basis van morele gronden mogen besluiten dat een patiënt niet in aanmerking zou mogen komen voor een levertransplantatie. Dat laatste zou namelijk neerkomen op discriminatie.

In het licht van deze overwegingen, en gezien het grote overlevingsvoordeel voor een geselecteerde groep patiënten met acute ernstige alcoholische hepatitis die niet reageren op behandeling met prednisolon, acht de werkgroep het onthouden van vroege levertransplantatie in deze groep ethisch niet te verantwoorden. Tegelijkertijd realiseert de werkgroep zich ook dat de publieke opinie van invloed is op bijvoorbeeld de donatiebereidheid en aantal donoren en daarmee op de totale groep patiënten die een levertransplantatie kan ondergaan.

Voorwaarden

De werkgroep realiseert zich dat er een aantal stappen gezet moet worden voordat vroege levertransplantatie uitgevoerd kan worden bij patiënten met acute ernstige alcoholische hepatitis die niet reageren op een behandeling met prednison. Aan de volgende voorwaarden moet tenminste voldaan worden, voordat de behandeling kan worden toegepast:

- De selectieprocedure is uitgewerkt door een nog nader te bepalen commissie;
- De nazorg voor patiënten dient geregeld te zijn, waarbij het voorkomen van eventuele terugval in het alcoholgebruik centraal staat.

Vanwege de complexiteit van het thema is er de sterke wens om een impact analyse uit te voeren. Hierbij zal de impact van het screeningsproces op de capaciteit in kaart worden gebracht. De uitkomsten worden meegenomen in de verdere uitwerking van de selectieprocedure en de nazorg. Voor een verdere uitwerking van de voorwaarden, verwijzen we naar het implementatieplan.

De werkgroep vindt het belangrijk dat de uitkomsten van de vroege levertransplantatie bij patiënten met alcoholische hepatitis worden geëvalueerd, waarbij de werkgroep zich realiseert dat het om kleine aantallen patiënten zal gaan. Het is gebruikelijk dat er bij een uitbreiding van de indicaties voor transplantatie gekeken wordt naar de overleving van patiënten die getransplanteerd worden vanwege deze nieuwe indicatie en dat dit afgezet wordt tegen de overleving bij patiënten die een levertransplantatie ondergingen vanwege een andere indicatie (benchmark). Daarnaast acht de werkgroep het van belang dat er evaluatie plaatsvindt van het percentage patiënten met terugval in alcoholgebruik na vroege levertransplantatie en de oorzaak en klinische relevantie (zoals morbiditeit/mortaliteit patiënt maar ook graftfunctie) hiervan. Hierbij dient een vergelijking gemaakt te worden met de gegevens hierover bij patiënten met gedecompenseerde alcohol geïnduceerde cirrose die een levertransplantatie ondergaan na zes maanden alcoholabstinentie

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Na het beoordelen van de literatuur mag geconcludeerd worden dat een vroege levertransplantatie bij patiënten met een acute ernstige alcoholische hepatitis die niet reageren op prednisolon de overleving verbetert. Er zijn geen medische gronden om levertransplantatie onder de genoemde groep af te wijzen.

Daarnaast mogen medisch specialisten niet op basis van morele gronden besluiten dat een patiënt niet in aanmerking zou kunnen komen voor een levertransplantatie, omdat dit zou kunnen leiden tot discriminatie. De werkgroep adviseert dan ook om vroege levertransplantatie voor deze patiënten mogelijk te maken. Wel dienen selectiecriteria opgesteld te worden waaraan deze patiënten moeten voldoen, zoals bijvoorbeeld beschreven in de publicatie van Mathurin (2011) en later aangepast zijn door Louvet (2022). De werkgroep adviseert om een commissie van experts samen te stellen die deze selectieprocedure verder gaat uitwerken, waarbij er ook aandacht is voor de verwijsstructuren. Ook dient de nazorg ter preventie van terugval in alcohol geregeld te zijn voordat de vroege levertransplantatie daadwerkelijk kan worden toegepast. Zoals hierboven beschreven is op termijn evaluatie van deze uitbreiding van de indicaties voor levertransplantatie belangrijk.

Onderbouwing

Achtergrond

Alcoholic hepatitis is a serious steatohepatitis resulting from chronic and excessive alcohol consumption. The clinical condition is characterized by jaundice, hypoalbuminemia, hyperbilirubinemia, mild to moderate increase of transaminases, coagulation disorders (prothrombin time prolongation), and ascites. Patients with severe alcoholic hepatitis, which is defined as a Maddrey Discriminant function > 32 , have a high mortality risk and - after excluding other causes of decompensation (e.g., infection) - are eligible for treatment with prednisolone (Maddrey, 1978). If this treatment is successful (expressed as a Lille score < 0.45), the short-term prognosis is good. However, if treatment with prednisolone is not successful, short-term prognosis is poor (with 6-months survival of 25%). In the Netherlands, if patients do not respond to prednisolone, there is no other treatment option available than best supportive care. This is in contrast to other countries where the option of an "early" liver transplantation (liver transplant without an alcohol abstinence period of 6 months) is becoming increasingly common. The study by Mathurin et al. published in 2011 opened the door to liver transplantation for patients with alcoholic liver disease and less than 6 months sobriety. Following this publication, there has been much discussion about the ethical question whether patients with alcoholic hepatitis can be considered for early liver transplantation, given the scarcity of donor livers, the assumed risk of alcohol relapse after early liver transplantation and the fear of graft failure due to this relapse. Now, 14 years later, with new donor legislation in the Netherlands and machine perfusion, more donor livers seem to be available. Furthermore, alcohol relapse rates after early transplantation in a selected group of patients seem acceptably low and this may have opened up the possibility of liver transplantation in a selected group of patients with severe alcoholic hepatitis.

Conclusies / Summary of Findings

Five-year survival post liver transplantation

No GRADE	No evidence was found regarding the effect of early liver transplantation on five-year survival post liver transplantation, compared to no liver transplantation in patients with severe alcoholic hepatitis not responding to medical therapy. Sources: -
----------------------------	--

One-year survival post liver transplantation

Low GRADE	Early liver transplantation may result in a large increase in one-year survival, compared to no liver transplantation in patients with severe alcoholic hepatitis not responding to medical therapy. <i>Sources: Mathurin, 2011 and Im, 2016</i>
----------------------	---

Alcohol relapse

No GRADE	Evidence was too limited regarding the effect of early liver transplantation on alcohol relapse, compared to no liver transplantation in patients with severe alcoholic hepatitis not responding to medical therapy. <i>Sources: Mathurin, 2011; Im, 2016 and Louvet, 2022</i>
---------------------	---

Graft survival

No GRADE	Evidence was too limited regarding the effect of early liver transplantation on graft survival, compared to no liver transplantation in patients with severe alcoholic hepatitis not responding to medical therapy. <i>Sources: Mathurin, 2011 and Im, 2016</i>
---------------------	--

Samenvatting literatuurDescription of studies

In 2011, Mathurin performed a matched cohort multicenter study to determine whether early LT improves the six-month survival rate among patients with severe AH not responding to medical therapy. In addition, Mathurin (2011) aimed to evaluate the rate of alcohol relapse after transplantation without applying the six-month rule. Patients from seven transplantation centers (six in France, one in Belgium) were identified and selected (between 2005 and 2010) according to the following criteria: severe AH (Maddrey score >32), not responding to medical therapy with severe AH as the first liver-decompensating event, presence of close supportive family members, and agreement by patients (with support from family members) to adhere to lifelong total alcohol abstinence. Non-responders were defined as Lille score >0.45 after 7 days of therapy or a continuous increase in the MELD score. Medical therapy consisted of standard medical care for severe liver insufficiency and use of glucocorticoids (40 mg per day of prednisolone for at least 7 days). The strict selection process took place in a series of several meetings between four medical teams, the patients' family, and the patients. All medical teams had to reach complete consensus on selection. Less than 2% of the initial population with severe AH had a favorable disease/psychosocial profile and were given early LT (n = 26). Matching patients with severe AH not responding to medical therapy, (according to age, sex, ethnicity, DF, and Lille score) were selected for the 26 patients undergoing early LT. These controls were part of the center's database, but not part of the initial study cohort. The 26 matching controls were selected for each patient undergoing early LT, the study groups did not differ regarding median (range) age (I: 47.4 years (34.9 to 60.5), C: 50.6 years (34.5 to 60.6)) or proportion of males (I and C: 58%). Next, there was no difference in median (range) MELD-score (I: 30.1 (22.0 to 47.3), C: 29.1 (19.1 to 40.0)) or median (range) Lille score (I: 0.880 (0.260 to 0.996), C: 0.827 (0.250 to 0.999)). Follow-up time was 24 months. Relevant study outcomes include survival rate (up to 24 months) and alcohol relapse rate. However, alcohol relapse rate was only reported for the patients undergoing early LT.

Im (2016) performed a matched cohort study to determine whether a strategy of early liver transplantation (LT) for severe alcoholic hepatitis (AH) is successful in the United States. Patients in a single liver transplantation center were identified (between 2012 to 2015), followed by a review of their medical records. The selection for inclusion of the study was performed in two steps. First, a hepatologist evaluated whether patients had a diagnosis of severe AH, defined as a Maddrey's discriminant function (DF) of >32 . A total of 111 patients with severe AH were identified and categorized as responders to medical therapy ($n = 17$) or as non-responders ($n = 94$). Non-responders were defined as patients with Lille score >0.45 after 7 days of medical therapy. Medical, surgical, psychosocial and financial evaluations were performed in all non-responders and thoroughly presented and reviewed in a committee. This committee had to reach complete consensus. This selection process resulted in a total of 20 patients with a favorable psychosocial profile who were listed for liver transplantation. Of these, five patients died early. Of the remaining 15 patients, 9 patients fulfilled the criteria of their health care insurance and were given early LT (without six months of abstinence). The majority of the patients had underlying cirrhosis. Patients with severe AH not responding to medical therapy (according to age, sex, ethnicity, DF, and Lille score); $n=9$ were matched to the nine patients undergoing early LT. As matching controls were selected for each patients undergoing early LT, the study groups did not differ regarding median (range) age (I: 41 years (30 to 60), C: 41 years (34 to 55)) or proportion of males (I: 56%, C: 56%). Next, there was no difference in median (range) MELD-score (I: 39 (27 to 42), C: 39 (27 to 43)) or median (range) Lille score (I: 0.992 (0.897 to 0.999), C: 0.989 (0.882 to 0.999)). Follow-up time was twelve months. Relevant study outcomes include survival rate (up to twelve months) and alcohol relapse rate. However, alcohol relapse rate was only reported for the patients undergoing early LT.

Louvet (2022) performed a multicenter cohort study in which they assessed the risk of alcohol relapse two years after early LT in patients with AH. Patients from 19 centers (Belgium and France) were included according to the following criteria: high alcohol intake, clinical diagnosis of AH, hospitalized for less than 1 month, Maddrey score ≥ 32 at admission, and poor response to medical management. Non-responders were patients not responding to corticosteroid therapy, defined as Lille score ≥ 0.45 or continuous increase in the MELD-score, showing early worsening of liver function or rapid deterioration. Patients were evaluated for eligibility to undergo early liver transplantation, without six months of abstinence. A new scoring system was used, consisting of several social and addiction criteria. For each patient a consensus meeting was held to discuss the clinical case, family support and medical (including addiction) history. If the final score was $\geq 220/250$, patients were listed on the early transplantation list ($N=102$). Those patients were compared to patients not eligible for early transplantation ($N=47$). A third group of patients was included, namely patients with alcohol-related cirrhosis ($N=128$). Those patients were listed for standard transplantation, but were not included in our literature analysis.

Also, a historical cohort was created, which was randomly selected from the Lille database using the following matched criteria: age (± 10 years), Maddrey score (<60 , $60-90$ and > 90) and Lille score (± 0.15). The study groups did not differ regarding median (IQR) age (I: 55 years (45 to 59), C: 53 years (46 to 59), median (IQR) MELD-score (I: 29 (26 to 33), C: 29 (26 to 34)) or median (IQR) Lille score (I: 0.86 (0.65 to 0.96), C: 0.85 (0.64 to 0.95)). However, proportion of males was higher in the early transplantation group (68%) compared to the historical cohort (58%).

Results

Five-year survival post-transplantation

None of the included studies reported on the outcome five-year survival post-transplantation.

One year survival post-transplantation

Im (2016) and Mathurin (2011) reported on the outcome one-year survival post-transplantation. Results are reported in Table 1. Results were in favor of the early LT-group and were considered to be clinically relevant.

Table 5: The effect of early liver transplantation on one year survival post-transplantation in patients with severe alcoholic hepatitis, not responding to medical therapy, compared to no early liver transplantation.*

Study	1-year survival (%)	Effect estimate: (95%CI)
Mathurin (2011)	I: 77±8 C: 23±8	NR
Im (2016)	I: 89 C:11	NR

*Analyses were not adjusted for confounding. However, both studies used the matched-cohort design (matched according to age, sex, Maddrey's discriminant function and Lille score and for Im (2016) also according to ethnicity). However, numbers were small and residual confounding cannot be ruled out.

Besides, Louvet (2022) and Mathurin (2011) reported on 2-year survival. Results are reported in Table 2. Again, all results were in favor of the early LT-group.

Table 6: The effect of early liver transplantation on two year survival post-transplantation in patients with severe alcoholic hepatitis, not responding to medical therapy, compared to no early liver transplantation.

Study	2-year survival ((%)	Effect estimate (95%CI)
Mathurin (2011)	I: 71±9 C: 23±8	Adjusted HR (C vs I)***: 0.16 (0.05 to 0.56)
Louvet (2022)	I: 70.6 (60.4 to 78.5) C1: 28.3 (16.0 to 41.9) C2: 18.2 (11.2 to 26.5)	HR (C1 vs I): 0.27 (0.16 to 0.47) HR (C2 vs I): 0.21 (0.13 to 0.32)

C: control group, HR: Hazard ratio, I: intervention group, RD: risk difference, RR: risk ratio

C1: no liver transplantation, not reported whether they corrected for confounding, but Cox proportional hazard regression model was applied; C2: historical control group (matching criteria: age (± 10 years), Maddrey score (<60, 60-90 and > 90) and Lille score (± 0.15)).

***Adjusted for the center (Lille vs. other centers) and the MELD score.

Alcohol relapse rate

All included studies reported on alcohol relapse rate, which was defined as:

- alcohol consumption of ≥ 4 drinks in a day or at least one drink for ≥ 4 days in succession after LT, based on self-reporting and serial urine ethyl glucuronide testing (Im, 2016);
- any alcohol consumption after LT, assessed during informal interviews of patients and their families

(Mathurin, 2011);

However, none of the studies did report on alcohol relapse rate in patients not receiving early liver transplantation. Louvet (2022) reported only on proportion of days abstinent (after liver transplantation) for the early LT-group and the non-transplanted group. Results on alcohol relapse rate are reported in Table 7.

Table 7: Alcohol relapse after early liver transplantation in patients with severe alcoholic hepatitis not responding to medical therapy.

Study	Alcohol relapse rate (n/N (%))	Additional data
Im (2016)	I: 1/9 (11) C: NR	Relapse was diagnosed at 180 days after LT. Graft function has been maintained, but it is likely that patient had ongoing alcohol consumption. Besides, one patient 1/9 (11) had two slips, which was defined as any brief alcohol consumption episode followed by resumed abstinence
Mathurin (2011)	I: 3/26 (12) C: NR	Alcohol intake was resumed at 720 days (N=1), 740 days (N=1), 1140 days (N=1) after LT. Despite counseling by an addiction specialist, patients remained daily consumers (N=2) or drank occasionally (N=1)
Louvet (2022)	I: NR (81.9)* C1: NR (88.5) C2: NR	NR

NR: not reported * Louvet (2022) reported only on proportion of days abstinent (after liver transplantation) for the early LT-group and the non-transplanted group

Graft survival

None of the studies reported on graft survival. Im (2016) reported that none of the nine patients in the early LT-group had graft dysfunction. At a median of about two years after LT, 8/9 (89%) of the patients were alive and had excellent graft function. Besides, Mathurin (2011) reported that none of the patients who had alcohol relapse, had graft dysfunction.

Level of evidence of the literature

Five-year survival post liver transplantation

None of the included studies reported on the outcome five-year survival post-transplantation.

One-year survival post liver transplantation

The evidence regarding the outcome one-year survival post-transplantation comes from observational studies and therefore, the level of evidence started at low. The level of evidence was not further downgraded. Confounding by indication (e.g. due to the selection process for liver transplantation) cannot be ruled out. It was however decided to not further downgrade the level of evidence for risk of bias. The effect estimate is (very) large and it is not expected that these potential confounding factors would have led to an

opposite/non-clinically relevant effect. The number of patients was sufficient to detect a difference (>16 per arm, based on the proportions in the study of Mathurin, 2011). Therefore, the level of evidence was not downgraded for imprecision.

Alcohol relapse

Prospective data is too limited, since most studies did not report on alcohol relapse in the control group. Therefore, the level of evidence could not be graded using the GRADE-methodology.

Graft survival

Data is too limited, since three studies reported only minimal information on graft dysfunction (not on graft survival). Therefore, the level of evidence could not be graded using the GRADE-methodology.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What are the effects of early liver transplantation (without six months abstinence of alcohol use) compared to standard of care (either no liver transplantation or liver transplantation after six months abstinence of alcohol use) in patients with severe alcoholic hepatitis not responding to medical therapy (prednisolon)?

Vul hier onder de belangrijkste concepten (PICO) van de zoekvraag in.

P (Patients): patients with severe alcoholic hepatitis not responding to medical therapy (prednisolon)

I (Intervention): early liver transplantation (without six months abstinence of alcohol use)

C (Comparison): standard of care (either no liver transplantation or liver transplantation after six months abstinence of alcohol use)

O (Outcomes): one year survival post-transplantation, five-year survival post-transplantation, alcohol use relapse rate, graft survival

Relevant outcome measures

The guideline development group considered one year survival post-transplantation and five-year survival post-transplantation as critical outcome measures for decision making; and alcohol relapse rate and graft survival as important outcome measures for decision making.

The working group defined the outcome measures as follows:

- Alcohol relapse rate: incidental, moderate or heavy alcohol use after period of abstinence (if possible, results will be stratified for the different categories)

A priori, the working group did not define the other outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

For the outcome mortality, a 10% difference in relative risk (RR) was used as a threshold for clinically relevant differences. For all other outcome measures, the default thresholds proposed by the international GRADE

working group were used as a threshold for clinically relevant differences: a 25% difference in relative risk (RR) for dichotomous outcomes ($RR < 0.8$ or $RR > 1.25$), and 0.5 standard deviations (SD) for continuous outcomes.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 9th March 2024. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 565 hits. Studies were selected based on the following criteria: (systematic reviews of) RCTs/observational studies comparing the effects of early liver transplantation with standard of care in patients with severe alcoholic hepatitis not responding to medical therapy (prednisolon). Observational studies not adjusting for confounders, case-series, non-comparative studies and studies comparing the effect of liver transplantation between patients with severe alcoholic hepatitis vs patients with cirrhosis were excluded.

27 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 24 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and three studies were included.

Results

Three observational cohort studies were included in the analysis of the literature (Mathurin, 2011; Im, 2016; Louvet, 2022). Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2025

Beoordeeld op geldigheid : 10-09-2025

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Altamirano J, López-Pelayo H, Michelena J, Jones PD, Ortega L, Ginès P, Caballería J, Gual A, Bataller R, Lligoña A. Alcohol abstinence in patients surviving an episode of alcoholic hepatitis: Prediction and impact on long-term survival. *Hepatology*. 2017 Dec;66(6):1842-1853. doi: 10.1002/hep.29338. PMID: 28646515.

Chen PH, Sung HC, Punchhi G, Krach M, Greenberg R, Gianaris K, Teles M, Kaplow K, Wheatley J, Cameron AM, Chander G. Patient reflections, challenges, and supports related to early liver transplant for severe alcohol-associated liver disease. *Liver Transpl*. 2023 Jul 1;29(7):745-756. doi: 10.1097/LVT.000000000000059. Epub 2023 Jan 3. PMID: 36728621; PMCID: PMC10270281.

Crabb DW, Im GY, Szabo G, Mellinger JL, Lucey MR. Diagnosis and Treatment of Alcohol-Associated Liver Diseases: 2019 Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2020 Jan;71(1):306-333. doi: 10.1002/hep.30866. PMID: 31314133.

Louvet A, Labreuche J, Moreno C, Vanlemmens C, Moirand R, Féray C, Dumortier J, Pageaux GP, Bureau C, Chermak F, Duvoux C, Thabut D, Leroy V, Carbonell N, Rolland B, Salamé E, Anty R, Gournay J, Delwaide J, Silvain C, Lucidi V, Lassailly G, Dharancy S, Nguyen-Khac E, Samuel D, Duhamel A, Mathurin P; QuickTrans trial study group. Early liver transplantation for severe alcohol-related hepatitis not responding to medical treatment: a prospective controlled study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022 May;7(5):416-425. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00430-1. Epub 2022 Feb 23. PMID: 35202597.

Carrique L, Quance J, Tan A, Abbey S, Sales I, Lilly L, Bhat M, Galvin Z, Catral M, Ghanekar A, McGilvray I, Reichman T,

- Sapisochin G, Sayed B, Selzner M, Lynch MJ, Selzner N. Results of Early Transplantation for Alcohol-Related Cirrhosis: Integrated Addiction Treatment With Low Rate of Relapse. *Gastroenterology*. 2021 Dec;161(6):1896-1906.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2021.08.004. Epub 2021 Aug 8. PMID: 34370999.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on liver transplantation. *J Hepatol*. 2024 Dec;81(6):1040-1086. doi: 10.1016/j.jhep.2024.07.032. Epub 2024 Oct 31. PMID: 39487043.
- Erard-Poinsot D, Guillaud O, Hervieu V, Thimonier E, Vallin M, Chambon-Augoyard C, Boillot O, Scoazec JY, Dumortier J. Severe alcoholic relapse after liver transplantation: What consequences on the graft? A study based on liver biopsies analysis. *Liver Transpl*. 2016 Jun;22(6):773-84. doi: 10.1002/lt.24425. PMID: 26929100.
- Germani G, Angrisani D, Addolorato G, Merli M, Mazzarelli C, Tarli C, Lattanzi B, Panariello A, Prandoni P, Craxi L, Forza G, Feltrin A, Ronzan A, Feltracco P, Grieco A, Agnes S, Gasbarrini A, Rossi M, De Carlis L, Francesco D, Cillo U, Belli LS, Burra P. Liver transplantation for severe alcoholic hepatitis: A multicenter Italian study. *Am J Transplant*. 2022 Apr;22(4):1191-1200. doi: 10.1111/ajt.16936. Epub 2022 Jan 8. PMID: 34954874.
- Germani G, Mathurin P, Lucey MR, Trotter J. Early liver transplantation for severe acute alcohol-related hepatitis after more than a decade of experience. *J Hepatol*. 2023 Jun;78(6):1130-1136. doi: 10.1016/j.jhep.2023.03.007. PMID: 37208100.
- Im GY, Kim-Schluger L, Shenoy A, Schubert E, Goel A, Friedman SL, Florman S, Schiano TD. Early Liver Transplantation for Severe Alcoholic Hepatitis in the United States--A Single-Center Experience. *Am J Transplant*. 2016 Mar;16(3):841-9. doi: 10.1111/ajt.13586. Epub 2015 Dec 28. PMID: 26710309.
- Lee BP, Mehta N, Platt L, Gurakar A, Rice JP, Lucey MR, Im GY, Therapondos G, Han H, Victor DW, Fix OK, Dinges L, Dronamraju D, Hsu C, Voigt MD, Rinella ME, Maddur H, Eswaran S, Hause J, Foley D, Ghobrial RM, Dodge JL, Li Z, Terrault NA. Outcomes of Early Liver Transplantation for Patients With Severe Alcoholic Hepatitis. *Gastroenterology*. 2018 Aug;155(2):422-430.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2018.04.009. Epub 2018 Apr 12. PMID: 29655837; PMCID: PMC6460480.
- Lee BP, Terrault NA. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis: moving from controversy to consensus. *Curr Opin Organ Transplant*. 2018 Apr;23(2):229-236. doi: 10.1097/MOT.0000000000000507. PMID: 29389821; PMCID: PMC6423506.
- Lee BP, Vittinghoff E, Dodge JL, Cullaro G, Terrault NA. National Trends and Long-term Outcomes of Liver Transplant for Alcohol-Associated Liver Disease in the United States. *JAMA Intern Med*. 2019 Mar 1;179(3):340-348. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.6536. Erratum in: *JAMA Intern Med*. 2019 Dec 1;179(12):1739. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.5981. PMID: 30667468; PMCID: PMC6439700.
- Lee BP, Im GY, Rice JP, Lazar A, Weinberg E, Han H, Maddur H, Ghobrial RM, Therapondos G, Hsu C, Fix OK, Eswaran S, Shetty K, Chhatwal J, Dalgic OO, Jakhete N, Mobley C, Victor DW, Mehta N, Dinges L, Rinella M, Schiano TD, Lucey MR, Terrault N. Patterns of Alcohol Use After Early Liver Transplantation for Alcoholic Hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022 Feb;20(2):409-418.e5. doi: 10.1016/j.cgh.2020.11.024. Epub 2020 Dec 3. PMID: 33279780.
- Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FL Jr, Mezey E, White RI Jr. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*. 1978 Aug;75(2):193-9. PMID: 352788.
- Martin P, DiMartini A, Feng S, Brown R Jr, Fallon M. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology*. 2014 Mar;59(3):1144-65. doi: 10.1002/hep.26972. PMID: 24716201.
- Mathurin P, Moreno C, Samuel D et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *New England Journal of Medicine*. 2011; 365.19: 1790-1800.
- Rogal S, Youk A, Zhang H, Gellad WF, Fine MJ, Good CB, Chartier M, DiMartini A, Morgan T, Bataller R, Kraemer KL. Impact of Alcohol Use Disorder Treatment on Clinical Outcomes Among Patients With Cirrhosis. *Hepatology*. 2020 Jun;71(6):2080-2092. doi: 10.1002/hep.31042. Epub 2020 May 22. PMID: 31758811; PMCID: PMC8032461.
- Weeks SR, Sun Z, McCaul ME, Zhu H, Anders RA, Philosophe B, Ottmann SE, Garonzik Wang JM, Gurakar AO, Cameron AM. Liver Transplantation for Severe Alcoholic Hepatitis, Updated Lessons from the World's Largest Series. *J Am Coll Surg*. 2018 Apr;226(4):549-557. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2017.12.044. Epub 2018 Feb 2. PMID: 29409981.

Alcoholische levercirrose bij stoornissen in het gebruik van alcohol

Uitgangsvraag

Alcoholische levercirrose

- Is alcoholische levercirrose een ernstige ziekte?
- Is overmatig of excessief alcoholgebruik verantwoordelijk voor het ontstaan van levercirrose?
- Hoeveel alcohol is veilig, hoeveel alcohol is gevaarlijk?
- Zijn er genetische factoren die een mogelijke verklaring vormen voor de individuele verschillen in de risico's op levercirrose bij excessief alcoholgebruik?
- Bestaat er minder risicovol excessief alcoholgebruik?
- Is het risico op levercirrose bij overmatig alcoholgebruik tijdens de maaltijden kleiner dan bij alcoholgebruik buiten maaltijden om?
- Is alcoholische levercirrose reversibel?
- Leidt continuering van alcoholgebruik tot progressie van een reeds aanwezige levercirrose?
- Zijn er geneesmiddelen die het beloop van de alcoholische levercirrose beïnvloeden?

Aanbeveling

Patiënten met alcoholische levercirrose wordt geadviseerd het alcoholgebruik geheel te staken.

Patiënten met slokdarmvarices worden met beta-adrenerge receptorblokkerende middelen behandeld ook als ze nog nooit gebloed hebben.

Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

Alcoholische levercirrose

Niveau 1	In Nederland, Engeland en Italië gaat het bij 40-68% van de ziekenhuisopnames voor levercirrose om een alcoholische levercirrose. <i>A2 Corrao, 1998; Roberts, 2005 B Leon, 2006</i>
Niveau 3	Geschat wordt dat in Nederland ongeveer 2200 mensen per jaar aan de gevolgen van levercirrose overlijden, bij ongeveer de helft is dit het gevolg van alcoholmisbruik. <i>B Leon, 2006</i>

Is alcoholische levercirrose een ernstige ziekte?

Niveau 1	Alcoholische levercirrose is een ernstige ziekte met een beperkte levensverwachting. <i>A2 Bell, 2004; Roberts, 2005</i>
-----------------	---

Is overmatig of excessief alcoholgebruik verantwoordelijk voor het ontstaan van levercirrose?

Niveau onbepaald	Alcohol is hepatotoxisch. <i>B Lieber, 1975 (dierexperimenteel onderzoek)</i>
-------------------------	--

Hoeveel alcohol is veilig, hoeveel alcohol is gevaarlijk?

Niveau 1	Gebruik van meer dan 25-30 gram alcohol/dag (twee tot drie glazen/dag) gaat gepaard met een verhoogd risico op het ontstaan van levercirrose. Dit risico neemt toe naarmate men meer drinkt. Bij gebruik van meer dan 100 gram alcohol/dag is het risico op het ontstaan van levercirrose sterk verhoogd: odds ratio 31,4 (95% CI, 10,3-95,8) voor mannen en 44,8 (95% CI, 8,2-224,0) bij vrouwen. <i>A1 Corrao, 1998; A2 Bellentani, 1997; B Parrish, 1993; A2 Kamper-Jorgensen, 2004; Corrao, 1997</i>
-----------------	---

Zijn er genetische factoren die een mogelijke verklaring vormen voor de individuele verschillen in de risico's op levercirrose bij excessief alcoholgebruik?

Niveau 2	Genetische factoren spelen mogelijk een rol bij het ontstaan van alcoholische levercirrose. <i>B Reed, 1996; Grove, 2000; Grove, 1997</i>
-----------------	--

Bestaat er minder risicovol excessief alcoholgebruik?

Niveau 3	Overmatig gebruik van gedestilleerde drank gaat mogelijk met een hoger risico op levercirrose gepaard dan overmatig gebruik van bier en wijn. <i>B Kern, 2000</i>
-----------------	--

Is het risico op levercirrose bij overmatig alcoholgebruik tijdens de maaltijden kleiner dan bij alcoholgebruik buiten maaltijden om?

Niveau 3	Alcoholgebruik tijdens maaltijden lijkt minder schadelijk voor de lever te zijn dan alcoholgebruik buiten de maaltijden. Door vetrijke, koolhydraat- en eiwitarme voeding neemt het risico op levercirrose toe. Door het gebruik van groente en fruit daarentegen zou het risico op levercirrose worden beperkt. Gebruik van minstens twee koppen koffie per dag lijkt het risico op levercirrose te beperken. <i>A2 Corrao, 1995; Bellentani, 1997; B Corrao, 1994; Corrao, 1998; Tverdal, 2003; Klatsky, 2006</i>
-----------------	--

Is alcoholische levercirrose reversibel?

Niveau 3	Continuering van alcoholgebruik bij een reeds bestaande alcoholische levercirrose leidt tot progressie van de ziekte. <i>A2 Poynard, 2003</i>
-----------------	--

Leidt continuering van alcoholgebruik tot progressie van een reeds aanwezige levercirrose?

Niveau 1	Er zijn geen geneesmiddelen die de progressie van alcoholische leverziekte kunnen tegengaan. <i>A1 Rambaldi, 2005; Rambaldi, 2002; Rambaldi, 2005</i>
-----------------	--

Zijn er geneesmiddelen die het beloop van de alcoholische levercirrose beïnvloeden?

Niveau 1	Beta-adrenerge receptorblokkerende geneesmiddelen verminderen het risico op een eerste slokdarmvarices-bloeding en recidief bloeding. <i>A1 Hayes, 1990</i>
-----------------	--

Samenvatting literatuur**Alcoholische levercirrose**

Levercirrose is het gevolg van overmatige bindweefselvorming waardoor de normale leverarchitectuur verstoord wordt. Tevens is er sprake van een nodulaire regeneratie van leverweefsel. Levercirrose leidt tot een afname van de synthese- en uitscheidingsfunctie van de lever en tot portale hypertensie. In een Italiaanse casecontrolstudie bij 462 patiënten met levercirrose bleek alcohol bij 67,9% verantwoordelijk te zijn voor de cirrose (Corrao, 1998). In een groot Engels ziekenhuis ging het bij 60% van de opnames wegens levercirrose om alcoholische levercirrose (Roberts, (2005). In Nederland is er bij 40% (vrouwen) tot 60% (mannen) van de ziekenhuisopnames voor levercirrose sprake van alcoholische levercirrose (Leon, 2006). De mortaliteit door levercirrose in de periode 1997-2001 wordt door de WHO geschat op 5,9/100.000 (vrouwen) en 9,7/100.000 (mannen). Dit is ten opzichte van de periode 1957-1961 een toename want toen was het 7,8/100.000 en 4,7/100.000 respectievelijk (Leon, 2006).

Is alcoholische levercirrose een ernstige ziekte?

In een Noorse cohortstudie werd een groep van honderd patiënten met alcoholische levercirrose gedurende twee tot zes jaar vervolgd. Bij 76% van de patiënten was bij aanvang van de studie reeds ascites aanwezig en bij 34% bloedende slokdarmvarices. De cumulatieve actuariële mortaliteit in dit cohort bedroeg 71%, 84% en 90% in vijf, tien en vijftien jaar (Bell, 2004). De sterfte bij alcoholische levercirrose is aanzienlijk hoger dan bij patiënten met primaire biliaire cirrose of chronische hepatitis (Roberts, 2005).

Is overmatig of excessief alcoholgebruik verantwoordelijk voor het ontstaan van levercirrose?

Lang is gedacht dat de met alcoholisme geassocieerde voedingsdeficiënties levercirrose veroorzaken. Zorgvuldig gecontroleerd experimenteel werk bij baviaanapen door de groep van Lieber e.a. heeft aannemelijk gemaakt dat het de alcohol zelf is die levercirrose kan veroorzaken (Lieber, 1975). Dit werk, dat

door een groot aantal onderzoeksgroepen bevestigd is, heeft tot het inzicht geleid dat ook goed gevoede alcoholgebruikers levercirrose kunnen krijgen. De relatie tussen overmatig alcoholgebruik en het ontstaan van levercirrose blijft echter een associatief verband.

Er zijn begrijpelijkerwijs geen placebogecontroleerde gerandomiseerde studies over dit onderwerp. Obductie-onderzoek laat zien dat bij personen die langdurig overmatig alcohol gebruikt hebben, levercirrose significant meer voorkomt dan bij geheelonthouders. Bij personen die veel alcohol gebruikt hebben komt vaker levercirrose voor dan bij personen die minder alcohol gebruikt hebben. Het is echter ook duidelijk dat lang niet alle alcoholisten ook daadwerkelijk levercirrose krijgen, de percentages variëren van 15-50% (Nanji, 1996). Naast alcohol spelen genetische en omgevingsfactoren een rol bij het ontstaan van levercirrose (Wheeler, 2003).

Hoeveel alcohol is veilig, hoeveel alcohol is gevaarlijk?

De vraag rijst of er een drempelwaarde is of dat het een glijdende schaal betreft met een dosis-effectrelatie. Omdat meerdere factoren een rol spelen bij het ontstaan van alcoholische levercirrose is deze vraag niet gemakkelijk te beantwoorden. Aangenomen wordt dat bij mannen bij meer dan 80 gram alcohol per dag en bij vrouwen bij meer dan 60 gram alcohol per dag, de kans op levercirrose is toegenomen. Echter ook bij minder alcohol is er een risico op levercirrose. In een meta-analyse van vijftien observationele studies laten Corrao e.a. zien dat het relatieve risico (RR) voor het ontstaan van levercirrose reeds bij gebruik van 25 gram alcohol per dag is toegenomen: in niet-mediterrane landen is het RR 3,6 (95% CI, 3,1-4,3) en in mediterrane landen 1,5 (95% CI, 1,4-1,5) (Corrao, 1998). Mogelijk spelen voedingspatronen bij dit verschil een rol. Daarnaast komt virale hepatitis meer voor in de mediterrane landen waardoor de prevalentie van levercirrose in de controle-populatie hoger is en het relatieve risico dus lager. In een grote meta-analyse van tweehonderd studies bevestigen deze auteurs het feit dat het risico op levercirrose inderdaad al verhoogd is bij gebruik van 25 gram alcohol per dag: odds ratio 2,4 (95% CI, 2,1-2,2) voor mannen in mediterrane landen; 3,0 (2,1-4,6) voor vrouwen in mediterrane landen; 1,6 (1,3-2,1) voor mannen in niet-mediterrane landen; en 2,0 (1,3-3,5) voor vrouwen in niet-mediterrane landen (Corrao, 1999). In de Italiaanse Dionysosstudie worden cohorten in twee Noord-Italiaanse dorpjes longitudinaal vervolgd. De studie loopt nu twintig jaar. Bij 6534 niet door het hepatitisvirus besmette personen werd de aanwezigheid van levercirrose met behulp van echografie en laboratoriumparameters onderzocht. Met behulp van multivariate analyse kon worden aangetoond dat bij het gebruik van meer dan 30 gram alcohol per dag, het risico op levercirrose significant verhoogd is. Dit geldt zowel voor mannen als voor vrouwen. In de groep met een alcoholinname van 31 tot 60 gram per dag was de odds ratio voor het voorkomen van cirrose ten opzichte van de groep die minder dan 30 gram per dag drinkt: 10,9 (95% CI: 3,6-33,5). Bij 61-90, 91-120 en >120 gram per dag liep de odds ratio op van 25,0, 52,9 tot 62,3 (Bellentani, 1997). Dit wordt in een Amerikaanse studie bevestigd (Parrish, 1993). Duidelijk is ook dat het risico op levercirrose toeneemt naarmate meer alcohol gebruikt wordt. Dit blijkt uit drie Italiaanse casecontrolstudies, waarbij driehonderd mannelijke en 162 vrouwelijke patiënten betrokken waren. Bij gebruik van meer dan 100 gram alcohol per dag nam het risico op levercirrose sterk toe: odds ratio 31,4 (95% CI, 10,3-95,8) voor mannen en 44,8 (95% CI, 8,2-224,0) voor vrouwen (Corrao, 1997). Tevens suggereert deze studie dat het risico van vrouwen op levercirrose, bij een gelijk alcoholgebruik, hoger is dan van mannen.

In een Deense cohortstudie werd een groep van 6152 overmatige alcoholgebruikers gedurende 84.257 mensjaren gevolgd. Dit is dus gemiddeld 13,7 jaar. Vergeleken met de normale Deense bevolking was de mortaliteit van patiënten met alcoholische levercirrose sterk verhoogd: RR bij mannen 27; RR bij vrouwen 35

(Kamper-Jorgensen, 2004). Hieruit mag men concluderen dat veertien jaar overmatig alcoholgebruik met een significante mortaliteit gepaard gaat. Maar hoeveel jaar men minimaal zou moeten drinken om een levercirrose te krijgen is onbekend. In deze studie werd geen relatie gevonden tussen de duur van het alcoholgebruik, uitgedrukt in 0-4, 5-9, 10-14, 15-19 en >20 jaar, en het risico om aan levercirrose te overlijden. Bingedrinking is een vorm van problematisch overmatig alcoholgebruik dat zowel tot levercirrose als alcoholische hepatitis kan leiden (Bradley, 2001). Zeer excessief eenmalig alcoholgebruik zou mogelijk tot acuut leverfalen kunnen leiden maar hierover bestaan slechts casereports en meestal betreft dit chronische alcoholgebruikers (Meier, 2005).

Zijn er genetische factoren die een mogelijke verklaring vormen voor de individuele verschillen in de risico's op levercirrose bij excessief alcoholgebruik?

Genetische, immunologische en omgevingsfactoren spelen een rol bij het ontstaan van alcoholische levercirrose. In feite krijgt slechts 10% van de zware drinkers een alcoholische levercirrose (Bellentani, 1997). Dat genetische achtergrond een rol speelt blijkt uit tweelingconcordantiestudies. Uit gegevens van de National Academy of Sciences Twin Registry blijkt dat de concordantie voor het krijgen van alcoholische levercirrose bij monozygote tweelingen 16,9% bedraagt en 5,3% bij dizygote tweelingen (Reed, 1996). Dit soort concordanties mag men verwachten bij complexe genetische aandoeningen waarbij ook omgevingsfactoren een belangrijke rol spelen. Alhoewel men op theoretische gronden zou verwachten dat genen, die betrokken zijn bij het metabolisme van alcohol, een belangrijke rol zouden spelen bij het risico op levercirrose lijken pro- en anti-inflammatoire genen belangrijker te zijn. Polymorfismen van genen die coderen voor alcohol en aceetaldehyde dehydrogenase en voor het alcohol metaboliserende enzym CYP2E1 blijken van minder belang te zijn (Day, 1991; Grove, 1998). Belangrijker zijn TNFa en interleukine-10 genpolymorfismen (Grove, 2000; Grove, 1997).

Bestaat er minder risicovol excessief alcoholgebruik?

Er is veel epidemiologisch onderzoek gedaan naar omgevingsfactoren. De relatie tussen het type alcohol en het risico op levercirrose is in verschillende studies onderzocht. In een Deense studie werden 30.000 personen gedurende 400.000 manjaren (13,6 jaar) gevolgd. Via vragenlijsten werd het alcoholgebruik en het type alcohol geïnterpreteerd. Terwijl het risico op levercirrose bij gebruik van meer dan vijf alcoholische consumpties per dag (>50 gram alcohol/dag) 14 tot 20 maal verhoogd was, was het risico bij mensen die wijn dronken 0,3 tot 0,4 maal dat van de groep die geen wijn gebruikte (Becker, 1996). Kerr e.a. toonden aan dat patiënten met alcoholische levercirrose eerder overlijden als hun ziekte te wijten is aan overmatig gebruik van gedestilleerde dranken dan aan consumptie van bier en wijn (Kerr, 2000).

Is het risico op levercirrose bij overmatig alcoholgebruik tijdens de maaltijden kleiner dan bij alcoholgebruik buiten maaltijden om?

De eerder genoemde Dionysosstudie laat zien dat alcohol genuttigd tijdens maaltijden minder risico's oplevert dan alcoholgebruik buiten de maaltijden om (Bellentani, 1997). Tevens lijkt de aard van het voedselpatroon een rol te spelen. Een casecontrolstudie, uitgevoerd in midden Italië, toont aan dat het gebruik van vetrijke, koolhydraat- en eiwitarme voeding, in combinatie met overmatig alcoholgebruik, een extra risico oplevert (Corrao, 1995). Ook een hoge inname van vitamine A of ijzer bij matig alcoholgebruik (< 50 gram alcohol/dag) was geassocieerd met een hoger risico voor levercirrose terwijl een hoge inname van vitamine B2 of B12 bij patiënten met een hoog alcoholgebruik (>50 gram alcohol/ dag) een matig

beschermend effect had (Corrao, 1998). In een casecontrolstudie bij 259 patiënten en 416 controles, uitgevoerd bij negentien Italiaanse ziekenhuizen, konden deze auteurs aantonen dat het risico op levercirrose bij patiënten die meer dan 50 gram alcohol per dag gebruikten toenam als het voedingspatroon relatief meer dierlijke producten dan fruit en groente bevatte (Corrao, 2004).

Verschillende studies geven aan dat koffie mogelijk een beschermend effect heeft. Bij patiënten die meer dan 100 gram alcohol per dag gebruikten was het risico op levercirrose bij koffiégebruikers de helft van het risico bij personen die geen koffie dronken (Corrao, 1994). Dit beschermende effect van koffie wordt bevestigd in een cohortstudie waarbij aangetoond wordt dat het relatieve risico op overlijden bij patiënten met alcoholische levercirrose bij koffiedrinkers 0,6 was in vergelijking tot patiënten die geen koffie dronken (Tverdal, 2003). Uit een cohortstudie bij 199 patiënten met alcoholische levercirrose bleek het gebruik van minstens een tot drie koppen koffie per dag gepaard te gaan met een relatief risico voor levercirrose van 0,6 (95% CI, 0,4-0,8; $P < .001$); bij vier of meer koppen koffie per dag was dit 0,2 (95% CI, 0,1-0,4; $P < .001$). Thee leek dit voordeel niet te hebben. De auteurs concluderen dat koffie een ingrediënt met een beschermend effect lijkt te bevatten (Klatsky, 2006).

Is alcoholische levercirrose reversibel?

Er zijn aanwijzingen dat levercirrose ten dele reversibel is. Waarschijnlijk geldt dit alleen voor de Child graad A levercirrose. Bij Child graad C levercirrose is er sprake van een totale herstructurering van de leverarchitectuur waarbij men zich moeilijk kan voorstellen dat dit nog reversibel kan zijn. In het algemeen gaat men er van uit dat Child graad A levercirrose na het stoppen van alcoholgebruik gedeeltelijk kan genezen. Harde gegevens ontbreken echter.

Leidt continuering van alcoholgebruik tot progressie van een reeds aanwezige levercirrose?

Continuering van alcoholgebruik bij alcoholische leververvetting leidt tot een overgang van steatose naar cirrose (Teli, 1995). Poynard e.a. maken aannemelijk dat bij patiënten met alcoholische levercirrose, de fibrose progressief toeneemt bij continuering van het alcoholgebruik (Poynard, 2003).

Zijn er geneesmiddelen die het beloop van de alcoholische levercirrose beïnvloeden?

Alhoewel er vele middelen en middeltjes zijn waarvan beweerd wordt dat zij 'goed' zijn voor patiënten met levercirrose, zijn er maar enkele die aan systematisch onderzoek onderworpen zijn. Prednison speelt vooral een rol bij de alcoholische hepatitis. Van colchicine en propylthiouracil zijn Cochrane-analyses beschikbaar. Een op Medline en Embase gebaseerde Cochrane-analyse van vijftien gerandomiseerde trials, waarbij in totaal 1714 patiënten betrokken waren met alcoholische en non-alcoholische levercirrose, toonde geen verschil aan tussen het effect van colchicine en placebo. Dit gold voor leverziekte-gerelateerde mortaliteit, complicaties van levercirrose, leverbiochemie, leverhistologie en alcoholgebruik (Rambaldi, 2005). Hetzelfde geldt voor propylthiouracil. Deze analyse betrof zes gerandomiseerde trials waar 710 patiënten met alcoholische leverziekte bij betrokken waren. Er werd geen verschil gevonden tussen de propylthiouracil- en de placebobehandelde groepen wat betreft mortaliteit, complicaties, leverbiochemie en histologie (Rambaldi, 2002). Ten slotte werd er nog een Cochrane-analyse uitgevoerd op het effect van de melkdistel bij patiënten met alcoholische en niet-alcoholische levercirrose. Het betrof een analyse van dertien gerandomiseerde onderzoeken waar 915 patiënten bij betrokken waren. Er werd geen verschil gevonden tussen de met melkdistel behandelde groep en de placebogroep. Dit gold zowel voor de mortaliteit als de complicaties van

leverziekte en leverhistologie (Rambaldi, 2005). In experimenteel onderzoek wordt momenteel veel aandacht gegeven aan mogelijke antifibrotische geneesmiddelen. Een doorbraak op dit gebied valt momenteel nog niet te melden.

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2025

Beoordeeld op geldigheid : 01-01-2009

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Anand, B.S., Thornby, J. (2005). Alcohol has no effect on hepatitis C virus replication: a meta-analysis. *Gut*, 54 10):1468-1472.
- Becker, U., Deis, A., Sorensen, T.I. e.a. (1996). Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study. *Hepatology*, 23(5):1025-1029.
- Bell, H., Jahnsen, J., Kittang, E., Raknerud, N., Sandvik, L. (2004). Long-term prognosis of patients with alcoholic liver cirrhosis: a 15-year follow-up study of 100 Norwegian patients admitted to one unit. *Scand J Gastroenterol*, 39(9):858-863.
- Bellentani, S., Saccoccio, G., Costa, G. e.a. (1997). Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. The Dionysos Study Group. *Gut*, 41(6):845-850.
- Bernard, B., Lebrech, D., Mathurin, P., Opolon, P., Poynard, T. (1997). Beta-adrenergic antagonists in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *Hepatology*, 25(1):63-70.
- Bernard, B., Lebrech, D., Mathurin, P., Opolon, P., Poynard, T. (1997). Propranolol and sclerotherapy in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *J Hepatol*, 26(2):312-324.
- Bradley, K.A., Bush, K.R., Davis, T.M. e.a. (2001). Binge drinking among female Veterans Affairs patients: prevalence and associated risks. *Psychol Addict Behav*, 15(4):297-305.
- Corrao, G., Arico, S., Zambon, A., Torchio P. (1997). Female sex and the risk of liver cirrhosis. Collaborative Groups for the Study of Liver Diseases in Italy. *Scand J Gastroenterol*, 32(11):1174- 1180.
- Corrao, G., Arico, S. (1998). Independent and combined action of hepatitis C virus infection and alcohol consumption on the risk of symptomatic liver cirrhosis. *Hepatology*, 27(4):914-919.
- Corrao, G., Bagnardi, V., Zambon, A., Arico, S. (1999). Exploring the dose-response relationship between alcohol consumption and the risk of several alcohol-related conditions: a meta-analysis. *Addiction*, 94(10):1551-1573.
- Corrao, G., Bagnardi, V., Zambon, A., Torchio, P. (1998). Meta-analysis of alcohol intake in relation to risk of liver cirrhosis. *Alcohol Alcohol*, 33(4):381-392.
- Corrao, G., Ferrari, P.A., Galatola, G. (1995). Exploring the role of diet in modifying the effect of known disease determinants: application to risk factors of liver cirrhosis. *Am J Epidemiol*, 142(11):1136-1146.
- Corrao, G., Lepore, A.R., Torchio P e.a.. (1994). The effect of drinking coffee and smoking cigarettes on the risk of cirrhosis associated with alcohol consumption. A case-control study. Provincial Group for the Study of Chronic Liver Disease. *Eur J Epidemiol*, 10(6):657-664.
- Corrao, G., Torchio, P., Zambon, A., D'Amicis, A., Lepore, A.R. (1998). Alcohol consumption and micronutrient intake as risk factors for liver cirrhosis: a case-control study. The Provincial Group for the study of Chronic Liver Disease. *Ann Epidemiol*, 8(3):154-159.
- Corrao, G., Torchio, P., Zambon, A., Ferrari, P., Arico, S., (1998). Exploring the combined action of lifetime alcohol intake and chronic hepatotropic virus infections on the risk of symptomatic liver cirrhosis. Collaborative Groups for the Study of Liver Diseases in Italy. *Eur J Epidemiol*, 14(5):447- 456.
- Corrao, G., Zambon, A., Bagnardi, V., Arico, S., Loguercio, C., D'Amicis, A. (2004). Nutrient intakes, nutritional patterns and the risk of liver cirrhosis: an explorative case-control study. *Eur J Epidemiol*, 19(9):861-869.
- Corrao, G., Zambon, A., Torchio, P., Arico, S. (1998). Attributable risk for symptomatic liver cirrhosis in Italy. Collaborative Groups for the Study of Liver Diseases in Italy. *J Hepatol*, 28(4):608-614.

- Day, C.P., Bashir, R., James O.F. e.a.. (1991). Investigation of the role of polymorphisms at the alcohol and aldehyde dehydrogenase loci in genetic predisposition to alcohol-related end-organ damage. *Hepatology*, 14(5):798-801.
- Dunn, W., Jamil, L.H., Brown, L.S. e.a. (2005). MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology*, 41(2):353-358.
- Fabris P, Floreani A, Carlotto A, Giordani MT, Baldo V, Stecca C, Marchioro L, Tramarin A, Bertin T, Negro F, de Lalla F. (2004). Alcohol is an important co-factor for both steatosis and fibrosis in Northern Italian patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*. Oct;41(4):644-51
- Fletcher, L.M., Dixon, J.L., Purdie, D.M., Powell, L.W., Crawford, D.H. (2002). Excess alcohol greatly increases the prevalence of cirrhosis in hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology*, 122(2):281-289.
- Grove, J., Brown, A.S., Daly, A.K., Bassendine, M.F., James, O.F., Day, C.P. (1998). The Rsa1 polymorphism of CYP2E1 and susceptibility to alcoholic liver disease in Caucasians: effect on age of presentation and dependence on alcohol dehydrogenase genotype. *Pharmacogenetics*, 8(4):335- 342.
- Grove, J., Daly, A.K., Bassendine, M.F., Day, C.P. (1997). Association of a tumor necrosis factor promoter polymorphism with susceptibility to alcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 26(1):143-146.
- Grove, J., Daly, A.K., Bassendine, M.F., Gilvarry, E., Day, C.P. (2000). Interleukin 10 promoter region polymorphisms and susceptibility to advanced alcoholic liver disease. *Gut*, 46(4):540-545.
- Hayes, P.C., Davis, J.M., Lewis, J.A., Bouchier, I.A. (1990). Meta-analysis of value of propranolol in prevention of variceal haemorrhage. *Lancet*, 336(8708):153-156.
- Hutchinson, S.J., Bird, S.M., Goldberg, D.J. (2005). Influence of alcohol on the progression of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 3(11):1150-1159.
- Imperiale, T.F., McCullough, A.J. (1990). Do corticosteroids reduce mortality from alcoholic hepatitis? A meta-analysis of the randomized trials. *Ann Intern Med*, 113(4):299-307.
- Ioannou, G.N., Dominitz, J.A., Weiss, N.S., Heagerty, P.J., Kowdley, K.V. (2004). The effect of alcohol consumption on the prevalence of iron overload, iron deficiency, and iron deficiency anemia. *Gastroenterology*, 126(5):1293-1301.
- Jakobovits, A.W., Morgan, M.Y., Sherlock, S. (1979). Hepatic siderosis in alcoholics. *Dig Dis Sci*, 24(4):305-310.
- Kamper-Jorgensen, M., Gronbaek, M., Tolstrup, J., Becker, U. (2004). Alcohol and cirrhosis: dose- response or threshold effect? *J Hepatol*, 41(1):25-30.
- Kerr, W.C., Fillmore, K.M., Marvy, P. (2000). Beverage-specific alcohol consumption and cirrhosis mortality in a group of English-speaking beer-drinking countries. *Addiction*, 95(3):339-346.
- Klatsky, A.L., Morton, C., Udaltsova, N., Friedman, G.D. (2006). Coffee, cirrhosis, and transaminase enzymes. *Arch Intern Med*, 166(11):1190-1195.
- Kulkarni, K., Tran, T., Medrano, M., Yoffe, B., Goodgame, R. (2004). The role of the discriminant factor in the assessment and treatment of alcoholic hepatitis. *J Clin Gastroenterol*, 38(5):453-459.
- Leandro, G., Mangia, A., Hui, J. e.a. (2006). Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology*, 130(6):1636-1642.
- Lefkowitz, J.H. (2005). Morphology of alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis*, 9(1):37-53.
- Leon, D.A., McCambridge, J. (2006). Liver cirrhosis mortality rates in Britain from 1950 to 2002: an analysis of routine data. *Lancet*, 367(9504):52-56.
- Lieber, C.S., DeCarli, L., Rubin, E. (1975). Sequential production of fatty liver, hepatitis, and cirrhosis in sub-human primates fed ethanol with adequate diets. *Proc Natl Acad Sci USA*, 72(2):437-441.
- Lieber, C.S. (2003). Relationships between nutrition, alcohol use, and liver disease. *Alcohol Res Health*, 27(3):220-231.
- Lundvall O, Weinfeld A, Lundin P., (1969). Iron stores in alcohol abusers. I. Liver iron. *Acta Med Scand*. Apr;185(4):259-69.
- Mathurin, P., Duchatelle, V., Ramond, M.J. e.a. (1996). Survival and prognostic factors in patients with severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. *Gastroenterology*, 110(6):1847-1853.
- Mathurin, P., Mendenhall, C.L., Carithers, R.L., Jr. e.a. (2002). Corticosteroids improve short- term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH. *J Hepatol*, 36(4):480-487.
- McCullough, A.J., O'Connor, J.F. (1998). Alcoholic liver disease: proposed recommendations for the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol*, 93(11):2022-2036.
- Meier, M., Woywodt, A., Hoepfer, M.M., Schneider, A., Manns, M.P., Strassburg, C.P. (2005). Acute liver failure: a message

found under the skin. *Postgrad Med J*, 81(954):269-270.

Mendenhall, C.L., Moritz, T.E., Roselle, G.A. e.a. (1993). A study of oral nutritional support with oxandrolone in malnourished patients with alcoholic hepatitis: results of a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Hepatology*, 17(4):564-576.

Nanji, A.A., Zakim, D. Alcoholic liver disease. In: Zakim, D., Boyer, T.D., editors. *Hepatology, a textbook of Liver Disease*. 891-962. 1996. Philadelphia: W.B.Saunders.

O'Keefe, C., McCormick, P.A. (2002). Severe acute alcoholic hepatitis: an audit of medical treatment. *Ir Med J*, 95(4):108-9, 111.

Pares, A., Caballeria, J., Bruguera, M., Torres, M., Rodes, J. (1986). Histological course of alcoholic hepatitis. Influence of abstinence, sex and extent of hepatic damage. *J Hepatol*, 2(1):33-42.

Parrish, K.M., Dufour, M.C., Stinson, F.S., Harford, T.C. (1993). Average daily alcohol consumption during adult life among decedents with and without cirrhosis: the 1986 National Mortality Followback Survey. *J Stud Alcohol*, 54(4):450-456.

Pessione, F., Degos, F., Marcellin, P. e.a. (1998). Effect of alcohol consumption on serum hepatitis C virus RNA and histological lesions in chronic hepatitis C. *Hepatology*, 27(6):1717-1722.

Poynard, T., Mathurin, P., Lai, C.L. e.a. (2003). A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. *J Hepatol*, 38(3):257-265.

Rambaldi, A., Gluud, C. (2005). Colchicine for alcoholic and non-alcoholic liver fibrosis and cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev*, (2):CD002148.

Rambaldi, A., Gluud, C. (2002). Propylthiouracil for alcoholic liver disease. *Cochrane Database Syst Rev*, (2):CD002800.

Rambaldi, A., Jacobs, B.P., Iaquinto, G., Gluud, C. (2005). Milk thistle for alcoholic and/or hepatitis B or C virus liver diseases. *Cochrane Database Syst Rev*, (2):CD003620.

Ramond, M.J., Poynard, T., Rueff, B. e.a. (1992). A randomized trial of prednisolone in patients with severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*, 326(8):507-512.

Reed, T., Page, W.F., Viken, R.J., Christian, J.C. (1996). Genetic predisposition to organ-specific endpoints of alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*, 20(9):1528-1533.

Roberts, S.E., Goldacre, M.J., Yeates, D. (2005). Trends in mortality after hospital admission for liver cirrhosis in an English population from 1968 to 1999. *Gut*, 54(11):1615-1621.

Romero-Gomez, M., Grande, L., Nogales, M.C., Fernandez, M., Chavez, M., Castro, M. (2001). Intrahepatic hepatitis C virus replication is increased in patients with regular alcohol consumption. *Dig Liver Dis*, 33(8):698-702.

Sawyer, A.M., McCormick, P.A., Tennyson, G.S. e.a. (1993). A comparison of transjugular and plugged-percutaneous liver biopsy in patients with impaired coagulation. *J Hepatol*, 17(1):81-85.

Scotet, V., Merour, M.C., Mercier, A.Y. e.a. (2003). Hereditary hemochromatosis: effect of excessive alcohol consumption on disease expression in patients homozygous for the C282Y mutation. *Am J Epidemiol*, 158(2):129-134.

Siegmund, S.V., Dooley, S., Brenner, D.A. (2005). Molecular mechanisms of alcohol-induced hepatic fibrosis. *Dig Dis*, 23(3-4):264-274.

Srikureja, W., Kyulo, N.L., Runyon, B.A., Hu, K.Q. (2005). MELD score is a better prognostic model than Child-Turcotte-Pugh score or Discriminant Function score in patients with alcoholic hepatitis. *J Hepatol*, 42(5):700-706.

Teli, M.R., Day, C.P., Burt, A.D., Bennett, M.K., James, O.F. (1995). Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. *Lancet*, 346(8981):987-990.

Iverdal, A., Skurtveit, S. (2003). Coffee intake and mortality from liver cirrhosis. *Ann Epidemiol*, 13(6):419-423.

Van Ness, M.M., Diehl, A.M. (1989). Is liver biopsy useful in the evaluation of patients with chronically elevated liver enzymes? *Ann Intern Med*, 111(6):473-478.

Wheeler, M.D. (2003). Endotoxin and Kupffer cell activation in alcoholic liver disease. *Alcohol Res Health*, 27(4):300-306.

Wiley, T.E., McCarthy, M., Breidi, L., McCarthy, M., Layden, T.J. (1998). Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection. *Hepatology*, 28(3):805-809.

Virale hepatitis

Uitgangsvraag

Alcohol en virale hepatitis

- Leidt alcoholmisbruik bij patiënten met virale hepatitis sneller tot levercirrose dan het geval zou zijn bij virale hepatitis zonder alcoholmisbruik?
- Is er een 'veilige' hoeveelheid alcohol die patiënten met chronische virale hepatitis zouden kunnen gebruiken?
- Leidt staken van alcoholgebruik bij patiënten met chronische virale hepatitis tot een minder progressief beloop van de leverziekte?
- Heeft overmatig of excessief alcoholgebruik een negatief effect op antivirale therapie?

Aanbeveling

Patiënten met chronische hepatitis B en C dient alcoholgebruik te worden ontraden.

Overmatig of excessief alcoholgebruik vormt geen contra-indicatie tegen antivirale therapie.

Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

Leidt alcoholmisbruik bij patiënten met virale hepatitis sneller tot levercirrose dan het geval zou zijn bij virale hepatitis zonder alcoholmisbruik?

Niveau 1	Patiënten met chronische virale hepatitis (B of C), die meer dan 30 gram alcohol/dag gebruiken, hebben een hoger risico op levercirrose dan geheelonthouders. <i>A1 Hutchinson e.a., 2005; B Corrao & Arico, 1998; B Corrao e.a., 1998.</i>
-----------------	--

Is er een 'veilige' hoeveelheid alcohol die patiënten met chronische virale hepatitis zouden kunnen gebruiken?

Niveau 3	Er zijn indirecte gegevens die erop wijzen dat bij hepatitis C het relatieve risico op levercirrose bij gebruik van minder dan 10 gram/alcohol per dag niet is verhoogd. Bij gebruik van meer dan 70 gram alcohol/dag neemt het risico op levercirrose bij HCV-geïnfecteerde patiënten sterk toe. <i>B Pessione e.a., 1998; B Corrao & Arico, 1998</i>
-----------------	---

Leidt staken van alcoholgebruik bij patiënten met chronische virale hepatitis tot een minder progressief beloop van de leverziekte?

Niveau 3	Er zijn indirecte gegevens die erop wijzen dat het relatieve risico op levercirrose bij patiënten met chronische hepatitis C en overmatig alcoholgebruik na staken van het alcoholmisbruik afneemt. <i>B Pessione e.a., 1998; B Corrao & Arico, 1998.</i>
-----------------	--

Heeft overmatig of excessief alcoholgebruik een negatief effect op antivirale therapie?

Niveau 2	Bij de behandeling van hepatitis C is het effect van antivirale therapie bij niet-drinkers en bij overmatige drinkers gelijk. <i>A2 Anand, 2005</i>
-----------------	--

Samenvatting literatuur

Chronisch alcoholmisbruik en virale hepatitis zijn de belangrijkste veroorzakers van levercirrose. De vraag is of chronisch alcoholgebruik de progressie van leverziekte bij patiënten met chronisch virale hepatitis stimuleert en zo ja hoeveel alcohol patiënten met chronisch virale hepatitis zouden kunnen drinken zonder dat hun leverziekte daardoor wordt beïnvloed. Bij geneesmiddelenonderzoek worden patiënten met overmatig of excessief alcoholgebruik meestal uitgesloten. De vraag doet zich voor of alcoholgebruik een negatief effect heeft op antivirale therapie.

Leidt alcoholmisbruik bij patiënten met virale hepatitis sneller tot levercirrose dan het geval zou zijn bij virale hepatitis zonder alcoholmisbruik?

Bij een casecontrolstudie in twee centra in het midden en noorden van Italië werd het gemiddelde dagelijkse alcoholgebruik via een mondeling interview vastgesteld. De reproduceerbaarheid van deze methode werd via familie-interviews gevalideerd. Hierbij waren 285 cases en 417 controles betrokken. Bij HCV-positieve patiënten was het risico op het krijgen van levercirrose bij het gebruik van alcohol tot een hoeveelheid van 50 gram per dag niet hoger dan bij hepatitis C-geïnfecteerde patiënten die geen alcohol gebruikten. Bij een gebruik van meer dan 50 gram per dag nam het relatieve risico over het traject 75 gram, 100 gram, 125 gram, 150 gram en > 175 gram per dag lineair toe tot een ongeveer tienmaal verhoogd relatief risico bij gebruik van > 175 alcohol/dag (Corrao, 1998).

In een studie in twee Noord-Italiaanse ziekenhuizen werd bij 349 patiënten met een chronische hepatitis C door middel van een interview het alcoholgebruik onderzocht. In een multivariate analyse werd een duidelijke relatie gevonden tussen alcoholgebruik en leverfibrose met alcohol als extra risicofactor bovenop de reeds bestaande verhoogde kans op leverfibrose ten gevolge van de hepatitis C (OR 3,7, CI 1,5-8,9, P=0,003) (Fabris, 2004).

In een retrospectief onderzoek werden 176 patiënten met chronische hepatitis C in twee groepen onderverdeeld: 86 patiënten zonder en negentig patiënten met overmatig alcoholgebruik (> 40 g/dag bij vrouwen en > 60 g/dag bij mannen). De expositieduur aan het hepatitis C-virus werd in beide groepen geschat op 21 ± 2 jaar. Bij 22% en 53% van de patiënten zonder en met overmatig alcoholgebruik was er histologisch sprake van levercirrose. Dit verschil was in de χ^2 -test significant ($<0,05$) (Wiley, 1998).

Uit een meta-analyse van twintig publicaties uit de jaren 1995-2004, waarbij meer dan 15.000 met hepatitis C-virus besmette patiënten betrokken waren, bleek dat patiënten met een alcoholgebruik van 30-80 gram per

dag, in vergelijking met niet-drinkers, een significant verhoogd risico op levercirrose hadden (relatief risico 2,33, 95% CI 1,67-3,26) (Hutchinson, 2005).

Wat hepatitis B betreft is er bij een dagelijks gebruik van 0 gram alcohol/dag, <50 gram alcohol/dag, < 100 gram alcohol/dag en > 100 gram alcohol/dag sprake van een relatief risico voor het krijgen van levercirrose (ten opzichte van een hepatitis B negatieve controle groep) van 8,0 (CI 2,5- 26,2), 30,4 (11,2-82,2), 34,9 (11,4-106,6) 123,4 (38,5-395,4). Deze gegevens komen uit een meta-analyse van drie casecontrolstudies in drie Italiaanse regio's. Het betreft 462 cases versus 651 ziekenhuis controles. In dezelfde publicatie laten de auteurs zien dat het risico op levercirrose bij hepatitis C toeneemt bij gebruik van meer dan 50 gram per dag (Corrao 1998).

Is er een 'veilige' hoeveelheid alcohol die patiënten met chronische virale hepatitis zouden kunnen gebruiken?

In de studie van Pessione e.a. werd een lineair verband gevonden tussen huidig alcoholgebruik en de HCV RNA titer. Bij gebruik van 1-69 gram/week was er nog geen sprake van een verhoogde titer terwijl bij gebruik van 70-139 gram/week de HCV RNA titer ongeveer 2-2,5 keer verhoogd was ten opzichte van patiënten die geen alcohol gebruikten. Met behulp van multiële regressie-analyse werd een statistisch significant verband vastgesteld tussen actief alcoholgebruik en serum HCV RNA spiegels (r 0,26, $P < 0,0001$ univariate analyse; $P < 0,001$, multivariate analyse) (Pessione, 1998). Gezien de bekende correlatie tussen de serum HCV titer en het relatieve risico op levercirrose mag men concluderen dat bij maximaal 10 gram alcohol per dag het relatieve risico op levercirrose waarschijnlijk niet verhoogd zal zijn.

In een studie van Corrao en Arico (Corrao & Arico, 1998) moest het risico op levercirrose door HCV en alcohol bij gebruik van minder dan 50 gram alcohol/dag bij elkaar worden opgeteld, bij gebruik van meer dan 125 gram per dag moesten de respectievelijke risico's met elkaar worden vermenigvuldigd.

Leidt staken van alcoholgebruik bij patiënten met chronische virale hepatitis tot een minder progressief beloop van de leverziekte?

Een direct antwoord op deze vraag werd in de literatuur niet gevonden. Uit het verband tussen de HCV RNA spiegel en huidig alcoholgebruik (zie boven) zou men de conclusie kunnen trekken dat vermindering van alcoholgebruik tot een verlaging van de HCV RNA spiegel leidt en dus tot een vermindering van het risico op levercirrose.

Heeft overmatig of excessief alcoholgebruik een negatief effect op antivirale therapie?

Een kleine Spaanse studie (vijftig patiënten) laat zien dat er een lineaire correlatie tussen dagelijks alcoholgebruik en de HCV RNA spiegel zou bestaan. De HCV RNA spiegel nam significant toe bij consumptie van meer dan 60 gram alcohol per dag (Romero-Gomez, 2001). Een grote meta-analyse spreekt dit verband tussen alcohol en virusspiegel echter tegen (Anand, 2005). Dit laatste is in overeenstemming met het feit dat het effect van antivirale therapie bij hepatitis C-patiënten die overmatig of excessief drinken niet verschilt van het effect bij patiënten die niet drinken.

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2025

Beoordeeld op geldigheid : 01-01-2009

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Anand, B.S., Thornby, J. (2005). Alcohol has no effect on hepatitis C virus replication: a meta- analysis. *Gut*, 54 10):1468-1472.
- Becker, U., Deis, A., Sorensen, T.I. e.a. (1996). Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study. *Hepatology*, 23(5):1025-1029.
- Bell, H., Jahnsen, J., Kittang, E., Raknerud, N., Sandvik, L. (2004). Long-term prognosis of patients with alcoholic liver cirrhosis: a 15-year follow-up study of 100 Norwegian patients admitted to one unit. *Scand J Gastroenterol*, 39(9):858-863.
- Bellentani, S., Saccoccio, G., Costa, G. e.a. (1997). Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. The Dionysos Study Group. *Gut*, 41(6):845-850.
- Bernard, B., Lebrech, D., Mathurin, P., Opolon, P., Poynard, T. (1997). Beta-adrenergic antagonists in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *Hepatology*, 25(1):63-70.
- Bernard, B., Lebrech, D., Mathurin, P., Opolon, P., Poynard, T. (1997). Propranolol and sclerotherapy in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *J Hepatol*, 26(2):312-324.
- Bradley, K.A., Bush, K.R., Davis, T.M. e.a. (2001). Binge drinking among female Veterans Affairs patients: prevalence and associated risks. *Psychol Addict Behav*, 15(4):297-305.
- Corrao, G., Arico, S., Zambon, A., Torchio P. (1997). Female sex and the risk of liver cirrhosis. Collaborative Groups for the Study of Liver Diseases in Italy. *Scand J Gastroenterol*, 32(11):1174- 1180.
- Corrao, G., Arico, S. (1998). Independent and combined action of hepatitis C virus infection and alcohol consumption on the risk of symptomatic liver cirrhosis. *Hepatology*, 27(4):914-919.
- Corrao, G., Bagnardi, V., Zambon, A., Arico, S. (1999). Exploring the dose-response relationship between alcohol consumption and the risk of several alcohol-related conditions: a meta-analysis. *Addiction*, 94(10):1551-1573.
- Corrao, G., Bagnardi, V., Zambon, A., Torchio, P. (1998). Meta-analysis of alcohol intake in relation to risk of liver cirrhosis. *Alcohol Alcohol*, 33(4):381-392.
- Corrao, G., Ferrari, P.A., Galatola, G. (1995). Exploring the role of diet in modifying the effect of known disease determinants: application to risk factors of liver cirrhosis. *Am J Epidemiol*, 142(11):1136-1146.
- Corrao, G., Lepore, A.R., Torchio P e.a.. (1994). The effect of drinking coffee and smoking cigarettes on the risk of cirrhosis associated with alcohol consumption. A case-control study. Provincial Group for the Study of Chronic Liver Disease. *Eur J Epidemiol*, 10(6):657-664.
- Corrao, G., Torchio, P., Zambon, A., D'Amicis, A., Lepore, A.R. (1998). Alcohol consumption and micronutrient intake as risk factors for liver cirrhosis: a case-control study. The Provincial Group for the study of Chronic Liver Disease. *Ann Epidemiol*, 8(3):154-159.
- Corrao, G., Torchio, P., Zambon, A., Ferrari, P., Arico, S., (1998). Exploring the combined action of lifetime alcohol intake and chronic hepatotropic virus infections on the risk of symptomatic liver cirrhosis. Collaborative Groups for the Study of Liver Diseases in Italy. *Eur J Epidemiol*, 14(5):447- 456.
- Corrao, G., Zambon, A., Bagnardi, V., Arico, S., Loguercio, C., D'Amicis, A. (2004). Nutrient intakes, nutritional patterns and the risk of liver cirrhosis: an explorative case-control study. *Eur J Epidemiol*, 19(9):861-869.
- Corrao, G., Zambon, A., Torchio, P., Arico, S. (1998). Attributable risk for symptomatic liver cirrhosis in Italy. Collaborative Groups for the Study of Liver Diseases in Italy. *J Hepatol*, 28(4):608-614.
- Day, C.P., Bashir, R., James O.F. e.a.. (1991). Investigation of the role of polymorphisms at the alcohol and aldehyde dehydrogenase loci in genetic predisposition to alcohol-related end-organ damage. *Hepatology*, 14(5):798-801.
- Dunn, W., Jamil, L.H., Brown, L.S. e.a. (2005). MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology*, 41(2):353-358.
- Fabris P, Floreani A, Carlotto A, Giordani MT, Baldo V, Stecca C, Marchioro L, Tramarin A, Bertin T, Negro F, de Lalla F. (2004). Alcohol is an important co-factor for both steatosis and fibrosis in Northern Italian patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*. Oct;41(4):644-51
- Fletcher, L.M., Dixon, J.L., Purdie, D.M., Powell, L.W., Crawford, D.H. (2002). Excess alcohol greatly increases the prevalence of cirrhosis in hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology*, 122(2):281-289.

- Grove, J., Brown, A.S., Daly, A.K., Bassendine, M.F., James, O.F., Day, C.P. (1998). The Rsa polymorphism of CYP2E1 and susceptibility to alcoholic liver disease in Caucasians: effect on age of presentation and dependence on alcohol dehydrogenase genotype. *Pharmacogenetics*, 8(4):335-342.
- Grove, J., Daly, A.K., Bassendine, M.F., Day, C.P. (1997). Association of a tumor necrosis factor promoter polymorphism with susceptibility to alcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 26(1):143-146.
- Grove, J., Daly, A.K., Bassendine, M.F., Gilvarry, E., Day, C.P. (2000). Interleukin 10 promoter region polymorphisms and susceptibility to advanced alcoholic liver disease. *Gut*, 46(4):540-545.
- Hayes, P.C., Davis, J.M., Lewis, J.A., Bouchier, I.A. (1990). Meta-analysis of value of propranolol in prevention of variceal haemorrhage. *Lancet*, 336(8708):153-156.
- Hutchinson, S.J., Bird, S.M., Goldberg, D.J. (2005). Influence of alcohol on the progression of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 3(11):1150-1159.
- Imperiale, T.F., McCullough, A.J. (1990). Do corticosteroids reduce mortality from alcoholic hepatitis? A meta-analysis of the randomized trials. *Ann Intern Med*, 113(4):299-307.
- Ioannou, G.N., Dominitz, J.A., Weiss, N.S., Heagerty, P.J., Kowdley, K.V. (2004). The effect of alcohol consumption on the prevalence of iron overload, iron deficiency, and iron deficiency anemia. *Gastroenterology*, 126(5):1293-1301.
- Jakobovits, A.W., Morgan, M.Y., Sherlock, S. (1979). Hepatic siderosis in alcoholics. *Dig Dis Sci*, 24(4):305-310.
- Kamper-Jorgensen, M., Gronbaek, M., Tolstrup, J., Becker, U. (2004). Alcohol and cirrhosis: dose- response or threshold effect? *J Hepatol*, 41(1):25-30.
- Kerr, W.C., Fillmore, K.M., Marvy, P. (2000). Beverage-specific alcohol consumption and cirrhosis mortality in a group of English-speaking beer-drinking countries. *Addiction*, 95(3):339-346.
- Klatsky, A.L., Morton, C., Udaltsova, N., Friedman, G.D. (2006). Coffee, cirrhosis, and transaminase enzymes. *Arch Intern Med*, 166(11):1190-1195.
- Kulkarni, K., Tran, T., Medrano, M., Yoffe, B., Goodgame, R. (2004). The role of the discriminant factor in the assessment and treatment of alcoholic hepatitis. *J Clin Gastroenterol*, 38(5):453-459.
- Leandro, G., Mangia, A., Hui, J. e.a. (2006). Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology*, 130(6):1636-1642.
- Lefkowitz, J.H. (2005). Morphology of alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis*, 9(1):37-53.
- Leon, D.A., McCambridge, J. (2006). Liver cirrhosis mortality rates in Britain from 1950 to 2002: an analysis of routine data. *Lancet*, 367(9504):52-56.
- Lieber, C.S., DeCarli, L., Rubin, E. (1975). Sequential production of fatty liver, hepatitis, and cirrhosis in sub-human primates fed ethanol with adequate diets. *Proc Natl Acad Sci USA*, 72(2):437-441.
- Lieber, C.S. (2003). Relationships between nutrition, alcohol use, and liver disease. *Alcohol Res Health*, 27(3):220-231.
- Lundvall O, Weinfeld A, Lundin P., (1969). Iron stores in alcohol abusers. I. Liver iron. *Acta Med Scand*. Apr;185(4):259-69.
- Mathurin, P., Duchatelle, V., Ramond, M.J. e.a. (1996). Survival and prognostic factors in patients with severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. *Gastroenterology*, 110(6):1847-1853.
- Mathurin, P., Mendenhall, C.L., Carithers, R.L., Jr. e.a. (2002). Corticosteroids improve short- term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH. *J Hepatol*, 36(4):480-487.
- McCullough, A.J., O'Connor, J.F. (1998). Alcoholic liver disease: proposed recommendations for the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol*, 93(11):2022-2036.
- Meier, M., Woywodt, A., Hoepfer, M.M., Schneider, A., Manns, M.P., Strassburg, C.P. (2005). Acute liver failure: a message found under the skin. *Postgrad Med J*, 81(954):269-270.
- Mendenhall, C.L., Moritz, T.E., Roselle, G.A. e.a. (1993). A study of oral nutritional support with oxandrolone in malnourished patients with alcoholic hepatitis: results of a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Hepatology*, 17(4):564-576.
- Nanji, A.A., Zakim, D. Alcoholic liver disease. In: Zakim, D., Boyer, T.D., editors. *Hepatology, a textbook of Liver Disease*. 891-962. 1996. Philadelphia: W.B.Saunders.
- O'Keefe, C., McCormick, P.A. (2002). Severe acute alcoholic hepatitis: an audit of medical treatment. *Ir Med J*, 95(4):108-9, 111.
- Pares, A., Caballeria, J., Bruguera, M., Torres, M., Rodes, J. (1986). Histological course of alcoholic hepatitis. Influence of abstinence, sex and extent of hepatic damage. *J Hepatol*, 2(1):33-42.

- Parrish, K.M., Dufour, M.C., Stinson, F.S., Harford, T.C. (1993). Average daily alcohol consumption during adult life among decedents with and without cirrhosis: the 1986 National Mortality Followback Survey. *J Stud Alcohol*, 54(4):450-456.
- Pessione, F., Degos, F., Marcellin, P. e.a. (1998). Effect of alcohol consumption on serum hepatitis C virus RNA and histological lesions in chronic hepatitis C. *Hepatology*, 27(6):1717-1722.
- Poynard, T., Mathurin, P., Lai, C.L. e.a. (2003). A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. *J Hepatol*, 38(3):257-265.
- Rambaldi, A., Gluud, C. (2005). Colchicine for alcoholic and non-alcoholic liver fibrosis and cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev*, (2):CD002148.
- Rambaldi, A., Gluud, C. (2002). Propylthiouracil for alcoholic liver disease. *Cochrane Database Syst Rev*, (2):CD002800.
- Rambaldi, A., Jacobs, B.P., Iaquinto, G., Gluud, C. (2005). Milk thistle for alcoholic and/or hepatitis B or C virus liver diseases. *Cochrane Database Syst Rev*, (2):CD003620.
- Ramond, M.J., Poynard, T., Rueff, B. e.a. (1992). A randomized trial of prednisolone in patients with severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*, 20;326(8):507-512.
- Reed, T., Page, W.F., Viken, R.J., Christian, J.C. (1996). Genetic predisposition to organ-specific endpoints of alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*, 20(9):1528-1533.
- Roberts, S.E., Goldacre, M.J., Yeates, D. (2005). Trends in mortality after hospital admission for liver cirrhosis in an English population from 1968 to 1999. *Gut*, 54(11):1615-1621.
- Romero-Gomez, M., Grande, L., Nogales, M.C., Fernandez, M., Chavez, M., Castro, M. (2001). Intrahepatic hepatitis C virus replication is increased in patients with regular alcohol consumption. *Dig Liver Dis*, 33(8):698-702.
- Sawyer, A.M., McCormick, P.A., Tennyson, G.S. e.a. (1993). A comparison of transjugular and plugged-percutaneous liver biopsy in patients with impaired coagulation. *J Hepatol*, 17(1):81-85.
- Scotet, V., Merour, M.C., Mercier, A.Y. e.a. (2003). Hereditary hemochromatosis: effect of excessive alcohol consumption on disease expression in patients homozygous for the C282Y mutation. *Am J Epidemiol*, 158(2):129-134.
- Siegmund, S.V., Dooley, S., Brenner, D.A. (2005). Molecular mechanisms of alcohol-induced hepatic fibrosis. *Dig Dis*, 23(3-4):264-274.
- Srikureja, W., Kyulo, N.L., Runyon, B.A., Hu, K.Q. (2005). MELD score is a better prognostic model than Child-Turcotte-Pugh score or Discriminant Function score in patients with alcoholic hepatitis. *J Hepatol*, 42(5):700-706.
- Teli, M.R., Day, C.P., Burt, A.D., Bennett, M.K., James, O.F. (1995). Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. *Lancet*, 346(8981):987-990.
- Iverdal, A., Skurtveit, S. (2003). Coffee intake and mortality from liver cirrhosis. *Ann Epidemiol*, 13(6):419-423.
- Van Ness, M.M., Diehl, A.M. (1989). Is liver biopsy useful in the evaluation of patients with chronically elevated liver enzymes? *Ann Intern Med*, 111(6):473-478.
- Wheeler, M.D. (2003). Endotoxin and Kupffer cell activation in alcoholic liver disease. *Alcohol Res Health*, 27(4):300-306.
- Wiley, T.E., McCarthy, M., Breidi, L., McCarthy, M., Layden, T.J. (1998). Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection. *Hepatology*, 28(3):805-809.

Pancreatitis

Het onderwerp "Pancreatitis" wordt uitgewerkt in verschillende modules. Specifieke aanbevelingen en onderbouwing kunt u vinden in deze (sub)modules.

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2025

Beoordeeld op geldigheid : 01-01-2009

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Banks, P.A. (2003). Epidemiology, natural history, and predictors of disease outcome in acute and chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc*, 56(6 Suppl):S226-30.
- Blomgren, K.B., Sundstrom, A., Steineck, G., Genell, S., Sjostedt, S., Wiholm, B.E. (2002). A Swedish case-control network for studies of drug-induced morbidity-acute pancreatitis. *Eur J Clin Pharmacol*, 58(4):275-283.
- Bode, J.C., Bode, C. (2000). Alcohol, the gastrointestinal tract and pancreas. *Ther Umsch*, 57(4):212-219.
- Corrao, G., Bagnardi, V., Zambon, A., La, V.C. (2004). A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. *Prev Med*, 38(5):613-619.
- Diculescu, M., Ciocarlan, M., Ciocarlan, M., Stanescu, D., Ciprut, T., Marinescu, T. (2005). Predictive factors for pseudocysts and peripancreatic collections in acute pancreatitis. *Rom J Gastroenterol*, 14(2):129-134.
- Dufour, M.C., Adamson, M.D. (2003). The epidemiology of alcohol-induced pancreatitis. *Pancreas*, 27(4):286-290.
- Gislason, H., Horn, A., Hoem, D., Ondren-Sandberg, A., Imsland, A.K., Soreide, O. e.a. (2004). Acute pancreatitis in Bergen, Norway. A study on incidence, etiology and severity. *Scand J Surg*, 93(1):29-33.
- Gullo, L., Migliori, M., Pezzilli, R., Olah, A., Farkas, G., Levy, P. e.a. (2002). An update on recurrent acute pancreatitis: data from five European countries. *Am J Gastroenterol*, 97(8):1959-1962.
- Halonen, K.I., Leppaniemi, A.K., Puolakkainen, P.A., Lundin, J.E., Kempainen, E.A., Hietaranta, A.J., Haapiainen, R.K. (2000). Severe acute pancreatitis: prognostic factors in 270 consecutive patients. *Pancreas*, 21(3):266-71.
- Hanck, C., Singer, M.V. (1997). Does acute alcoholic pancreatitis exist without preexisting chronic pancreatitis? *Scand J Gastroenterol*, 32(7):625-626.
- Lankisch, P.G., Lohr-Happe, A., Otto, J., Creutzfeldt, W. (1993). Natural course in chronic pancreatitis. Pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and prognosis of the disease. *Digestion*, 54(3):148-55.
- Lankisch, P.G., Lowenfels, A.B., Maisonneuve, P. (2002). What is the risk of alcoholic pancreatitis in heavy drinkers? *Pancreas*, 25(4):411-2.
- Lin, Y., Tamakoshi, A., Hayakawa, T., Ogawa, M., Ohno, Y. (2001). Associations of alcohol drinking and nutrient intake with chronic pancreatitis: findings from a case-control study in Japan. *Am J Gastroenterol*, 96(9):2622-2627.
- Lin, Y., Tamakoshi, A., Matsuno, S., e.a. (2000). Nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan. *J Gastroenterol*, 35:136-141.
- Otsuki, M. (2003). Chronic pancreatitis in Japan: epidemiology, prognosis, diagnostic criteria, and future problems. *J Gastroenterol*, 38: 315-326.
- Sekimoto, M., Takada, T., Kwarada, Y., Hirata, K., Mayumi, T., Yoshida, M. e.a. (2006). JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, natural history, and outcome predictors in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 13(1):10-24.
- Talamini, G., Bassi, C., Falconi, M., Sartori, N., Salvia, R., Rigo, L., e.a. (1999). Alcohol and smoking as risk factors in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Dig Dis Sci*, Jul;44(7):1303-11.
- Toh, S.K., Phillips, S., Johnson, C.D. (2000). A prospective audit against national standards of the presentation and management of acute pancreatitis in the South of England. *Gut*, 46(2):239-243.

Acute pancreatitis bij stoornissen in het gebruik van alcohol

Aanbeveling

Patiënten met (chronische) pancreatitis moet worden geadviseerd hun alcoholgebruik te staken.

Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

Onderbouwing

Achtergrond

Acute pancreatitis wordt gedefinieerd als een acuut ontstekingsproces in de pancreas, waarbij wisselend andere regionale weefsels en/of andere orgaansystemen betrokken zijn. (Dufour, 2003) De incidentie varieert per onderzochte populatie maar ligt in Nederland rond de vijf tot tien per 100.000 inwoners. Er zijn twee vormen van acute pancreatitis.

1. Acute interstitiële pancreatitis is bij 80% van de patiënten een zelflimiterende ziekte. De morbiditeit is beperkt en de sterfte is minder dan 3%. De interstitiële oedemateuze ontsteking kan gepaard gaan met intra- en peripancreatische vloeistofcollecties en beginnende vetweefselnecrose, soms met verzeping en deposities van kalk (Banks, 2002).
2. Acute necrotiserende pancreatitis komt bij 20% van de patiënten met acute pancreatitis voor. Hierbij is er naast een interstitiële ontsteking necrose van het pancreasparenchym en het omliggende vetweefsel. De aandoening kan matig-ernstig verlopen, maar gaat doorgaans gepaard met ernstige lokale en systemische complicaties, zoals abcesvorming en multi-orgaanfalen. De sterfte ligt tussen de 12 en 40% en wordt uiteindelijk bepaald door het falen van één of meer orgaansystemen (in hoofdzaak het cardiovasculaire systeem), die vaak secundair optreden aan een infectie van de necrotische pancreas (Banks, 2002).

Conclusies / Summary of Findings

Niveau 2	Bij een alcoholinname meer dan 60 gram per dag is er sprake van een verhoogd risico (Odds-ratio's: 2,2-4,4) op beide vormen van acute pancreatitis. Bij minder dan 60 gram per dag is het risico niet verhoogd. <i>B Sekimoto, 2006; Blomgren, 2002</i>
Niveau 3	Er is onvoldoende bewijs om te concluderen dat het klinisch beloop van een acute pancreatitis veroorzaakt door alcohol wezenlijk anders is dan dat van een niet-alcohol geïnduceerde acute pancreatitis. Mogelijk recidiveert de pancreatitis wel vaker bij voortgaand alcoholgebruik. <i>B Gullo, 2002</i> <i>C Diculescu, 2005; Halonen, 2000; Sekimoto, 2006</i>

Samenvatting literatuur

Alcohol als oorzaak

Het is vaak onduidelijk hoe bij een eerste pancreatitis onderscheid gemaakt kan worden tussen een eenmalige aanval van acute pancreatitis of de eerste aanval in een reeks van vele die de opmaat vormen van een chronische pancreatitis. Het lijkt erop dat bij het overgrote deel van de alcoholici die zich met een eerste pancreatitis aanval presenteren chronische pancreatitis het substraat is (Hanck, 1997).

De belangrijkste oorzaken van acute pancreatitis zijn galstenen en alcoholgebruik. Voor alcoholgebruik worden zeer wisselende frequenties opgegeven. De spreiding van deze frequenties wordt vooral veroorzaakt door de afkomst van de onderzochte populatie. (Gislason, 2004). In de Griekse populatie wordt bijvoorbeeld slechts 6% van de gevallen van acute pancreatitis toegeschreven aan alcoholgebruik terwijl dat in de Hongaarse populatie 61% is (Sekimoto 2006).

Alcohol als risicofactor

In een groot patiëntcontrole-onderzoek in een populatie van 1,4 miljoen Zweden werden gedurende 41 maanden 462 patiënten opgenomen in verband met een acute pancreatitis. (Blomgren, 2002). Een consumptie van meer dan 60 gram per dag (420 gram per week) ging gepaard met een verhoogd risico op een acute pancreatitis (odds ratio 4,1, 95% betrouwbaarheidsinterval 2,2-7,5). Bij minder dan 60 gram per dag alcoholgebruik verdween het verband. In een Japans patiëntcontrole-onderzoek bleek dat een inname van meer dan 100 gram alcohol binnen 24 uur voor het optreden van de klachten, het risico voor ontstaan van acute pancreatitis verhoogt (odds ratio: 4,4, 95% betrouwbaarheidsinterval 1,3-15,5). (Sekimoto, 2006) Hoewel alcohol het risico op een pancreatitis wel verhoogt is de absolute kans hierop bij chronisch alcoholgebruik (>60 g/dag) beperkt en wordt geschat dat slechts 2-3% van deze personen binnen een periode van twintig tot dertig jaar pancreatitis zal ontwikkelen (Lankisch, 2002). Hoewel absoluut gezien meer mannen dan vrouwen een alcoholische pancreatitis ontwikkelen is de incidentie bij >60 gram per dag alcoholgebruik gelijk (91,5 en 81,9/100.000 per jaar).

Alcohol en invloed op beloop

In een retrospectief onderzoek bij 62 patiënten gezien in een enkel instituut bleek dat de 36 patiënten met een alcoholische pancreatitis vaker pseudocysten ontwikkelden tijdens het klinisch beloop dan patiënten met een niet met alcohol geassocieerde acute pancreatitis (Diculescu, 2005). In een ander onderzoek bleek dat de mortaliteit bij alcoholisch geïnduceerde acute pancreatitis lager is dan die veroorzaakt wordt door galstenen (6,9 vs. 30%, $P < 0,002$) (Gullo, 2002), maar dit werd niet bevestigd in andere onderzoeken (Halonen, 2000). Het is wel zo dat alcoholisch geïnduceerde pancreatitis vaker (51%) recidiveert dan pancreatitis van andere origine (Sekimoto, 2006).

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2025

Beoordeeld op geldigheid: 01-01-2009

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Banks, P.A. (2003). Epidemiology, natural history, and predictors of disease outcome in acute and chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc*, 56(6 Suppl):S226-30.
- Blomgren, K.B., Sundstrom, A., Steineck, G., Genell, S., Sjostedt, S., Wiholm, B.E. (2002). A Swedish case-control network for studies of drug-induced morbidity-acute pancreatitis. *Eur J Clin Pharmacol*, 58(4):275-283.
- Bode, J.C., Bode, C. (2000). Alcohol, the gastrointestinal tract and pancreas. *Ther Umsch*, 57(4):212-219.
- Corrao, G., Bagnardi, V., Zambon, A., La, V.C. (2004). A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. *Prev Med*, 38(5):613-619.
- Diculescu, M., Ciocarlan, M., Ciocarlan, M., Stanescu, D., Ciprut, T., Marinescu, T. (2005). Predictive factors for pseudocysts and peripancreatic collections in acute pancreatitis. *Rom J Gastroenterol*, 14(2):129-134.
- Dufour, M.C., Adamson, M.D. (2003). The epidemiology of alcohol-induced pancreatitis. *Pancreas*, 27(4):286-290.
- Gislason, H., Horn, A., Hoem, D., Ondren-Sandberg, A., Imsland, A.K., Soreide, O. e.a. (2004). Acute pancreatitis in Bergen, Norway. A study on incidence, etiology and severity. *Scand J Surg*, 93(1):29-33.
- Gullo, L., Migliori, M., Pezzilli, R., Olah, A., Farkas, G., Levy, P. e.a. (2002). An update on recurrent acute pancreatitis: data from five European countries. *Am J Gastroenterol*, 97(8):1959-1962.
- Halonen, K.I., Leppaniemi, A.K., Puolakkainen, P.A., Lundin, J.E., Kempainen, E.A., Hietaranta, A.J., Haapiainen, R.K. (2000). Severe acute pancreatitis: prognostic factors in 270 consecutive patients. *Pancreas*, 21(3):266-71.
- Hanck, C., Singer, M.V. (1997). Does acute alcoholic pancreatitis exist without preexisting chronic pancreatitis? *Scand J Gastroenterol*, 32(7):625-626.
- Lankisch, P.G., Lohr-Happe, A., Otto, J., Creutzfeldt, W. (1993). Natural course in chronic pancreatitis. Pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and prognosis of the disease. *Digestion*, 54(3):148-55.
- Lankisch, P.G., Lowenfels, A.B., Maisonneuve, P. (2002). What is the risk of alcoholic pancreatitis in heavy drinkers? *Pancreas*, 25(4):411-2.
- Lin, Y., Tamakoshi, A., Hayakawa, T., Ogawa, M., Ohno, Y. (2001). Associations of alcohol drinking and nutrient intake with chronic pancreatitis: findings from a case-control study in Japan. *Am J Gastroenterol*, 96(9):2622-2627.
- Lin, Y., Tamakoshi, A., Matsuno, S., e.a. (2000). Nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan. *J Gastroenterol*, 35:136-141.
- Otsuki, M. (2003). Chronic pancreatitis in Japan: epidemiology, prognosis, diagnostic criteria, and future problems. *J Gastroenterol*, 38: 315-326.
- Sekimoto, M., Takada, T., Kwarada, Y., Hirata, K., Mayumi, T., Yoshida, M. e.a. (2006). JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, natural history, and outcome predictors in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 13(1):10-24.
- Talamini, G., Bassi, C., Falconi, M., Sartori, N., Salvia, R., Rigo, L., e.a. (1999). Alcohol and smoking as risk factors in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Dig Dis Sci*, Jul;44(7):1303-11.
- Toh, S.K., Phillips, S., Johnson, C.D. (2000). A prospective audit against national standards of the presentation and management of acute pancreatitis in the South of England. *Gut*, 46(2):239-243.

Chronische pancreatitis bij stoornissen in het gebruik van alcohol

Aanbeveling

Patiënten met (chronische) pancreatitis moet worden geadviseerd hun alcoholgebruik te staken.

Overwegingen

Er is relatief weinig kwalitatief goed onderzoek dat zich richt op de associatie tussen alcoholgebruik en het natuurlijk beloop van acute en chronische pancreatitis. Diverse patiëntcontrole-onderzoeken suggereren dat alcohol een risicofactor is voor het ontstaan van chronische pancreatitis. Patiënten met chronische pancreatitis hebben veelal een historie van alcoholmisbruik. Doorgaand alcoholgebruik is een risico voor andere aandoeningen.

Onderbouwing

Achtergrond

Chronische pancreatitis is een progressieve aandoening gekarakteriseerd door een chronische ontsteking en fibrose met destructie van exocrien pancreasparenchym en, in een later stadium, destructie van endocrien pancreasweefsel. Klinisch staan de hevige aanvallen van buik- en/of rugpijn voorop en bij zo'n 30% van de patiënten treedt een verlies van exocriene en endocriene functie op. Maligne onttaarding als laat gevolg van chronische pancreatitis treedt bij een minderheid op. De incidentie varieert van 1,6 (Zwitserland) tot 23 (Finland) per jaar per 100.000. (Lin, 2000; Bode, 2000). De laatste jaren is er een stijging van de prevalentie van chronische pancreatitis (Otsuki, 2003).

Tabel 12.6: Incidentie en prevalentie (per 100.000) van chronische pancreatitis in de Japanse populatie (Otsuki, 2003)

Jaar	Incidentie	Prevalentie
1992	5,48	18,5
1994	5,40	28,5
1999	5,77	32,9

Conclusies / Summary of Findings

Niveau 2	Uit patiëntcontrole-onderzoeken komt naar voren dat alcohol een risicofactor is voor het ontstaan van chronische pancreatitis. Er lijkt een dosiseffectrelatie te zijn: het relatieve risico op chronische pancreatitis stijgt met toenemend gebruik (1,34 (25 gr/dg), 1,78 (50 gr/dg) en 3,19 (100 gr/dg)). <i>B Corrao, 2004; Lin, 2001; Talamini, 1999</i>
Niveau 2	Het is onduidelijk of stoppen of doorgaan van alcoholgebruik na het ontstaan van de chronische pancreatitis het klinisch beloop daadwerkelijk beïnvloedt. <i>B Lankisch, 1993; Talamini, 1999</i>

Samenvatting literatuur

Alcohol als oorzaak

In de westerse wereld is alcohol de belangrijkste causale factor en verantwoordelijk voor ongeveer 70% van de gevallen van chronische pancreatitis. Minder dan 1% van de patiënten heeft hereditaire pancreatitis, hypercalciëmie of hyperlipidemie. Bij ongeveer 30% van de patiënten is er sprake van een idiopathische chronische pancreatitis. Deze getallen hangen sterk af van de populatie die onderzocht wordt (Banks, 2002).

Alcohol als risicofactor

In een grote meta-analyse van patiëntcontrolestudies werd het verband tussen alcohol en het risico op het ontstaan van chronische pancreatitis onderzocht (Corrao, 2004). In totaal waren er vier onderzoeken die het verband met chronische pancreatitis onderzochten waarvan twee patiëntcontrole-onderzoeken (totaal 247 patiënten) van voldoende kwaliteit waren. Alcohol verhoogt het risico op het ontstaan van chronische pancreatitis en er lijkt een dosiseffectrelatie te bestaan. Bij 25 gram alcohol consumptie per dag is het relatieve risico op chronische pancreatitis 1,34 (95% betrouwbaarheidsinterval 1,16-1,54) bij 50 gram per dag 1,78 (1,34-2,36) en bij 100 gram per dag 3,19 (1,82-5,59) (Corrao, 2004). De duur van het alcoholgebruik lijkt van belang te zijn bij het ontstaan van chronische pancreatitis want bij langdurige alcoholconsumptie (>35 jaar) is het risico hierop viermaal verhoogd (95% betrouwbaarheidsinterval 1,3-12,3). Bovendien is het zo dat de hoeveelheid alcohol die binnen een jaar wordt genuttigd een onafhankelijke significante risicofactor is voor het ontstaan van chronische pancreatitis. Uit Japans onderzoek bleek dat bij een consumptie van meer dan 100 gram per dag het relatieve risico op het ontstaan van een chronische pancreatitis 11,2 (95% betrouwbaarheidsinterval 2,9-43,1) is (Lin, 2001). Uit Italiaans onderzoek kwam naar voren dat dagelijks gebruik van 41 tot 80 gram alcohol het risico op chronische pancreatitis verhoogde (odds ratio: 2,2; 95% betrouwbaarheidsinterval 1,5-3,3) (Talamini, 1999). Een ander Japans patiëntcontrole-onderzoek vond eveneens dat een chronisch gebruik van meer dan 100 gram alcohol per dag het risico op chronische pancreatitis sterk verhoogde (OR = 11,2; 95% betrouwbaarheidsinterval 2,9-43,1) (Lin, 2001).

Alcohol en invloed op beloop

Het natuurlijk beloop van chronische pancreatitis is slecht onderzocht en ook is het effect van alcoholgebruik op het beloop chronische pancreatitis onvoldoende bekend. Bij een cohort onderzoek (335 patiënten, follow-up mediaan 9,8 jaar) had stoppen met alcoholgebruik geen effect op de chronische pancreatitis pijn, maar verbeterde de endocriene dysfunctie wel, de exocriene dysfunctie echter niet (Lankisch, 1993). In een ander patiënt-controle-onderzoek (205 patiënten met minimaal 10 jaar follow-up) bleek dat doorgaand alcoholgebruik wel leidt tot het persisteren van pijnaanvallen (Talamini, 1999).

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2025

Beoordeeld op geldigheid : 01-01-2009

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Banks, P.A. (2003). Epidemiology, natural history, and predictors of disease outcome in acute and chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc*, 56(6 Suppl):S226-30.
- Blomgren, K.B., Sundstrom, A., Steineck, G., Genell, S., Sjostedt, S., Wiholm, B.E. (2002). A Swedish case-control network for studies of drug-induced morbidity-acute pancreatitis. *Eur J Clin Pharmacol*, 58(4):275-283.
- Bode, J.C., Bode, C. (2000). Alcohol, the gastrointestinal tract and pancreas. *Ther Umsch*, 57(4):212-219.
- Corrao, G., Bagnardi, V., Zambon, A., La, V.C. (2004). A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. *Prev Med*, 38(5):613-619.
- Diculescu, M., Ciocarlan, M., Ciocarlan, M., Stanescu, D., Ciprut, T., Marinescu, T. (2005). Predictive factors for pseudocysts and peripancreatic collections in acute pancreatitis. *Rom J Gastroenterol*, 14(2):129-134.
- Dufour, M.C., Adamson, M.D. (2003). The epidemiology of alcohol-induced pancreatitis. *Pancreas*, 27(4):286-290.
- Gislason, H., Horn, A., Hoem, D., Ondren-Sandberg, A., Imsland, A.K., Soreide, O. e.a. (2004). Acute pancreatitis in Bergen, Norway. A study on incidence, etiology and severity. *Scand J Surg*, 93(1):29-33.
- Gullo, L., Migliori, M., Pezzilli, R., Olah, A., Farkas, G., Levy, P. e.a. (2002). An update on recurrent acute pancreatitis: data from five European countries. *Am J Gastroenterol*, 97(8):1959-1962.
- Halonen, K.I., Leppaniemi, A.K., Puolakkainen, P.A., Lundin, J.E., Kempainen, E.A., Hietaranta, A.J., Haapiainen, R.K. (2000). Severe acute pancreatitis: prognostic factors in 270 consecutive patients. *Pancreas*, 21(3):266-71.
- Hanck, C., Singer, M.V. (1997). Does acute alcoholic pancreatitis exist without preexisting chronic pancreatitis? *Scand J Gastroenterol*, 32(7):625-626.
- Lankisch, P.G., Lohr-Happe, A., Otto, J., Creutzfeldt, W. (1993). Natural course in chronic pancreatitis. Pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and prognosis of the disease. *Digestion*, 54(3):148-55.
- Lankisch, P.G., Lowenfels, A.B., Maisonneuve, P. (2002). What is the risk of alcoholic pancreatitis in heavy drinkers? *Pancreas*, 25(4):411-2.
- Lin, Y., Tamakoshi, A., Hayakawa, T., Ogawa, M., Ohno, Y. (2001). Associations of alcohol drinking and nutrient intake with chronic pancreatitis: findings from a case-control study in Japan. *Am J Gastroenterol*, 96(9):2622-2627.
- Lin, Y., Tamakoshi, A., Matsuno, S., e.a. (2000). Nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan. *J Gastroenterol*, 35:136-141.
- Otsuki, M. (2003). Chronic pancreatitis in Japan: epidemiology, prognosis, diagnostic criteria, and future problems. *J Gastroenterol*, 38: 315-326.
- Sekimoto, M., Takada, T., Kwarada, Y., Hirata, K., Mayumi, T., Yoshida, M. e.a. (2006). JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, natural history, and outcome predictors in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 13(1):10-24.
- Talamini, G., Bassi, C., Falconi, M., Sartori, N., Salvia, R., Rigo, L., e.a. (1999). Alcohol and smoking as risk factors in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Dig Dis Sci*, Jul;44(7):1303-11.
- Toh, S.K., Phillips, S., Johnson, C.D. (2000). A prospective audit against national standards of the presentation and management of acute pancreatitis in the South of England. *Gut*, 46(2):239-243.

Pijnstilling

Alcoholgebruik kan invloed hebben op de werking en bijwerkingen van geneesmiddelen en derhalve kan de farmacokinetiek en/of farmacodynamiek van pijnmedicatie anders zijn bij patiënten met chronisch risicovol alcoholgebruik.

Deze module is onderverdeeld in drie submodules die elk focussen op een andere groep van pijnmedicatie met elk een eigen uitgangsvraag.

1. In hoeverre is een dosisaanpassing nodig bij het gebruik van paracetamol bij patiënten met chronisch risicovol alcoholgebruik en pijn?
2. Hoe moeten we omgaan met het gebruik van NSAID's bij patiënten met chronisch risicovol alcoholgebruik en pijn?
3. Hoe moeten we omgaan met het gebruik van opioïden bij patiënten met chronisch risicovol alcoholgebruik en pijn?

In elke submodule is het literatuuronderzoek en de beantwoording van de onderzoeksvraag te vinden. Het figuur hieronder is een samenvatting van de belangrijkste aanbevelingen.

Pijnstilling		
Schrijf ook bij patiënten met chronisch risicovol alcoholgebruik pijnstilling voor volgens de <u>pijnladder</u> van de WHO.		
Stap 1 Paracetamol	Stap 2 NSAID's	Stap 3 Opioïden
Geef paracetamol in de gebruikelijke dosering. Indien nodig kan de maximale dosering van 4 gram worden gebruikt	Houd rekening met een mogelijk verhoogde kans op maagbloedingen en schrijf NSAID's voor met een PPI.	Houd er rekening mee dat een alcoholverslaving een mogelijke risicofactor is voor langdurig opioïdengebruik.
Zie <u>module Paracetamol</u>	Zie <u>module NSAID's</u>	Zie <u>module Opioïden</u>

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2025

Beoordeeld op geldigheid : 10-09-2025

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Paracetamol

Uitgangsvraag

In hoeverre is een dosisaanpassing nodig bij het gebruik van paracetamol bij patiënten met chronisch risicovol alcoholgebruik en pijn?

Aanbeveling

Schrijf bij patiënten met chronisch risicovol alcoholgebruik paracetamol voor volgens de pijnladder. Geef, indien nodig, paracetamol in de gebruikelijke dosering.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Voor de literatuursamenvatting zijn vier RCT's gevonden die het effect van een therapeutische dosering paracetamol (4 gram/dag) hebben onderzocht t.o.v. placebo op het risico op hepatotoxiciteit en pijn in patiënten met chronisch risicovol alcoholgebruik. Van deze studies includeerden drie RCT's patiënten die vlak voor inclusie zijn gestopt met drinken (Dart, 2010; Kuffner, 2001; Kuffner, 2007). De laatste RCT includeerde patiënten met een matig alcoholgebruik (1-3 glazen per dag), waarbij de patiënten tijdens de studie hun alcoholgebruik continueerden (Heard, 2007). De geïnccludeerde studies rapporteerden alleen over het risico op hepatotoxiciteit, middels serum ALT, AST en bilirubine waarden, alsmede de INR. Hierbij zijn met name de gemiddelde verschillen in concentraties van de biomarkers en de INR na follow-up gerapporteerd. Doordat dit geen informatie geeft over het percentage patiënten met een klinische relevante verhoging van de markers of de INR, kunnen de bewijskracht van de resultaten niet beoordeeld worden aan de hand van de GRADE-methodiek. Bij de studies die dit wel rapporteerden (Kuffner, 2001; Kuffner, 2007), is de GRADE-methodiek wel toegepast en is ervoor specifiek de groep patiënten die recent voor studieaanvang zijn gestopt met drinken, bewijs gevonden met een zeer lage bewijskracht voor de uitkomstmaat hepatotoxiciteit. Dit vanwege het risico op bias, indirectheid (door met name gemiddelde waardes te rapporteren) en zeer brede betrouwbaarheidsintervallen m.b.t. het aantal events van patiënten met een klinische relevante verhoging in biomarkers. Voor de uitkomstmaat pijnreductie is geen bewijs gevonden. Omdat de bewijskracht voor het percentage patiënten met een klinisch relevante verhoging van de markers (Kuffner 2001, Kuffner, 2007) zeer laag is, zijn de resultaten over gemiddelde stijging van ALAT, ASAT, bilirubine en INR uit de studies wel meegenomen in de overwegingen.

Hepatotoxiciteit van paracetamol uit zich in (sterk) verhoogde serum transaminases als gevolg van hepatocellulaire schade, wat in het ergste geval kan leiden tot leverfunctiestoornissen en leverfalen. Omdat ALAT meer in de lever voorkomt dan ASAT, is dit leverenzym een gevoeligere maat voor leverschade. In de beschreven studies is het ALAT ook het beste onderzocht als uitkomstmaat. Afwijkingen in de leverfunctieparameters (bilirubine, INR) treden pas op nadat er veel leverschade is (dus na een flinke stijging in de transaminases). Direct na stoppen van alcohol hebben patiënten bij gebruik van paracetamol theoretisch het hoogste risico op hepatotoxiciteit. CYP2E1 is dan mogelijk nog geïnduceerd terwijl alcohol niet meer aanwezig is om te concurreren met paracetamol voor CYP2E1 binding. De inductie van CYP2E1 is al significant afgenomen op dag 3 na stoppen, en neemt nog enigszins verder af tot dag 8 na stoppen (Oneta, 2002). Geen van de geïnccludeerde studies die keek naar recent abstinente patiënten onderzocht de

patiënten langer dan een week. Echter, na dag 3 is de inductie al flink verminderd en alle studies onderzochten de leverenzymen de eerste 4 dagen en één studie nog tot en met dag 7. Naast de duur van de inductie heeft mogelijk de hoeveelheid en duur van het alcoholgebruik voorafgaand aan de studie effect op de mate van inductie. In vrijwel alle studies dronk het grootste deel van de patiënten al meer dan een maand. De hoeveelheid alcohol inname per dag stond niet gerapporteerd, echter alle studies bij recent abstinente patiënten vonden plaats in de setting van een verslavingskliniek dus wordt aangenomen dat de alcoholinname substantieel was.

Naast alcoholgebruik zijn er ook andere factoren mogelijk van invloed op het risico van hepatotoxiciteit bij gebruik van paracetamol. Bij patiënten die chronisch ondervoed zijn, kan een verminderde glutathionvoorraad er mogelijk voor zorgen dat de hepatotoxische metaboliet minder goed onschadelijk kan worden gemaakt (Caparrotta, 2017). In de geïnccludeerde studies wordt BMI genoemd onder patiëntkarakteristieken en bleken met name patiënten met een normaal BMI geïnccludeerd te zijn. De studie van Kuffner (2007) vond geen relatie tussen de BMI of gradaties van ondervoeding en verhogingen in ALAT. Het was echter onduidelijk hoeveel patiënten ondervoed waren. Kuffner (2007) vond ook geen relatie tussen plasma glutathion concentratie en ALAT, ASAT of INR.

Een andere mogelijk risicofactor voor hepatotoxiciteit is een al bestaande leverinsufficiëntie in de vorm van levercirrose. Bij patiënten met cirrose neemt de CYP2E1-activiteit echter niet toe, maar juist af vanwege het verminderd functioneren van de lever. In deze richtlijn is bewust gekozen deze patiëntengroep te excluseren vanwege de al bestaande adviezen op dit gebied (geneesmiddelenbijlevercirrose.nl).

Subgroepen

Recente alcohol onthouding

Er is in alle drie RCTs geen verschil gevonden tussen de controle- en interventiegroepen met betrekking tot de gemiddelde ALAT, bilirubine en INR-waardes op dag 2, 4, 6 en 7 bij gebruik van paracetamol (of placebo) in een dosering van 4 gram per dag gedurende enkele dagen. Gemiddelde ASAT-waardes waren op dag 2 en 4 ook vergelijkbaar. In één studie (Dart, 2010) werd echter op dag 6 en 7 een hogere ASAT-waarde t.o.v. controle gezien. Deze waarde was echter niet hoger dan de baseline ASAT-waarde in de interventiegroep en was klinisch niet relevant verhoogd.

Kuffner (2001) en Kuffner (2007) rapporteren het percentage van patiënten met stijgingen van leverenzymen (ALAT, ASAT, en bilirubine) t.o.v. ULN in beide groepen. Beide studies laten duidelijk zien dat stijgingen in de enzymen tot >3x ULN zich heel weinig voordeden. Daarnaast moet opgemerkt worden dat in deze laatste studie (Kuffner 2007), de verhoogde ALAT in de interventiegroep onder andere voorkwam op dag 0 (= baseline, voor gestart was met het gebruik van paracetamol). Deze stijging is dus niet toe te schrijven aan het gebruik van paracetamol.

Samenvattend laten de data zien dat het kortdurend gebruik van 4 gram paracetamol per dag bij recent abstinente chronische alcoholgebruikers geen klinisch relevant effect lijkt te hebben op leverenzymen en leverfunctieparameters. Er is dan ook geen sterke onderbouwing gevonden voor het aanpassen van de maximale dosering paracetamol bij deze patiëntengroep. In één studie werd er geen relatie gevonden tussen

BMI en de mate van ondervoeding en een verhoging van ALAT-waarden (Kuffner, 2007). Het was echter niet duidelijk hoeveel patiënten in deze studie ondervoed waren, waardoor er over deze groep geen advies gegeven kan worden (zie kennisvraag).

Matig alcoholgebruik

In één studie (Heard, 2007) werden patiënten onderzocht die hun alcoholgebruik continueerden (1-3 consumpties per dag), waarbij theoretisch het risico op hepatotoxiciteit dus iets lager ligt dan in voorgaande groep omdat alcohol nog steeds competeert met paracetamol voor CYP2E1-binding. De studie van Heard liet zien dat de gemiddelde waarde van ALAT, ASAT en bilirubine niet verschilde tussen beide groepen op dag 4 van de behandeling met paracetamol. Op dag 11 van het onderzoek (1 dag na staken paracetamol) was het ALAT en ASAT gemiddeld hoger in de paracetamolgroep, echter dit was nog steeds marginaal en lager dan de ULN, dus wordt als niet klinisch relevant beoordeeld. Hoewel er mogelijk alsnog patiënten met een sterke verhoogde waarde zouden kunnen zijn, lijkt deze studie erop te wijzen dat gebruik van paracetamol in therapeutische dosering naast het drinken van 1-3 alcoholconsumpties niet voor hepatotoxiciteit zorgt. Omdat dit maar één studie is, is het bewijs zeer beperkt.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Patiënten zijn gebaat bij adequate pijnbehandeling met zo min mogelijk bijwerkingen. Paracetamol is hiervoor in de pijnladder bij alle patiënten de eerste keuze pijnstiller. Zoals in deze richtlijn onderbouwd, zijn er bij het gebruik van de therapeutische dosering paracetamol geen directe aanwijzingen voor een hoger risico op hepatotoxiciteit bij patiënten met chronisch risicovol alcoholgebruik. Het geven van een lagere dosering lijkt dan ook niet direct noodzakelijk.

Kosten (middelenbeslag)

De kosten van paracetamol zijn dermate laag dat dit geen rol speelt in de besluitvorming. Daarnaast is het geen extra middel dat bij andere patiëntgroepen niet gegeven wordt.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Patiënten met chronisch risicovol alcoholgebruik een dosering van vier gram paracetamol per dag voorschrijven lijkt goed aanvaardbaar en haalbaar aangezien dit de gebruikelijke dosering is en er dus standaard zorg kan worden verleend.

In deze richtlijn is niet onderzocht of dit doseeradvies ook kan worden gehandhaafd bij de specifieke subgroep van patiënten met cirrose. Voor de laatste subgroep verwijst de werkgroep naar Geneesmiddelen bij levercirrose.

Gelet op bovenstaande overwegingen adviseert de werkgroep om paracetamol voor te schrijven volgens de pijnladder van de WHO. Hierbij dienen de besproken (mogelijke) risico's in acht te worden genomen.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

De GRADE conclusie voor het effect van paracetamol op een stijging $>3\times$ ULN van transaminases of $>ULN$ van leverfunctieparameters in de gevonden literatuur is zeer laag. De overige resultaten in de literatuur lieten echter geen aanwijzingen zien voor een klinisch relevante stijging van ALAT, ASAT, bilirubine of INR zien. Op

basis daarvan ziet de werkgroep geen reden om een toxisch effect van een gebruikelijke dosering paracetamol te verwachten bij patiënten met chronisch alcoholgebruik.

Onderbouwing

Achtergrond

There is uncertainty about the use and possible dose adjustments of pain medication in patients with chronic alcohol use. Alcohol induces the enzyme CYP2E1 which potentially increases the amount of paracetamol metabolized into its hepatotoxic metabolite (NAPQI) and subsequently the risk of liver damage. Alcohol itself also binds to CYP2E1 and theoretically, during active alcohol use, alcohol and paracetamol compete for binding sites and the risk of hepatotoxicity is not much higher. However, in the 5-8 days after discontinuation of alcohol, paracetamol is the only substrate of CYP2E1 and risk of hepatotoxicity may be increased. Because of this interaction based on old literature, it has always been recommended to use a maximum of 2 grams of paracetamol per day in patients with chronic alcohol consumption. This is often not performed in practice and it is therefore questioned whether there is literature that supports the need for a dose adjustment.

Conclusies / Summary of Findings

Hepatotoxicity (recent alcohol abstinence)

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of a therapeutic dose of paracetamol on serum ALT, AST or total bilirubin levels compared with another dose or placebo in patients with chronic alcohol use (recent alcohol abstinence) and pain (without cirrhosis).
No GRADE	No GRADE conclusion could be drawn about the effect of a therapeutic dose of paracetamol on INR compared with another dose or placebo in patients with chronic alcohol use (recent alcohol abstinence) and pain (without cirrhosis). <i>Source: Kuffner (2001), Kuffner (2007)</i>

Hepatotoxicity (moderate, continuous alcohol use)

No GRADE	No GRADE conclusion could be drawn about the effect of a therapeutic dose of paracetamol on serum ALT, AST, total bilirubin or INR compared with another dose or placebo in patients with chronic alcohol use (moderate, continuous alcohol use) and pain (without cirrhosis). <i>Source: -</i>
-----------------	---

Pain reduction

No GRADE	No evidence was found regarding the effect of a therapeutic dose of paracetamol on pain reduction compared with another dose or placebo in patients with chronic alcohol use and pain (without cirrhosis). <i>Source: -</i>
-----------------	--

Samenvatting literatuur

Description of studies

Dart (2010) performed a double-blind, randomized controlled trial to determine the effect of paracetamol on serum liver tests in newly abstinent patients with alcohol abuse. A total of 142 adult alcohol-abusing patients who entered the alcohol detoxification center were included in the study, of which 74 were randomized into the intervention group and received 4 grams of paracetamol per day for five days. The 68 patients in the control group received a placebo. The study groups were similar regarding mean age (I: 45.7 years $\pm$ 9.4, C: 46.8 years $\pm$ 8.3) and proportion of males (I: 91%, C: 94%) and BMI (I: 25.0 $\pm$ 4.1, C: 24.1 $\pm$ 4.0). The duration of the current drinking episode was similar among the study groups, with 67% of the patients having a duration of ≥ 1 month in both study groups. Follow-up time was seven days after start of treatment. Study outcomes of interest include serum alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and total bilirubin levels and the international normalized ratio (INR). The study was limited due to a relatively high rate of withdrawal and the use of a per-protocol analysis.

Heard (2007) performed a double-blind, randomized controlled trial to determine the effect of ten days of the maximal therapeutic dose of paracetamol on ALT activity in patients who consume one to three alcohol beverages per day. A total of 156 healthy adults with an average daily consumption of one to three alcohol beverages were included in the study, of which 104 were randomized into the intervention group and received 4 grams of paracetamol per day for ten days. The participants in the control group received a placebo. All participants were instructed to continue with their usual alcohol consumption pattern. The study groups were similar regarding mean age (I: 32.6 years $\pm$ 9.8, C: 34.0 years $\pm$ 13.4) and proportion of males (I: 52%, C: 58%). The average number of daily drinks during the study was 2.08 $\pm$ 0.73 days in the paracetamol group, compared to 2.24 $\pm$ 0.92 in the placebo group. Mean BMI for both study groups was not reported (only categories), although it was reported that only one patient in the paracetamol group was underweight. Follow-up time was eleven days after start of treatment. Study outcomes of interest include serum ALT, AST and total bilirubin levels and the INR. The overall risk of bias was low.

Kuffner (2001) performed a double-blind, randomized controlled trial to determine if hepatic injury is associated with the maximal therapeutic dosing of paracetamol in patients with chronic alcohol abuse immediately after cessation of alcohol intake. A total of 230 adult patients who entered the alcohol detoxification facility were included in the study, of which 118 patients were randomized into the intervention group and received 4 grams of paracetamol per day for two days (after abstinence of alcohol use). The 112 patients in the control group received a placebo. The study groups were similar regarding mean age (I: 43.9 years $\pm$ 8.6, C: 45.0 years $\pm$ 8.2), proportion of males (I: 89%, C: 90%) and BMI (I: 23.6 $\pm$ 4.6, C: 23.4 $\pm$ 3.5). The duration of the current drinking episode was similar among the study groups, with over 40% of the patients having a duration of ≥ 1 month (I: 42%, C: 44%). Follow-up time was four days after start of treatment. Study outcomes of interest included serum ALT and AST levels and the international normalized ratio (INR). The study was limited due to a relatively high rate of withdrawal and the use of a per-protocol analysis.

Kuffner (2007) performed a double-blind, randomized controlled trial to determine the effect of a 3-day course of paracetamol on the serum ALT, AST and bilirubin levels, INR, as well as the effect on glutathione plasma levels. A total of 443 adult alcoholic patients who entered the alcohol detoxification center were included in the study, of which 308 were randomized into the intervention group and received 4 grams of

paracetamol per day for three days (after abstinence of alcohol use). The 135 patients in the control group received a placebo. The study groups were similar regarding mean age (I: 43 years $\pm$ 9, C: 44 years $\pm$ 8), proportion of males (I: 92%, C: 95%) and BMI (I: 25.0 $\pm$ 5, C: 25 $\pm$ 4). The duration of the current drinking episode was similar among the study groups, with $\geq 50\%$ of the patients having a duration of ≥ 1 month (I: 50%, C: 56%). Follow-up time was four days after start of treatment. Study outcomes of interest include serum ALT levels. The study was limited by incomplete data on serum AST and total bilirubin levels and INR (see Evidence tables), a relatively high rate of withdrawal and the use of a per-protocol analysis.

Results

Hepatotoxicity

• Alanine aminotransferase (ALT)

All included studies reported on serum ALT levels in international units (IU) per liter (Dart, 2010; Heard, 2007; Kuffner, 2001; Kuffner, 2007). All but the study of Heard (2007) reported results of serum ALT levels on day 2 after start of treatment. Pooled results, all on chronic alcohol users with recent abstinence, show a mean difference (MD, 95%CI) of -3.67 IU/L (-8.05 to 0.70), see Figure 1.

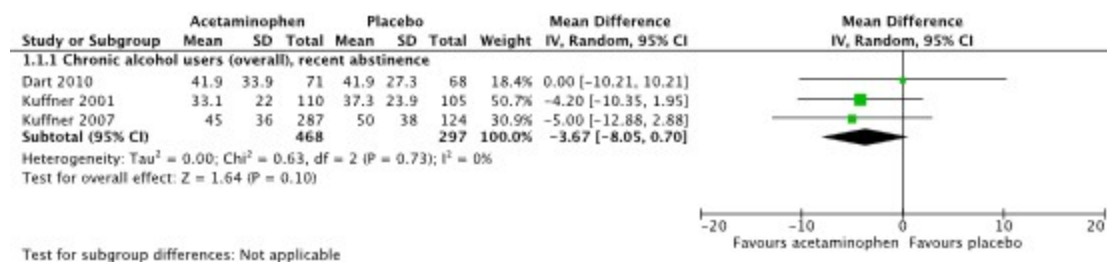


Figure 1. Serum alanine aminotransferase (ALT) levels (IU/L) on day 2 after start of treatment.

All included studies also reported results of serum ALT levels on day 4 after start of treatment (Dart, 2010; Heard, 2007; Kuffner, 2001; Kuffner, 2007). Pooled results for the group of chronic alcohol users with recent abstinence show a MD (95%CI) of 0.50 IU/L (-5.55 to 6.55), see Figure 2. For the group moderate drinkers with continuation of alcohol use (Heard, 2007), results show a MD (95%CI) of -0.70 IU/L (-3.41 to 2.01).

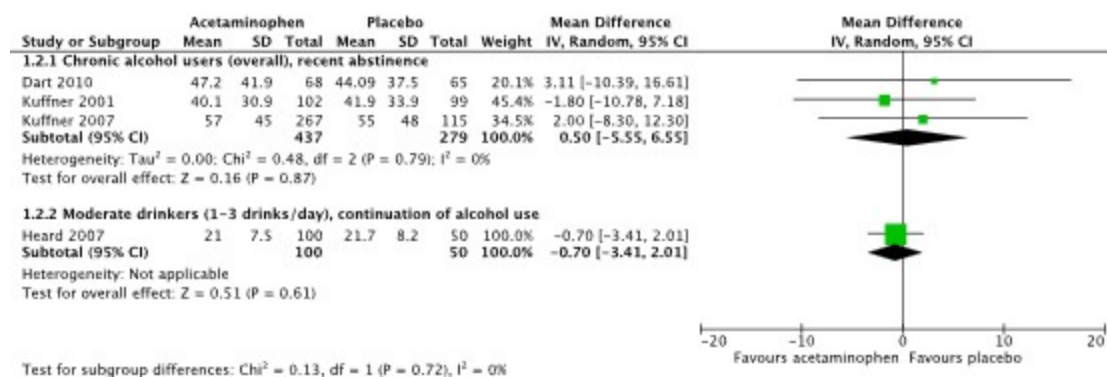


Figure 2. Serum alanine aminotransferase (ALT) levels (IU/L) on day 4 after start of treatment.

Two of the included studies also reported on results of serum ALT levels at other timepoints (Dart, 2010; Heard, 2007). Dart (2010) reported results of respectively one and two days after the treatment was stopped (day 6 and day 7). Heard (2007) reported results of one day after the treatment was stopped (day 11). Table 1

provides an overview of these results.

Table 2. Serum alanine aminotransferase (ALT) levels (IU/L) at day 6, 7 and 11 after start of treatment.

Study	Day 6 <i>Mean serum ALT level (IU/L)</i>	Day 7 "	Day 11 "
Chronic alcohol users (overall), recent abstinence			
Dart, 2010	I: 55.8 (SD 44.8) C: 49.3 (42.1)	I: 61.8 (50.4) C: 49.2 (42.4)	
Moderate drinkers (1-3 drinks/day), continuation of alcohol use			
Heard, 2007			I: 30.0 (19.6) C: 21.6 (7.9)
MD (95%CI)	6.50 (-8.44 to 21.44)	12.60 (-3.39 to 28.59)	8.40 (3.98 to 12.82)

Kuffner (2001) also reported on the percentage of patients with a serum ALT or AST of >120 IU/L at any timepoint during the study. This occurred in 4/102 (3.9%) patients in the paracetamol group, compared to 5/99 (5.1%) patients in the placebo group. The corresponding risk ratio (RR) is 0.78 (95%CI 0.21 to 2.81) in favor of the paracetamol group, which is clinically relevant. Next, Kuffner (2001) also reported on the percentage of patients with a serum ALT or AST of >1000 IU/L or an INR >1.5 at any timepoint during the study. This occurred in 0/102 (0%) patients in the paracetamol group, compared to 1/99 (1%) patients in the placebo group. The corresponding risk ratio (RR) is 0.32 (95%CI 0.01 to 7.85), which is clinically relevant.

Kuffner (2007) reported on the percentage of patients with a serum ALT of >3x ULN at any timepoint during the study. This occurred in 24/308 (7.8%) patients in the paracetamol group, compared to 8/135 (5.9%) patients in the placebo group. The corresponding risk ratio (RR) is 1.31 (95%CI 0.61 to 2.85) in favor of the placebo group, which is clinically relevant. However, in the paracetamol group, the percentage of patients with a serum ALT of >3x ULN was mainly increased already at baseline and day 5. Therefore, the increase in ALT levels could not be considered as effect of paracetamol.

• Aspartate aminotransferase (AST)

Three of the included studies reported on serum AST levels in international units (IU) per liter (Dart, 2010; Heard, 2007; Kuffner, 2001). Kuffner (2007) did not report full data on serum AST levels. The results were 'highly concordant' with data for serum ALT levels. Two of the included studies reported results of serum AST levels on day 2 after start of treatment, see Figure 3.

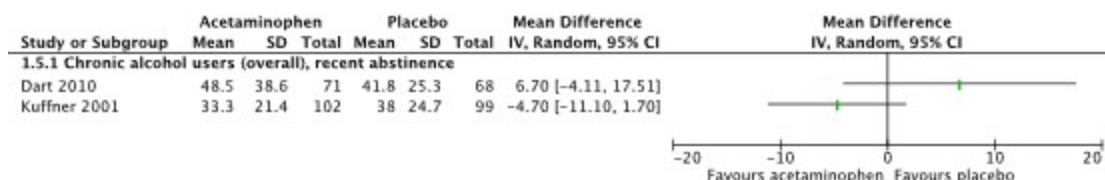


Figure 3. Serum aspartate aminotransferase (AST) levels (IU/L) on day 2 after start of treatment.

All studies reported results of serum AST levels on day 4 after start of treatment, see Figure 4.

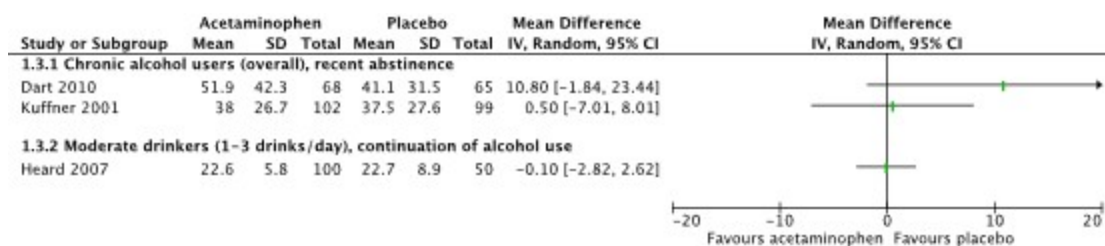


Figure 4. Serum aspartate aminotransferase (AST) levels (IU/L) on day 4 after start of treatment.

Two of the included studies also reported on results of serum AST levels at timepoints after treatment period (Dart, 2010; Heard, 2007). Dart (2010) reported results of respectively one and two days after the treatment was stopped (day 6 and day 7). Heard (2007) reported results of one day after the treatment was stopped (day 11). Table 2 provides an overview of these results.

Table 3. Serum aspartate aminotransferase (AST) levels (IU/L) at day 6, 7 and 11 after start of treatment.

Study	Day 6 <i>Mean serum AST level (IU/L)</i>	Day 7 "	Day 11 "
Chronic alcohol users (overall), recent abstinence			
Dart, 2010	I: 60.0 (SD 42.5) C: 38.9 (28.3)	I: 51.5 (37.3) C: 36.5 (25.9)	
Moderate drinkers (1-3 drinks/day), continuation of alcohol use			
Heard, 2007			I: 28.5 (24.7) C: 21.8 (5.3)
MD (95%CI)	21.10 (8.72 to 33.48)	15.00 (3.95 to 26.05)	6.70 (1.64 to 11.76)

• Total bilirubin

Two of the included studies reported on serum total bilirubin levels in mmol/L (Dart, 2010; Heard, 2007). Dart reported on results of serum total bilirubin levels on day 2 after start of treatment. In the paracetamol group, the mean serum total bilirubin level (SD) was 16.55 (10.88) compared to 13.94 (6.74) in the placebo group. The corresponding MD (95%CI) is 2.61 (-0.37 to 5.59).

Both studies reported results of serum total bilirubin levels on day 4 after start of treatment, see Figure 5.

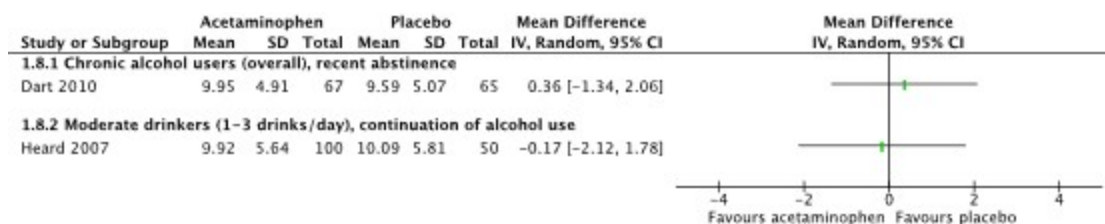


Figure 5. Serum total bilirubin levels (µmol/L) on day 4 after start of treatment.

Both Dart (2010) and Heard (2007) also reported on results of serum total bilirubin levels at timepoints after treatment period. Dart (2010) reported results of respectively one and two days after the treatment was stopped (day 6 and day 7). Heard (2007) reported results of one day after the treatment was stopped (day 11). Table 3 provides an overview of these results.

Table 3. Serum total bilirubin) levels (mmol/L) at day 6, 7 and 11 after start of treatment.

Study	Day 6 <i>Mean serum bilirubin level</i> (mmol/L)	Day 7 "	Day 11 "
Chronic alcohol users (overall), recent abstinence			
Dart, 2010	I: 8.29 (3.93) C: 8.59 (4.51)	I: 9.05 (4.29) C: 8.62 (3.67)	
Moderate drinkers (1-3 drinks/day), continuation of alcohol use			
Heard, 2007			I: 10.60 (7.52) C: 10.60 (7.52)
MD (95%CI)	-0.30 (-1.76 to 1.16)	0.43 (-0.94 to 1.80)	0.00 (-2.55 to 2.55)

Kuffner (2007) also reported on the percentage of patients with bilirubin level of >ULN at any timepoint during the study. This occurred in 20/308 (6.4%) patients in the paracetamol group, compared to 6/135 (4.4%) patients in the control group. However, as in the same study no clinically relevant increase in ALT or AST levels were seen, these results will not be further considered.

• *International normalized ratio (INR)*

Two of the included studies reported on the INR (Dart, 2010; Kuffner, 2001). In the study by Kuffner (2007), full data on INR was not reported. 'No significant change' in results between the paracetamol and placebo group were seen in this study.

Both studies reported results of INR on day 2 after start of treatment, see Figure 6.

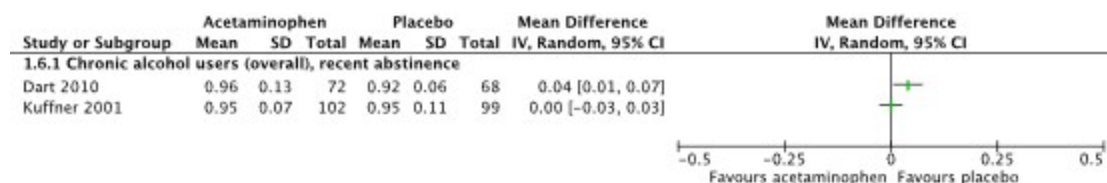


Figure 6. International normalized ratio (INR) on day 2 after start of treatment.

Both studies reported results of INR on day 4 after start of treatment, see Figure 7.

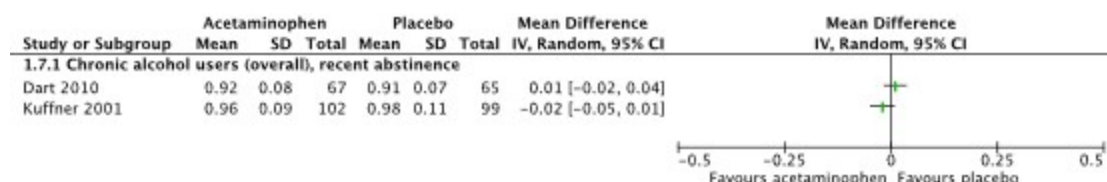


Figure 7. International normalized ratio (INR) on day 4 after start of the intervention.

Dart (2010) also reported results on INR of respectively one and two days after the treatment was stopped (day 6 and day 7). Table 4 provides an overview of these results.

Table 4. International normalized ratio (INR) at day 6 and 7 after start of treatment.

Study	Day 6 <i>INR</i>	Day 7 "
Dart, 2010	I: 0.93 (0.09) C: 0.93 (0.07)	I: 0.92 (0.06) C: 0.93 (0.08)
MD (95%CI)	0.00 (-0.03 to 0.03)	-0.01 (-0.03 to 0.01)

Pain reduction

None of the included studies reported on the outcome measure pain reduction.

Level of evidence of the literature

The level of evidence came from RCTs and therefore started as high. For the conclusions, the level of evidence was graded separately for the group of chronic alcohol users with recent abstinence compared to the group of moderate users with continuation of alcohol use.

Hepatotoxicity (recent alcohol abstinence)

As only mean differences in the serum levels of ALT/AST, total levels of bilirubin and the INR were reported and no percentage of patients with a clinically relevant event, no GRADE conclusion could be drawn for these results. The GRADE conclusion for the outcome measures serum ALT, AST and total bilirubin was based on the results by Kuffner (2001) who did report on those outcome measures. The results of Kuffner (2007) on percentage of patients with >3x ULN for ALT are also not further considered for the GRADE conclusion, as the increase in ALT levels were already seen at baseline.

The level of evidence regarding the outcome measures ALT and AST was downgraded by 3 levels to very low because of study limitations (relatively high loss-to-follow-up in study groups, -1 level for risk of bias), applicability (results are not reported for percentage of patients with serum ALT of >2x ULN, -1 level for indirectness) and number of included patients (confidence interval of the effect estimate crosses both upper and lower boundary for clinical relevance, -2 levels for imprecision).

The level of evidence regarding the outcome measure bilirubin was downgraded by 3 levels to very low because of study limitations (relatively high loss-to-follow-up in study groups, -1 level for risk of bias) and number of included patients (confidence interval of the effect estimate crosses both upper and lower boundary for clinical relevance, -2 levels for imprecision).

Hepatotoxicity (moderate continuous alcohol use)

As only mean differences in the serum levels of ALAT/ASAT, total levels of bilirubin and the INR were reported and no percentage of patients with a clinically relevant event, no GRADE conclusion could be drawn.

Pain reduction

No evidence was found on the effect of a therapeutic dose of paracetamol on the outcome measure pain reduction, compared with another dose or placebo in patients with chronic alcohol abuse and pain, without cirrhosis. Therefore, the level of evidence could not be assessed.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What is the effect of a dose adjustment of paracetamol regarding the risk of hepatotoxicity and pain reduction in adult patients with chronic alcohol use and pain (without cirrhosis)?

P (Patients): adult patients with chronic alcohol use and pain, without cirrhosis

I (Intervention): paracetamol (acetaminophen) in therapeutic dose

C (Comparison): other dose of paracetamol (acetaminophen) or placebo

O (Outcomes): risk of hepatotoxicity, pain reduction

Relevant outcome measures

The guideline development group considered risk of hepatotoxicity as a critical outcome measure for decision making; and pain reduction as an important outcome measure for decision making.

Regarding the outcome measure risk of hepatotoxicity, the working group used the following definitions: serum alanine aminotransferase (ALT), serum aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin and international normalized ratio (INR). Regarding the outcome measure pain reduction, the working groups used the definitions as stated in the studies.

Furthermore, a follow-up period of ≤ 4 days was considered as short-term follow-up and > 4 days was considered as long-term follow-up.

The working group defined the following minimal clinically important differences for continuous outcomes:

- ALT: 3x ULN
- AST: 3x ULN
- Bilirubin: above ULN
- INR: above ULN

The above boundaries for clinical relevance were chosen, as liver damage may occur above the chosen levels. Regarding clinical relevance, the working group states that total bilirubin and INR should only be considered in case results for ALT and AST levels are clinically relevant.

For dichotomous outcomes, the working group defined a 10% difference ($RR < 0.91$ or > 1.10) as a minimal clinically (patient) important difference for all outcomes.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 2000 until 12 November 2023. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 551 hits. Studies were selected based on the following criteria systematic reviews and RCTs according to the PICO. A total of eight studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, four studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and four studies were included.

Results

Four studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2025

Beoordeeld op geldigheid : 10-09-2025

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Caparrotta TM, Antoine DJ, Dear JW. Are some people at increased risk of paracetamol-induced liver injury? A critical review of the literature. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018 Feb;74(2):147-160. doi: 10.1007/s00228-017-2356-6. Epub 2017 Oct 24. PMID: 29067481; PMCID: PMC5765191.

Dart RC, Green JL, Kuffner EK, Heard K, Sproule B, Brands B. The effects of paracetamol () on hepatic tests in patients who chronically abuse alcohol - a randomized study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Aug;32(3):478-86. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04364.x. Epub 2010 May 20. PMID: 20491750.

Heard K, Green JL, Bailey JE, Bogdan GM, Dart RC. A randomized trial to determine the change in alanine aminotransferase during 10 days of paracetamol (acetaminophen) administration in subjects who consume moderate amounts of alcohol. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Jul 15;26(2):283-90. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03368.x. PMID: 17593074.

Kuffner EK, Dart RC, Bogdan GM, Hill RE, Casper E, Darton L. Effect of maximal daily doses of acetaminophen on the liver of alcoholic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med*. 2001 Oct 8;161(18):2247-52. doi: 10.1001/archinte.161.18.2247. PMID: 11575982.

Kuffner EK, Green JL, Bogdan GM, Knox PC, Palmer RB, Heard K, Slattery JT, Dart RC. The effect of acetaminophen (four grams a day for three consecutive days) on hepatic tests in alcoholic patients--a multicenter randomized study. *BMC Med*. 2007 May 30;5:13. doi: 10.1186/1741-7015-5-13. PMID: 17537264; PMCID: PMC1894983.

Oneta CM, Lieber CS, Li J, Rüttimann S, Schmid B, Lattmann J, Rosman AS, Seitz HK. Dynamics of cytochrome P4502E1 activity in man: induction by ethanol and disappearance during withdrawal phase. *J Hepatol*. 2002 Jan;36(1):47-52. doi: 10.1016/s0168-8278(01)00223-9. PMID: 11804663.

NSAID's

Uitgangsvraag

Hoe moeten we omgaan met het gebruik van NSAID's bij patiënten met chronisch risicovol alcoholgebruik en pijn?

Aanbeveling

Schrijf bij patiënten met chronisch risicovol alcoholgebruik NSAID's voor volgens de pijnladder. Houd hierbij rekening met een mogelijk verhoogde kans op maagbloedingen en schrijf, indien geïndiceerd, NSAID's voor in combinatie met een protonpompremmer (PPI).

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er zijn geen geschikte studies gevonden die voldoen aan de PICO en het effect van NSAID's met betrekking tot het risico op maagbloedingen bij patiënten met chronisch risicovol alcoholgebruik (zonder cirrose), vergelijken met placebo of NSAID's in combinatie met een protonpompremmer (PPI). Studies in een populatie van mensen met chronisch alcoholgebruik werden niet gevonden. Studies waarin naast NSAID en alcoholgebruik ook het effect van het gebruik van een PPI op het risico op maagbloedingen is meegenomen, zijn niet gevonden.

Wel is in de literatuurselectie de studie van Neutel (2000) gevonden. In deze case-control studie is gekeken naar het risico op een maagbloeding in een populatie van NSAID-gebruikers, specifiek patiënten die gedurende de studieduur van tien jaar tijd tenminste drie recepten voor NSAID's hadden ontvangen. Cases werden gedefinieerd als patiënten die een gastro-intestinale bloeding of perforatie hebben gehad. Start van een NSAID binnen vier maanden voor deze bloeding of perforatie werd meegenomen als een risicofactor, evenals een voorgeschiedenis van een behandeling voor een alcohol gerelateerde aandoening (incl. disulfiram-gebruik) op enige moment binnen de studieperiode. Deze laatste groep werd gezien als patiënten met 'alcoholmisbruik'. Deze studie rapporteert dat mensen met enkel NSAID gebruik (in de vier maanden voor het event) of alcoholmisbruik in de voorgeschiedenis een OR van 2,9 (95% CI 2,5 tot 3,3) voor beide factoren voor het krijgen van een maagbloeding of perforatie hebben. Bij mensen met zowel NSAID gebruik als alcoholmisbruik is deze OR echter 10,2 (95%CI 6,5 tot 16,1), hoger dan de additieve OR van 5,8. De auteurs concluderen daarom dat het risico op een maagbloeding of perforatie aanzienlijk hoger is bij gebruik van alcohol en NSAID's en dat het aannemelijk is dat er sprake is van effect modificatie.

Hoewel de vergelijking in de studie van Neutel (2000) relevant is voor de zoekvraag, laat de selectie van de populatie te wensen over. Er is gekozen is voor een populatie van mensen die allen ten minste drie of meer recepten voor NSAID's hebben ontvangen gedurende de studieperiode; volledig NSAID-naïeve patiënten zijn niet geïnccludeerd. NSAID's worden vaak intermitterend gebruikt. Op basis van enkel de databasegegevens is bij deze patiëntengroep niet met zekerheid te zeggen wanneer NSAID's in gebruik waren. Toch wordt uit deze populatie van mensen die allen één of meer voorschriften voor NSAID's hebben

ontvangen een controlegroep geselecteerd van 'niet-gebruikers': patiënten aan wie het recept >vier maanden voor het gastro-intestinale event verstrekt was. Van deze controlegroep is echter niet met zekerheid te zeggen dat ze geen NSAID's gebruikten.

Daarnaast wordt een behandeling voor een alcohol gerelateerde aandoening op enig moment binnen de studieperiode gebruikt om patiënten met alcoholmisbruik te definiëren. Aangezien dit ruim voor of na de indexdate (moment van het event) kan zijn geweest, is niet te zeggen of patiënten op het moment van het event ook daadwerkelijk alcohol gebruikten.

Een case-controlle studie van Kaufmann (1999) vergeleek ruim 1000 patienten opgenomen vanwege een acute hoge tractus digestivus bloeding (UGIB) met bijna 3000 gematchte controle patiënten. In een gesprek met een verpleegkundige werd de geïncludeerde patiënten gevraagd naar NSAID- en alcoholgebruik. NSAID gebruik werd gedefinieerd als gebruik in de week voor opname, met als optie 'regelmatig' gebruik of 'af en toe'. Voor aspirine werd er een onderscheid gemaakt in de lage cardiovasculaire dosering (≤ 325 mg) en de pijnstillende dosering (> 325 mg). Alcoholgebruik werd gedefinieerd als gebruik in de maand voor opname, waarbij er onderscheid gemaakt werd in het aantal consumpties per week. Uit de resultaten bleek dat het risico op een UGIB toenam met toenemende alcohol consumptie. In de groep van hoogste alcoholconsumptie (≥ 21 consumpties/week, mediaan 30) was het relatieve risico 2,8 (BI 2,0-3,9). In de groep van gebruikers van de hogere doseringen aspirine (> 325 mg) was alcoholgebruik (ongeacht hoeveelheid) geassocieerd met een hoger risico op UGIB (relatief risico 7,0 (BI 5,2-9,3)). In de groep van grootste drinkers (≥ 21 consumpties per week) kon er vanwege de lage patientaantallen geen multivariate analyses worden gedaan, maar waren er dermate veel cases (aspirine gebruikers; $n=20/21$), dat het risico waarschijnlijk erg hoog is. Ook in de groep van regelmatige ibuprofen gebruikers, was alcoholgebruik (ongeacht hoeveelheid) geassocieerd met een hoger risico op UGIB (relatief risico 2,7 (BI 1,6-4,4)). De patientaantallen in de ibuprofen groepen waren echter vrij laag. Deze studie laat zien dat zowel alcoholgebruik, als de combinatie met NSAID-gebruik een hoger risico lijkt te geven op UGIB. De studie is niet uit de literatuursarch gekomen omdat hierbij, om praktische en arbitraire redenen, vanaf het jaar 2000 is gezocht. Daarnaast dient het design (case-control) en de matige kwaliteit van de studie in acht te worden genomen. Tot slot is de dosering van het NSAID niet als factor meegenomen in deze studie (bij aspirine werd enkel onderscheid in cardiovasculaire dosering versus NSAID dosering gemaakt).

Bovengenoemde studies geven niet duidelijk aan in welke mate het risico op gastro-intestinale bijwerkingen verhoogd is bij patiënten met chronisch overmatig alcoholgebruik wanneer zij NSAID's zouden gebruiken. Wel is van (overmatig) alcoholgebruik bekend dat dit het risico op een maagbloeding vergroot (Andersen, 2000; Bode, 2003; Kelly, 1995). Ook het gebruik van NSAID's is een duidelijke risicofactor voor het ontstaan van een maagbloeding (Moens, 2004). Het is daarom aannemelijk dat het risico op gastro-intestinale bijwerkingen bij een combinatie van deze twee risicofactoren verhoogd is, iets wat in de klinische praktijk ook wordt gezien.

Levercirrose kan tevens het risico op (ernstige gevolgen van) maag-darmbloedingen vergroten. In deze richtlijn is er echter bewust gekozen deze patiëntengroep te excluderen vanwege de al bestaande adviezen op dit gebied (geneesmiddelenbijlevercirrose.nl).

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Het risico op maagbloedingen is verhoogd bij patiënten met overmatig alcoholgebruik. En het gebruik van NSAID's vergroot dit risico eveneens. Ondanks deze risico's is het ook van belang dat patiënten geen pijnstilling wordt onthouden als ze dit nodig hebben. Zeker aangezien er een mogelijkheid is het risico op maagbloedingen te verkleinen door tevens een protonpompremmer voor te schrijven.

Bij het voorschrijven van NSAID's dienen daarom de risico's van het gebruik en de voordelen van goede pijnbehandeling met patiënten te worden besproken, evenals de mogelijkheden deze risico's te verminderen door het gebruik van alcohol te stoppen of gelijktijdig een PPI te gebruiken, zodat zij kunnen worden meegenomen in de risico-afweging die wordt gemaakt.

Kosten (middelenbeslag)

De kosten van NSAID's zijn relatief laag en spelen derhalve een marginale rol in de keuze van de behandeling.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Een behandeling met NSAID's combineren met een PPI wordt veelvuldig bij andere patiëntengroepen toegepast en is dan ook een relatief makkelijke interventie om te implementeren.

Gelet op bovenstaande overwegingen adviseert de werkgroep om NSAID's voor te schrijven volgens de pijnladder van de WHO. Hierbij dienen de besproken (mogelijke) risico's in acht te worden genomen.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de zoekvraag en waarin het risico op gastro-intestinale bijwerkingen bij gebruik van NSAID's (met of zonder PPI) bij patiënten met chronisch risicovol alcoholgebruik vergeleken is met geen gebruik van NSAID's in dezelfde patiëntengroep. Ook studies waarin zowel NSAID-gebruik als alcoholgebruik als risicofactor zijn meegenomen en het additief risico beoordeeld is, zijn schaars, van matige kwaliteit en laten tegenstrijdige resultaten zien. Wel is van (overmatig) alcoholgebruik bekend dat dit het risico op een maagbloeding vergroot (Andersen, 2000; Bode, 2003; Kelly, 1995). Ook het gebruik van NSAID's is een duidelijke risicofactor voor het ontstaan van een maagbloeding. Zodanig dat in combinatie met diverse andere risicofactoren wordt aangeraden bij het gebruik van NSAID's ook een PPI als maagbeschermer te starten om het risico te verkleinen (Moens, 2004).

Hoewel er geen goede studies zijn uitgevoerd die het risico gastro-intestinale bijwerkingen bij gebruik van NSAID's (met of zonder PPI) bij patiënten met chronisch risicovol alcoholgebruik hebben onderzocht is het aannemelijk dat het risico bij deze groep wel extra verhoogd is. Op basis van klinische praktijkervaring is de werkgroep daarom van mening dat terughoudend moet worden omgegaan met het voorschrijven van NSAID's bij patiënten met chronisch risicovol alcoholgebruik, maar dat ze, indien geïndiceerd, wel kunnen worden voorgeschreven in combinatie met een PPI.

Onderbouwing

Achtergrond

There is uncertainty about the use and possible dose adjustments of pain medication in patients with chronic alcohol use. Nonsteroidal anti-inflammatory analgesics (NSAIDs) are in many cases the second step in pain management but are also associated with ulcerogenic properties on the gastric mucosa. Chronic alcohol use

can also cause stomach damage. Therefore, it is questioned whether NSAIDs are contraindicated, or whether it is necessary to prescribe a proton pump inhibitor (PPI) when using NSAIDs in patients with chronic alcohol use.

Conclusies / Summary of Findings

Gastric bleeding

No GRADE	No evidence was found regarding the effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on gastric bleeding when compared with placebo or a combination of NSAIDs and PPI in patients with chronic alcohol use, without cirrhosis. <i>Source: -</i>
-----------------	--

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What is the effect of NSAIDs regarding the risk of gastric bleeding compared to placebo or a combination of an NSAID and PPI in adult patients with chronic alcohol use (without cirrhosis)?

P (Patients): adult patients with chronic alcohol use, without cirrhosis

I (Intervention): non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)

C (Comparison): placebo or a combination of NSAIDs and proton pump inhibitor (PPI)

O (Outcomes): complications: gastric bleeding

Relevant outcome measures

The guideline development group considered gastric bleeding as a critical outcome measure for decision making.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The working group defined the GRADE standard limit of 10% difference as a minimal clinically (patient) important difference for the outcome measure gastric bleeding.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 2000 until 20 November 2023. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 780 hits. Studies were selected based on the following criteria systematic review (of) RCTs, cohort studies or case-control studies. Nine studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, nine studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and no studies were included.

Results

All outcome measures

No studies were included in the analysis of the literature.

Level of evidence of the literature

No evidence was found on the effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on gastric bleeding when compared with placebo or a combination of NSAIDs and PPI in patients with chronic alcohol use, without cirrhosis. Therefore, the level of evidence could not be assessed.

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2025

Beoordeeld op geldigheid : 10-09-2025

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Andersen IB, Jørgensen T, Bonnevie O, Grønbaek M, Sørensen TI. Smoking and alcohol intake as risk factors for bleeding and perforated peptic ulcers: a population-based cohort study. *Epidemiology*. 2000 Jul;11(4):434-9. doi: 10.1097/00001648-200007000-00012. PMID: 10874551.

Bode C, Bode JC. Effect of alcohol consumption on the gut. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2003 Aug;17(4):575-92. doi: 10.1016/s1521-6918(03)00034-9. PMID: 12828956.

Kelly JP, Kaufman DW, Koff RS, Laszlo A, Wiholm BE, Shapiro S. Alcohol consumption and the risk of major upper gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol*. 1995 Jul;90(7):1058-64. PMID: 7611196.

Neutel CI, Appel WC. The effect of alcohol abuse on the risk of NSAID-related gastrointestinal events. *Ann Epidemiol*. 2000 May;10(4):246-50. doi: 10.1016/s1047-2797(00)00040-5. PMID: 10854958.

Opioïden

Uitgangsvraag

Hoe moeten we omgaan met gebruik van opioïden bij patiënten met chronisch risicovol alcoholgebruik en pijn?

Aanbeveling

Schrijf bij patiënten met chronisch risicovol alcoholgebruik opioïden voor volgens de pijnladder. Houd er hierbij rekening mee dat chronisch risicovol alcoholgebruik een mogelijke risicofactor is voor langdurig opioïdengebruik.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Voor de literatuursamenvatting is een observationele (retrospectieve) studie gevonden die het effect van opioïden heeft onderzocht t.o.v. geen opioïden bij patiënten met een alcohol intoxicatie (Shenk, 2015). Deze studie rapporteerde alleen over het effect van opioïden op het risico op ademhalingsdepressie (belangrijke uitkomstmaat). Er zijn geen studies gevonden voor de belangrijke uitkomstmaat sedatie en de cruciale uitkomstmaat risico op verslaving. De studie van Shenk (2015) werd gelimiteerd door de retrospectieve studieopzet en imprecisie van de resultaten. Bovendien was er een hoog risico op bias, vanwege ontbreken van baseline data over tolerantie en gebruik van opioïden en het ontbreken van data voor risicofactoren voor ademhalingsdepressie. Hierdoor is de bewijskracht (middels GRADE) zeer laag en kan er geen richting aan de conclusie gegeven worden op basis van deze resultaten.

Er zijn in de literatuursearch geen studies gevonden die als uitkomstmaat het risico op een opioïdenverslaving onderzochten bij patiënten met een alcoholverslaving. Wel zijn er meerdere studies gevonden waarbij een alcoholverslaving als één van de mogelijke risicofactoren werd onderzocht. De uitkomstmaten en definities in deze studies varieerden (zie hieronder) maar waren met name gericht op verlengd/langdurig opioïdengebruik (gedefinieerd als gebruik van opioïden langer dan drie, zes of 12 maanden).

Een meta-analyse van Kuo (2022) onder twee studies bij ruim 30.000 patiënten na een wervelkolomoperatie, vond dat alcoholverslaving een belangrijke risicofactor was (OR 2,37, 95% BI: 2,14 tot 2,64) voor verlengd opioïden gebruik (gedefinieerd als gebruik van opioïden $\geq$ drie maanden). Een systematische review van Zullo (2022) met vijf studies onder oudere patiënten (≥ 60 jaar) vond echter dat alcoholverslaving geen risicofactor was voor langdurig opioïdengebruik (gedefinieerd als gebruik langer dan drie maanden). De drie geïnccludeerde studies naar het effect van alcoholmisbruik op opioïden misbruik (gedefinieerd als problematisch patroon van opioïdengebruik; anders dan voorgeschreven) lieten wisselende resultaten zien. Een systematische review van Pagé (2020) onder chirurgische patiënten had vier studies geïnccludeerd en vond dat alcohol- of drugsafhankelijkheid een potentiële risicofactor was voor verlengd opioïdengebruik (gedurende drie tot zes- of meer dan zes maanden) bij patiënten die niet eerder een opioïd kregen (significante associatie in drie van de vier studies). Tot slot vond Sun (2016) in een grote retrospectieve

cohortstudie onder meer dan 600.000 chirurgische patiënten dat een geschiedenis van alcoholverslaving een belangrijke risicofactor (OR 1,83; 95% BI: 1,35 tot 2,47) was voor chronisch opioïden gebruik (gedefinieerd als gebruik gedurende tenminste 1 jaar na operatie).

Uit deze studies kan worden afgeleid dat alcoholverslaving een risicofactor lijkt voor langdurig opioïden gebruik, al zijn er twijfels of dit ook voor patiënten ouder dan 60 jaar geldt.

Met betrekking tot het effect van opioïdengebruik op sedatie, in vergelijking met geen opioïden of andere pijnmedicatie, zijn er vanuit de literatuur of klinische praktijk geen aanvullende bewijzen om het gebruik van opioïden aan te bevelen danwel te ontraden. De werkgroep doet dan ook geen uitspraak met betrekking tot het effect van opioïden op sedatie in patiënten met een alcoholverslaving in vergelijking met geen opioïden of andere pijnmedicatie.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Een patiënt is gebaat bij goede pijnstilling. Opioïden zijn de derde stap op de pijnladder, die worden toegepast indien er nog geen adequate pijnstilling is verkregen met de eerste twee stappen (paracetamol en NSAID's). Opioïden zijn effectief in het bestrijden van acute pijn. Sedatie als gevolg van opioïden treedt snel op en wordt bij start van opioïden in het ziekenhuis gemonitord. Het risico op afhankelijkheid daarentegen speelt juist als de patiënt ontslagen is en niet meer gemonitord wordt. Uit de overwegingen kan worden afgeleid dat er mogelijk een hoger risico op langdurig opioïdengebruik is bij deze patiëntengroep. Het is belangrijk dit met de patiënt te bespreken, indien er ruimte voor is en dit mee te nemen in de risicoafweging om opioïden te gaan toepassen.

Kosten (middelenbeslag)

Opioïden zijn grotendeels uit patent en derhalve spelen de kosten geen belangrijke rol in de afweging ze wel of niet te gebruiken.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Bovengenoemde studies geven het signaal dat patiënten met een alcoholverslaving mogelijk een hoger risico op langdurig opioïdengebruik hebben en veel studies geven aan dat gepast opioïdgebruik bij deze groep gewenst is. Ook de productinformatie van opioïden geeft aan dat ze voorzichtig moeten worden toegepast bij patiënten met een voorgeschiedenis van alcoholmisbruik. In de generieke module Gepast opioïdengebruik van de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (NVA) worden aanbevelingen gedaan om het risico op misbruik te verminderen.

Als algemene maatregelen wordt aangeraden opioïden voor maximaal zeven dagen voor te schrijven. Bij patiënten met een verhoogd risicoprofiel op misbruik wordt aangegeven dat langwerkende orale preparaten de voorkeur kunnen hebben. Bij langwerkende preparaten valt de maximale concentratie in het bloed later dan bij kortwerkende preparaten wat resulteert in minder bekrachtigende effecten en een minder belonend effect. Daarnaast geeft deze richtlijn aan dat bij een risicofactor voor misbruik aangeraden wordt terughoudender op te treden bij het voorschrijven van opioïden en strakke afspraken te maken over de duur van het gebruik en de beschikbaarheid van opioïden. Hierbij kan worden overwogen laagdrempelig een verslavingsarts in consult te vragen.

Ondanks dat in deze richtlijn terughoudendheid wordt aangeraden, is het zeker ook van belang dat patiënten geen pijnstilling wordt onthouden als ze dit nodig hebben.

Verder moet opgelet worden met het voorschrijven van opioïden bij patiënten die in het kader van hun alcoholverslaving behandeld worden met nalmefeen of naltrexon. Dit zijn opioïd-antagonisten die de werking van opioïden rechtstreeks tegengaan. Indien een patiënt dit middel heeft gebruikt alvorens een behandeling met een opioïd, kan een hogere dosis van het opioïd nodig zijn. Andersom kunnen er onttrekkingsverschijnselen van het opioïd optreden indien er nadien een opioïd-antagonist wordt ingenomen. Indien mogelijk wordt aangeraden het combineren van deze middelen te vermijden.

Gelet op bovenstaande overwegingen adviseert de werkgroep om opioïden voor te schrijven volgens de pijnladder van de WHO. Hierbij dienen de besproken (mogelijke) risico's in acht te worden genomen.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Adequate pijnstilling is belangrijk voor alle patiënten. Aangezien alcohol, naast opioïden, ook sederend werkt zou een combinatie van gebruik theoretisch het risico op een ademhalingsdepressie verhogen bij opioïdengebruik. De geïnccludeerde studie die dit onderzocht kende veel beperkingen maar ondersteunde deze theorie niet. Er is geen bewijs gevonden met betrekking tot het effect van opioïden op sedatie bij patiënten met een alcoholverslaving. Derhalve doet de werkgroep geen uitspraak over opioïdengebruik t.a.v. deze complicatie.

Een (verleden van een) alcoholverslaving lijkt mogelijk een risico te zijn voor langdurig opioïdengebruik. Het is belangrijk om opioïden gepast voor te schrijven bij patiënten met een alcoholverslaving. De generieke module Gepast opioïdengebruik van de NVA geeft hier handvatten voor, zoals de voorkeur voor het voorschrijven van langwerkende opioïden.

Onderbouwing

Achtergrond

There is uncertainty about the use and possible dose adjustments of pain medication in patients with chronic alcohol use. Because alcohol can enhance the sedative effect of many medicines (including opioids), the simultaneous use of opioids and alcohol is often advised against. However, it is unclear what size this effect is and whether oxycodone and/or potential dose adjustment reduces this risk. In addition, according to the registration text of oxycodone, there are signals that patients with an alcohol addiction also have a higher risk of developing an opiate addiction when using opiates. It is unclear to what extent opiates can be used safely in people with alcohol addiction and whether additional measures (lower dosage, restraint in rapid dose increases) can reduce the risk of opiate addiction or increased sedative effect.

Conclusies / Summary of Findings

Respiratory depression

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of opiates on respiratory depression compared with placebo or other pain medication in patients with chronic alcohol use and pain (without cirrhosis). <i>Source: Shenk, 2015</i>
-----------------------	---

Sedation

No GRADE	No evidence was found regarding the effect of opiates on sedation compared with placebo or other pain medication in patients with chronic alcohol use and pain (without cirrhosis). <i>Source: -</i>
-----------------	--

Risk of addiction

No GRADE	No evidence was found regarding the effect of opiates on risk of addiction compared with placebo or other pain medication in patients with chronic alcohol use and pain (without cirrhosis). <i>Source: -</i>
-----------------	---

Samenvatting literatuurDescription of studies

Shenk (2015) performed a retrospective medical record review to determine the rate of respiratory depression in intoxicated trauma patients who receive opioids versus patients who did not receive opioids. A total of 233 patients were included in the study, of which 117 patients received opioids and 116 patients did not receive opioids. The total received opioid doses were converted to fentanyl equivalent doses, with a median of 117 µg (IQR 50 to 200). The study groups were similar regarding median age (I: 44 years (IQR 15), C: 41 years (IQR 18)) and percentage of males (I: 75%, C: 82%). The median blood alcohol content (BAC) at baseline was lower in the intervention group (0.00205 g/l, IQR 0.0009) compared to the control group (0.00237 g/l, IQR 0.00104). However, the given numbers for BAC seem unlikely as these are far below the detection level of 0.1 mg/dL as reported in the study article. It was not reported whether the included study population had a history of alcohol abuse. The study outcome of interest was respiratory depression, which was defined as the presence of at least one of the following criteria: respiratory rate <10 breaths per minute, oxygen saturation <90% requiring supplemental oxygen, need for endotracheal intubation and use of naloxone within 4 hours of ED admission. The study was limited due to its retrospective design and absence of data on opioid tolerance and use at baseline. In addition, no data was reported regarding risk factors for respiratory depression, including chronic obstructive pulmonary disease (COPD) or impaired kidney or liver function.

Results*Respiratory depression*

Shenk (2015) reported on the outcome respiratory depression, using the definition as described above. Respiratory depression occurred in 23/117 (19.7%) of patients who received opioids, compared to 26/116 (22.4%) of patients who did not receive opioids. The corresponding risk ratio (95%CI) is 0.88 (0.53 to 1.44) in

favor of the opioid group, which is considered clinically relevant.

Shenk (2015) further reported that a higher cumulative fentanyl dose was associated with respiratory depression. However, no full outcome data were reported for this result. Therefore, this result will not be further considered.

Sedation and risk of addiction

The included study did not report on the outcome measures sedation and risk of addiction.

Level of evidence of the literature

The level of evidence came from an observational study and therefore started as low.

Respiratory depression

The level of evidence regarding the outcome measure respiratory depression was downgraded by two levels because of risk of bias and number of included patients (effect estimate crossed both the upper and lower limit for clinical relevance, -2 levels for imprecision).

Sedation and risk addiction

No evidence was found on the effect of opiates on the outcome measures sedation and risk of addiction, compared with placebo or other pain medication in patients with chronic alcohol abuse and pain, without cirrhosis. Therefore, the level of evidence could not be assessed.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What is the effect of opiates regarding the risk of complications and risk of addiction compared to placebo or other pain medication in adult patients with chronic alcohol use (without cirrhosis)?

P (Patients): adult patients with chronic alcohol use, without cirrhosis

I (Intervention): opioids

C (Comparison): placebo or other pain medication

O (Outcomes): complications (respiratory depression, sedation)

Patients with cirrhosis were excluded because the severe hepatic impairment caused by cirrhosis decreases the clearance of opioids and subsequently increases the risk of adverse effects which can bias the results. In this literature review we were purely interested in the effect of opioids versus placebo or other pain medication in patients with chronic alcohol use on complications and risk of addiction.

Relevant outcome measures

The guideline development group considered risk of addiction as a critical outcome measure for decision making; and complications as an important outcome measure for decision making.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The working group defined a 10% difference ($RR < 0.91$ or > 1.10) as a minimal clinically (patient) important difference for all (dichotomous) outcomes.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched for with relevant search terms from 2000 until 1 December 2023. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 4657 hits (451 systematic reviews, 937 RCTs and 3269 observational studies). First, systematic reviews were selected based on the PICO described above. Of these, nine studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, eight studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and no studies were included. Hereafter, RCTs and observational studies were selected based on the PICO described above with the help of ASReview. Of all studies, one study was initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, this study was included.

Results

One study was included in the analysis of the literature (Shenk, 2015). Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2025

Beoordeeld op geldigheid : 10-09-2025

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Kuo CC, Soliman MAR, Iskander J, Rho K, Khan A, Jowdy PK, Pollina J, Mullin JP. Prolonged Opioid Use After Lumbar Fusion Surgery: A Meta-Analysis of Prevalence and Risk Factors. *World Neurosurg.* 2022 Dec;168:e132-e149. doi: 10.1016/j.wneu.2022.09.058. Epub 2022 Sep 19. PMID: 36285666.

Pagé MG, Kudrina I, Zomahoun HTV, Croteau J, Ziegler D, Ngangue P, Martin E, Fortier M, Boisvert EE, Beaulieu P, Charbonneau C, Cogan J, Daoust R, Martel MO, Néron A, Richebé P, Clarke H. A Systematic Review of the Relative Frequency and Risk Factors for Prolonged Opioid Prescription Following Surgery and Trauma Among Adults. *Ann Surg.* 2020 May;271(5):845-854. doi: 10.1097/SLA.0000000000003403. PMID: 31188226.

Shenk E, Barton CA, Mah ND, Ran R, Hendrickson RG, Watters J. Respiratory depression in the intoxicated trauma patient: are opioids to blame? *Am J Emerg Med.* 2016 Feb;34(2):250-3. doi: 10.1016/j.ajem.2015.10.053. Epub 2015 Nov 9. PMID: 26614581.

Sun EC, Darnall BD, Baker LC, Mackey S. Incidence of and Risk Factors for Chronic Opioid Use Among Opioid-Naïve Patients in the Postoperative Period. *JAMA Intern Med.* 2016 Sep 1;176(9):1286-93. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.3298. Erratum in: *JAMA Intern Med.* 2016 Sep 1;176(9):1412. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.5221. Erratum in: *JAMA Intern Med.* 2022 Jun 1;182(6):690. doi: 10.1001/jamainternmed.2022.0812. Erratum in: *JAMA Intern Med.* 2022 Jul 1;182(7):783. doi:

10.1001/jamainternmed.2022.1632. PMID: 27400458; PMCID: PMC6684468.

Zullo AR, Danko KJ, Moyo P, Adam GP, Riester M, Kimmel HJ, Panagiotou OA, Beaudoin FL, Carr D, Balk EM. Prevention, Diagnosis, and Management of Opioids, Opioid Misuse, and Opioid Use Disorder in Older Adults [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2020 Nov. Report No.: 21-EHC005. PMID: 33211447.

Somatische gevolgen en stoornissen: alcohol en zwangerschap

Uitgangsvraag

Op 31 december 2004 werd het gezondheidsraadrapport "Risico's van alcoholgebruik bij conceptie, zwangerschap en borstvoeding" aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport aangeboden ¹. Het rapport is te downloaden via de website (www.gr.nl). In dat rapport werd gebruik gemaakt van de systematiek van de CBO-richtlijnontwikkeling voor het beantwoorden van onder meer de volgende vragen:

1. Welke effecten heeft matig alcoholgebruik vóór de conceptie op vruchtbaarheid en zwangerschap?
2. Welke effecten heeft matig alcoholgebruik tijdens de zwangerschap op het (ongeboren) kind?
3. Welke effecten heeft matig alcoholgebruik door de zogende moeder op haar zuigeling?

Deze vragen zijn ook gehanteerd als uitgangsvragen voor de huidige richtlijn.

¹ Gezondheidsraad. Risico's van alcoholgebruik bij conceptie, zwangerschap en borstvoeding. Den Haag: Gezondheidsraad, 2005; publicatie nr 2004/22.

Aanbeveling

Aan vrouwen die zwanger willen worden en hun partners moet geadviseerd worden geen alcoholhoudende drank te gebruiken.

Vrouwen die zwanger zijn en alcohol gebruiken dienen er gedurende de gehele zwangerschap op te worden gewezen het gebruik van alcohol te staken omdat er geen veilige ondergrens voor gebruik bestaat. Het staken van het alcoholgebruik is in ieder trimester nog zinvol.

Het wordt vrouwen die borstvoeding geven ontraden om alcohol te gebruiken.

Het advies om bier te drinken met het oogmerk de moedermelkproductie te bevorderen moet als schadelijk worden beschouwd.

Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

Onderbouwing

Achtergrond

Alcoholgebruik in de zwangerschap kan het foetaal alcohol syndroom (FAS) ten gevolge hebben, dat bestaat uit de combinatie van een aantal afwijkingen, waarin meestal sprake is van gelaatsafwijkingen (dunne bovenlip met dun lippenrood en een vlak middengedeelte van de bovenlip, kleine ooglidspleet), lichaamsgroei en hoofdomtrek < 10de percentiel, en hersenafwijkingen (eg corpus callosum defect) met neurologische en cognitieve of intelligentie stoornissen (Bertrand e.a., 2004). Daarnaast kan alcohol gebruik rond de conceptie, in de zwangerschap en gedurende de borstvoeding nog tot vele andere ongewenste effecten op de

reproductie of het zwangerschapsproduct leiden. Dit betreft de kans om zwanger te worden, de kans op miskramen en intrauteriene vruchtdood, maar waarschijnlijk ook een verhoogde kans op aangeboren afwijkingen, zoals een gespleten lip of gehemelte en afwijkingen aan nieren en hart.

In Nederland gebruikt ongeveer 80% van de vrouwen in de vruchtbare leeftijd alcoholhoudende drank. Veel vrouwen staken het alcoholgebruik zodra ze zwanger zijn of eerder al, als ze zwanger willen worden. Toch blijft naar schatting 35% tot 50% van de zwangere vrouwen in Nederland alcoholhoudende drank gebruiken. Afhankelijk van de leeftijdsgroep varieert het percentage niet-zwangere Nederlandse vrouwen dat zwaar drinkt van 3% tot 12%; zware drinkers gebruiken gemiddeld zes of meer standaard horecaglazen alcoholhoudende drank per dag. Na het vaststellen van een zwangerschap stoppen zware drinkers minder vaak met het drinken van alcoholhoudende drank dan vrouwen met een lager alcoholgebruik.

In het rapport worden de volgende maten gehanteerd conform de definitie van het NIGZ: 'matig alcoholgebruik' voor de gemiddelde alcoholconsumptie twee standaardglazen (20 gram ethanol) per dag en voor incidentele gelegenheden drie standaardglazen (30 gram ethanol) per dag, 'bingedrinking' als het gebruik van zes of meer standaardglazen (60 gram ethanol of meer) per dag in een kort tijdsbestek, afgewisseld met perioden van nauwelijks tot niet drinken.

De belangrijkste conclusies uit het gezondheidsraad rapport en hun niveau van evidence zijn in deze module samengevat.

Conclusies / Summary of Findings

Vruchtbaarheid

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat het gebruik van ethanol door man of vrouw leidt tot een verminderde vruchtbaarheid; dit effect lijkt dosisafhankelijk en begint mogelijk al bij minder dan gemiddeld 10 gram per dag.
-----------------	--

(Functionele) Teratogeniciteit

Niveau 1,2,3	Blootstelling aan gemiddeld 60 gram (niveau 2) of 90 gram (niveau 1) ethanol per dag in het eerste trimester van de zwangerschap leidt tot gelaatsafwijkingen karakteristiek voor FAS, terwijl gemiddeld 12 gram al leidt tot een lagere psychomotore ontwikkeling op eenjarige leeftijd (niveau 1). Bingedrinking leidt ook bij een gebruik van minder dan gemiddeld 60 gram ethanol per dag tot een verhoogde kans op FAS (niveau 3).
---------------------	---

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat alcoholconsumptie tijdens de zwangerschap de psychomotore ontwikkeling op de langere termijn (zes tot veertien jaar; dosisafhankelijk) schaadt en de kans op alcoholgerelateerde problematiek op latere leeftijd vergroot.
-----------------	---

Zwangerschapsuitkomst

Niveau 1,2,3	Alcoholgebruik door zowel man als vrouw verhoogt in de weken rond de conceptie (niveau 1) alsook gebruik van 10 gram (niveau 2) of minder (niveau 3) alcohol tijdens de zwangerschap de kans op miskramen en foetale sterfte meer naarmate het gebruik langduriger plaats vindt.
---------------------	--

Niveau 2	Het is aannemelijk dat bij vrouwen die gemiddeld 17 gram ethanol of meer per dag gebruiken de zwangerschapsduur korter is. Het risico van vroeggeboorte is groter met name bij gebruik in het tweede of derde trimester van de zwangerschap.
-----------------	--

Niveau 2,3	Het is aannemelijk dat consumptie van gemiddeld 20 gram ethanol of meer per dag in de zwangerschap de foetale groei remt (niveau 2). Bij gemiddeld 60 gram (niveau 2) of 12 gram (niveau 3) kan de lichaamsomvang tot aan de puberteit verminderd zijn.
-------------------	---

Borstvoeding

Niveau 1	Alcoholconsumptie door de moeder verlaagt de melkinname door de baby meer naarmate de consumptie hoger is (21-23% minder na eenmalige consumptie van 15 tot 20 gram).
-----------------	---

Samenvatting literatuur

Buitenlandse richtlijnen

De Deense richtlijn (Deense gezondheidsraad; 1999) komt goeddeels overeen met en is net zo gedetailleerd als het advies van de Gezondheidsraad. In de Canadese adviezen ter preventie van FAS wordt vooral ingegaan op wat de zorgverlener moet doen, wanneer over matig alcoholgebruik bij zwangeren wordt gesignaleerd. Het gebruik van geringe hoeveelheden alcohol zou niet tot ongerustheid van de zwangere moeten leiden, maar er moet op gewezen worden, dat stoppen met drinken te allen tijde gunstig is voor het ongeboren kind en haarzelf. In de richtlijnen van de VS (Health.gov, 2005; Guidelines FAS, 2005), het Verenigd Koninkrijk (pregnancy and alcohol, 2006) en Australië (Australian alcohol guidelines, 2001) worden minder uitgebreide adviezen gegeven en beperken deze zich tot de zwangerschap en de borstvoeding. In de VS wordt in the dietary guidelines (Health.gov, 2005) het advies gegeven geen alcohol tijdens de zwangerschap te gebruiken en de blootstelling van hun zuigeling aan alcohol te beperken door de timing van alcoholgebruik af te stemmen op het borstvoedingsschema, terwijl het advies geen alcohol te gebruiken door de CDC (Guidelines FAS, 2005) ook wordt aangeraden aan hen die zwanger willen worden. In het meest recente advies uit het Verenigd Koninkrijk adviseert het Britse Departement van Gezondheid zwangere vrouwen en vrouwen met zwangerschapswens niet meer dan een tot twee standaardglazen per week te gebruiken (8 tot 16 gram ethanol per week). In de adviezen uit Australië wordt als belangrijkste advies gegeven om te overwegen voor achtereenvolgens de zwangerschap helemaal niet te drinken en tijdens de borstvoeding het alcoholgebruik te beperken tot een eenheid per dag. In alle adviezen wordt alcoholconsumptie in het begin van de zwangerschap als meest gevaarlijk beschouwd (inclusief de periode, dat men nog niet weet dat men zwanger is (Australian alcohol guidelines, 2001).

Aanvullende literatuurbespreking

Het valt op dat effecten van zwaar drinken op de reproductie en het nageslacht onmiskenbaar zijn: verminderde vruchtbaarheid, verhoogde kans op miskramen, intra-uteriene sterfte, het optreden van het Foetaal Alcohol Syndroom (FAS), vroeggeboorte, foetale en postnatale groeivertraging tot aan de puberteit. Bij matig alcoholgebruik lijken deze effecten ook mogelijk en er kan geen veilige grens gegeven worden, waarbij het gebruik van alcohol door de ouders rondom de conceptie en door de zwangere veilig te noemen

is. Vermoedelijk is dat het gevolg van de wijze, waarop ethanol in het lichaam wordt gemetaboliseerd. Ook omdat bij bingedrinking het risico op FAS al bij een relatief laag gemiddeld gebruik verhoogd is, lijken effecten van alcohol vooral gerelateerd aan de piekconcentraties in het bloed van de zwangere vrouw. Abel stelt in twee overzichtsartikelen (Abel 1995, 1999), dat de sociaal-economische situatie van de vrouw maakt dat alcohol leidt tot FAS. Hij wijst daarbij op de discrepantie tussen de bevindingen in Amerikaanse studies en Europese studies, waarbij opvalt dat in Europese studies vaak geen of minder verband tussen alcoholgebruik en FAS wordt gevonden dan in de Amerikaanse studies. Hij veronderstelt, dat verschil in drinkgedrag tussen de Verenigde Staten (bingedrinking) en sommige Europese landen, waar onderzoek is gedaan (chronisch gebruik) het al dan niet bestaan van een verband tussen gemiddeld alcoholgebruik en het optreden van FAS verklaart. De argumentatie is begrijpelijk. Gezien de onrustbarende veranderingen in drinkgedrag onder jongeren, inclusief jonge meisjes, in Nederland - waarbij meer sprake is van bingedrinking - is het aannemelijk dat de incidentie van FAS in ons land zal toenemen. Gewaarschuwd moet worden tegen het gebruik van alcohol in het algemeen voor en tijdens de zwangerschap, maar zeker tegen het gebruik van grotere hoeveelheden in een korte tijd.

Wat ook uit diverse onderzoeken blijkt is, dat het gevaar van alcoholgebruik zich niet beperkt tot de periode rond de conceptie en in het eerste trimester, maar dat de gevolgen voor met name de mentale retardatie, de kans op vroeggeboorte en de kans op groeivertraging gerelateerd zijn aan voortgezet gebruik tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap. Dit impliceert dat de hulpverleners zwangeren moeten informeren over de gevaren van voortgezet alcoholgebruik en moeten motiveren of zonodig ondersteunen hun alcoholgebruik te reduceren. Hierbij moet vooral gewaarschuwd worden tegen bingedrinking.

Zoeken en selecteren

Ten behoeve van de uitgangsvragen is met behulp van Pubmed een literatuursearch in Medline verricht over mei 2004 tot en met mei 2006, de periode volgend op de inclusie van het gezondheidsraad(GR-)rapport. Deze zoekactie leverde geen nieuwe informatie op, die de conclusies van het GR-rapport beïnvloeden. Om die reden is het GR-rapport als uitgangspunt genomen voor de huidige richtlijn en zullen we hieronder de belangrijkste conclusies van het gezondheidsraad rapport bespreken.

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2025

Beoordeeld op geldigheid : 01-01-2009

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Bertrand, J., Floyd, R.L., Weber, M.K. e.a. (2004). Fetal alcohol syndrome: guidelines for referral and diagnosis. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; Available at http://www.cdc.gov/ncbddd/fas/documents/FAS_guidelines_accessible.pdf.

Deense gezondheidsraad, 1999, zie voor bespreking: Gezondheidsraad. Risico's van alcoholgebruik bij conceptie, zwangerschap en borstvoeding. Den Haag: Gezondheidsraad, 2005; publicatie nr 2004/22.

www.health.gov/dietaryguidelines/dga2005/report

Guidelines for Identifying and Referring Persons with Fetal Alcohol Syndrome.(2005). Morbidity and Mortality Weekly Report,54:11.

How much is too much: pregnancy and alcohol; October 2006. www.dh.gov.uk.

http://www.dh.gov.uk/PublicationsAndStatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/PublicationsPoMcyAndGuidance/fs/en?CONTENT_ID=4139674&chk=4FkDN8

Australian Alcohol Guidelines: Health Risks and Benefits <http://www.nhmrc.gov.au/publications/synopses/ds9syn.htm> oktober, 2001.

Abel, E.L., Hannigan, J.H. (1995). Maternal risk factors in fetal alcohol syndrome: provocative and permissive influences. *Neurotoxicol Teratol*, 17(4):445-62 Erratum in: *Neurotoxicol Teratol* 1995;17(6):689.

Abel, E.L. (1999). What really causes FAS? *Teratology*, 59(1):4.

Communicatie en bejegening

Uitgangsvraag

Welke aspecten zijn belangrijk in het bespreekbaar maken van alcoholgebruik en in de bejegening van patiënten met somatische complicaties ten gevolge van alcoholgebruik?

Aanbeveling

Maak alcoholgebruik bespreekbaar op een niet-veroordelende wijze.

Maak onderscheid tussen het individu en het gedrag of condities bij het bespreekbaar maken van (risicovol) alcoholgebruik.

Neem een rol in de (vroeg)signalering van alcoholgebruik en vervolgens in het motiveren van de patiënt om het alcoholgebruik te veranderen. Verwijs door naar een hulpinstantie die kan begeleiden bij het alcoholgebruik. Zie de [module over ketenzorg](#) voor overwegingen en aanbevelingen over een zorgpad (incl. verwijzing).

Informeer de patiënt over de somatische consequenties van het alcoholgebruik. Classificeer risicovol alcoholgebruik hiermee als een medisch probleem om zo samen met de patiënt (*shared decision making*) een passend, en binnen de psychosociale context van patiënt haalbaar, behandelplan op te stellen.

Overwegingen

Bespreekbaar maken van alcoholgebruik als probleem

Medisch specialisten/zorgprofessionals krijgen op verschillende manieren te maken met patiënten die somatische complicaties van alcoholgebruik hebben. Dit kan zijn omdat het alcoholgebruik direct geleid heeft tot lichamelijke schade zoals bij levercirrose. Communicatie over alcoholgebruik en uitleg over het nadelig effect hiervan door de zorgprofessional mag in zo'n geval als vanzelfsprekend worden verondersteld. Alcoholgebruik kan echter ook indirect hebben geleid tot lichamelijke schade, zoals een val van de trap bij een patiënt onder invloed van alcohol. Ook hier is een leidende rol weggelegd voor de zorgprofessional in de (vroeg)signalering en het bespreekbaar maken van alcoholgebruik, in het motiveren van de patiënt het gedrag te veranderen en zo nodig door te verwijzen naar passende hulp (zie hiervoor ook de [module ketenzorg](#)).

Onvoldoende tijd, onvoldoende kennis over alcoholgebruik, onzekerheid over eigen communicatievaardigheden, een (voor)oordeel over alcohol en eigen alcoholgebruik zijn redenen waarom communicatie over alcoholgebruik door de zorgprofessional wordt vermeden (Gargaritano, 2020). De zorgprofessional dient zich bewust te zijn van deze mogelijke onderliggende beperkende factoren.

Stigmatisering – gepast taalgebruik

Gepast taalgebruik door - en een niet veroordelende houding van de zorgprofessionals zijn van groot belang bij het bespreken van (risicovol) alcoholgebruik. In een systematische review (Boekel, 2013) wordt geconcludeerd dat zorgprofessionals een negatieve houding hebben ten opzichte van patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol. Patiënten ervaren gedurende de behandeling belemmerende factoren als

geweld, manipulatie, gebrek aan vertrouwen in herstel en slechte motivatie van de zorgprofessionals. Daarnaast ontbreekt het de zorgprofessionals ook aan goede educatie en scholing om deze patiëntengroep op een adequate manier te benaderen, resulterend in suboptimale zorg aan deze groep patiënten (Van Boekel 2013).

Ook vanuit de maatschappij veroordeelt men patiënten die door alcoholgebruik somatische problemen hebben opgelopen en heeft men weinig vertrouwen in herstelmogelijkheden (van Boekel, 2015). Dit terwijl zogenaamd “sociaal” alcoholgebruik vanuit de maatschappij als vanzelfsprekend gezien wordt. Stigmatiserend taalgebruik en de veroordeling vanuit de maatschappij kunnen, in combinatie met een negatieve houding van zorgprofessionals, leiden tot een gevoel van schuld en schaamte. Hierdoor wordt voorbijgegaan aan individuele kwaliteiten en de identiteit van de persoon die door alcoholgebruik somatische problemen heeft opgelopen. Dit kan tot gevolg hebben dat patiënten met risicovol alcoholgebruik een negatief zelfbeeld ontwikkelen en dat het vermogen om hun gedrag te veranderen negatief wordt beïnvloed (Shi, 2022; Schomerus, 2022; Vaz, 2024 en van Boekel, 2013).

Bij het bespreken van (risicovol) alcoholgebruik is het belangrijk om eerst te refereren aan het individu en pas daarna aan het gedrag of condities en te kiezen voor oordeelsvrij taalgebruik. Bijvoorbeeld: ‘U heeft een leven waar stress een grote rol speelt en door het drinken van alcohol kunt u zich waarschijnlijk beter ontspannen’, in plaats van ‘U een bent een alcoholist’. Communicatie op deze manier doet recht aan het feit dat het gedrag van een patiënt met risicovol alcoholgebruik slechts een aspect is van deze persoon, en de persoon niet per definitie karakteriseert. Termen als alcoholist, verslaafde of gebruiker labelen individuen naar hun ziekte en doen geen recht aan individuele verschillen in het alcoholgebruik, de onderliggende redenen voor het gebruik en de ervaringen daarbij en moeten worden beschouwd als stigmatiserend. In de DSM-5 wordt bij de classificatie van alcoholstoornis dan ook niet gesproken over verslaafden of alcoholisten, maar wordt uitgegaan van gedrag dat classificeert voor de af- of aanwezigheid van een alcoholstoornis (zie Tekstvak; APA, 2013).

Tabel 1: Definitie stoornis in het gebruik van alcohol volgens de DSM-5 (APA, 2013)

Definitie volgens DSM-5

“Er is sprake van een stoornis in het gebruik van alcohol (hierna: alcoholstoornis) bij een problematisch patroon van alcoholgebruik dat leidt tot klinisch significante beperkingen of lijdensdruk”.

Criteria stoornis in het gebruik van alcohol (DSM-5)

- Vaak grotere hoeveelheden of langer alcohol gebruiken dan het plan was.
- Er is een besliste wens om te stoppen of minderen met drinken of er is zonder succes geprobeerd om dit te doen.
- Er wordt veel tijd gestoken in het verkrijgen van alcoholhoudende drank en in de consumptie ervan. Ook kan veel tijd nodig zijn om te herstellen van de effecten ervan.
- De persoon voelt een hunkering, sterke wens of drang tot alcoholgebruik.
- Er is herhaaldelijk alcoholgebruik met als gevolg dat iemand tekortschiet op het werk, op school of thuis.
- Iemand blijft alcohol gebruiken hoewel dit een sociaal, beroepsmatig, psychisch of lichamelijk probleem in stand houdt of verergert.
- Belangrijke sociale, beroepsmatige of vrijetijdsactiviteiten zijn opgegeven of verminderd vanwege het alcoholgebruik.
- Iemand drinkt herhaaldelijk in situaties waarin dit fysiek gevaarlijk is (bijvoorbeeld autorijden onder invloed).
- Iemand gaat door met drinken al kent men de nadelen daarvan voor functioneren of de gezondheid.
- Iemand heeft een sterke gewenning of tolerantie. Drinken van dezelfde hoeveelheid heeft minder effect dan eerder. Of: de persoon moet meer drinken om dronken te worden of een ander gewenst effect te bereiken. Stoppen of minderen met drinken leidt tot ontweningsverschijnselen, ook wel onthoudingsverschijnselen genoemd, zoals een kater. Het drinken heeft vaak tot doel deze verschijnselen te verlichten of voorkomen.

Er is sprake van een lichte alcoholstoornis als 2 of 3 van de in totaal 11 criteria in het afgelopen jaar aanwezig waren. Bij 3 of 4 criteria spreekt men van een matige stoornis, bij 6 of meer van een ernstige stoornis. De ernstige alcoholstoornis komt het beste overeen met de term alcoholverslaving die in het dagelijks leven vaak gebruikt wordt.

Fysiologische, sociologische, psychologische, economische, politieke en andere omgevingsfactoren zijn van invloed op het ontstaan risicovol alcoholgebruik. Echter, classificatie van het risicovolle alcoholgebruik in een medische context, zonder stigmatisering van falen of schuld, geeft de mogelijkheid om een medisch behandelplan gericht op herstel op te stellen. Hierbij dient er wel rekening te worden gehouden met de mogelijk onderliggende psychologische factoren/context van patiënt. Bij het opstellen van het behandelplan is het van belang om samen met de patiënt via *shared decision making* tot een realiseerbaar plan te komen, waarbij de autonomie van patiënt gewaarborgd blijft.

Screening and brief intervention (SBI)

Er zijn verschillende systematische methoden ontwikkeld om alcoholgebruik bespreekbaar te maken binnen een medische context. Deze interventies zijn doorgaans gebaseerd op motiverende gespreksvoering en zijn bewezen effectief in het verminderen van alcoholgebruik. De meest onderzochte interventies zijn SBI en

Screening, Brief Intervention and Referral to Treatment (SBIRT).

SBI bestaat uit een gestructureerde screening van (risicovol) alcoholgebruik met een gevalideerd instrument en vervolgens het geven van een advies of het uitvoeren van een korte interventie met als doel om patiënten te stimuleren om hun alcoholconsumptie te verminderen c.q. te stoppen (Joseph, 2017). SBI is gebaseerd op de aanname dat individuen niet bekend zijn met het schadelijke effect van alcohol en positief zouden kunnen reageren op een kort advies van hun zorgverlener over hoe ze hun alcoholgebruik zouden kunnen verminderen. De AUDIT-score is in Nederland de meest gebruikte screening tool om risicovol alcoholgebruik te identificeren.

In een Cochrane meta-analyse van 34 studies blijkt dat individuen die, in de eerste lijn of op de eerste hulp een korte interventie ondergingen na 1 jaar 20 gram/week minder alcohol dronken. SBI is niet ontwikkeld voor ernstige vormen van stoornissen in het gebruik van alcohol en is bij deze groep patiënten ook niet effectief gebleken (Kaner, 2018).

SBIRT is in 2003 ontwikkeld om zich op het gehele spectrum van alcoholgebruik, inclusief zwaar alcoholgebruik, te richten waarbij de patiënt die overmatig alcohol drinkt wordt verwezen voor adequate behandeling (Bray, 2017). SBIRT is effectief in het verminderen van alcoholgebruik op korte termijn. De gezondheidswinst op langere termijn is echter onduidelijk (Adhikari, 2024; Bruguera, 2021 en Barata, 2017).

Kools (2022) concludeerden middels onderzoek waarbij zorgverleners die in of in samenwerking met zes algemene Nederlandse ziekenhuis werken, werden geïnterviewd, dat de implementatie van alcoholinterventies voor patiënten in deze algemene ziekenhuizen nog in de kinderschoenen staat. De ondervraagde zorgverleners benadrukken dat het belangrijk is om een duidelijk ziekenhuisprotocol te hebben over hoe om te gaan met het bespreekbaar maken van, interveniëren en verwijzen van een patiënt met risicovol alcoholgebruik. Hierbij zou continue scholing van de zorgprofessional en samenwerking met stakeholders binnen en buiten het ziekenhuis gewaarborgd moeten zijn.

De Werkgroep Tweedelijns heeft de handreiking "Implementatie (vroeg)signalering alcoholproblematiek" voor ziekenhuizen ontwikkeld waarin vier stappen worden beschreven - te weten case finding, screening, kortdurende interventie en behandeling -, die een zorgprofessional kan zetten om (vroeg)signalering van alcoholproblematiek te implementeren op de werkvloer.

In de handreiking worden de onderstaande twee vragen genoemd die als eerste stap gebruikt kunnen worden om op een gepaste manier vermoedens van risicovol alcoholgebruik bespreekbaar te maken:

- Bij mensen die dezelfde klachten hebben als u blijkt, uit wetenschappelijk onderzoek, dat alcoholgebruik een rol kan spelen bij het in stand houden en verergeren van de klachten. Drinkt u weleens alcohol?
- Heeft u zich weleens afgevraagd of deze klachten samen kunnen hangen met alcoholgebruik?

Indien er positieve case finding is kan er worden overgegaan tot de volgende stap "Screening" en indien geïndiceerd vervolgens kortdurende interventie en behandeling. Zie de module ketenzorg voor overwegingen en aanbevelingen voor een zorgpad. Hierin wordt ook verwijzing uitvoerig besproken.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

Voor bovenstaande vraag/vragen is gezien de aard van de vragen geen systematisch literatuuronderzoek verricht. De aanbevelingen zijn gebaseerd op de beschreven overwegingen. Deze overwegingen zijn opgesteld door de werkgroepleden op basis van kennis uit de praktijk en waar mogelijk onderbouwd door niet-systematisch literatuuronderzoek.

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2025

Beoordeeld op geldigheid : 10-09-2025

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Adhikari K, Teare GF, Belon AP, Lee B, Kim MO, Nykiforuk C. Screening, brief intervention, and referral to treatment for tobacco consumption, alcohol misuse, and physical inactivity: an equity-informed rapid review. *Public Health*. 2024 Jan;226:237-247. doi: 10.1016/j.puhe.2023.11.001. Epub 2023 Dec 12. PMID: 38091812.
- American Psychiatric Association (APA). (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*. Washington DC American Psychiatric Association.
- Barata IA, Shandro JR, Montgomery M, Polansky R, Sachs CJ, Duber HC, Weaver LM, Heins A, Owen HS, Josephson EB, Macias-Konstantopoulos W. Effectiveness of SBIRT for Alcohol Use Disorders in the Emergency Department: A Systematic Review. *West J Emerg Med*. 2017 Oct;18(6):1143-1152. doi: 10.5811/westjem.2017.7.34373. Epub 2017 Sep 21. PMID: 29085549; PMCID: PMC5654886.
- van Boekel LC, Brouwers EP, van Weeghel J, Garretsen HF. Stigma among health professionals towards patients with substance use disorders and its consequences for healthcare delivery: systematic review. *Drug Alcohol Depend*. 2013 Jul 1;131(1-2):23-35. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2013.02.018. Epub 2013 Mar 13. PMID: 23490450.
- van Boekel LC, Brouwers EP, van Weeghel J, Garretsen HF. Comparing stigmatising attitudes towards people with substance use disorders between the general public, GPs, mental health and addiction specialists and clients. *Int J Soc Psychiatry*. 2015 Sep;61(6):539-49. doi: 10.1177/0020764014562051. Epub 2014 Dec 9. PMID: 25500945.
- Bray JW, Del Boca FK, McRee BG, Hayashi SW, Babor TF. Screening, Brief Intervention and Referral to Treatment (SBIRT): rationale, program overview and cross-site evaluation. *Addiction*. 2017 Feb;112 Suppl 2:3-11. doi: 10.1111/add.13676. PMID: 28074566.
- Bruguera P, Barrio P, Manthey J, Oliveras C, López-Pelayo H, Nuño L, Miquel L, López-Lazcano A, Blithikioti C, Caballeria E, Matrai S, Rehm J, Vieta E, Gual A. Mid and long-term effects of a SBIRT program for at-risk drinkers attending to an emergency department. Follow-up results from a randomized controlled trial. *Eur J Emerg Med*. 2021 Oct 1;28(5):373-379. doi: 10.1097/MEJ.0000000000000810. PMID: 33709997.
- Gargaritano KL, Murphy C, Ayeung AB, Doyle F. Systematic Review of Clinician-Reported Barriers to Provision of Brief Advice for Alcohol Intake in Hospital Inpatient and Emergency Settings. *Alcohol Clin Exp Res*. 2020 Dec;44(12):2386-2400. doi: 10.1111/acer.14491. Epub 2020 Nov 21. PMID: 33119905.
- Joseph J, Basu D. Efficacy of Brief Interventions in Reducing Hazardous or Harmful Alcohol Use in Middle-Income Countries: Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Alcohol Alcohol*. 2017 Jan;52(1):56-64. doi: 10.1093/alcalc/aww054. Epub 2016 Aug 27. PMID: 27567270.
- Kaner EF, Beyer FR, Muirhead C, Campbell F, Pienaar ED, Bertholet N, Daeppen JB, Saunders JB, Burnand B. Effectiveness of brief alcohol interventions in primary care populations. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Feb 24;2(2):CD004148. doi: 10.1002/14651858.CD004148.pub4. PMID: 29476653; PMCID: PMC6491186.
- Kools N, van de Goor I, Bovens RHL, van de Mheen D, Rozema AD. Impeding and facilitating factors for the implementation of alcohol interventions in hospitals: a qualitative and exploratory study among Dutch healthcare professionals. *BMC Health*

Serv Res. 2022 Jan 2;22(1):6. doi: 10.1186/s12913-021-07412-1. PMID: 34974830; PMCID: PMC8722137.

Schomerus G, Leonhard A, Manthey J, Morris J, Neufeld M, Kilian C, Speerforck S, Winkler P, Corrigan PW. The stigma of alcohol-related liver disease and its impact on healthcare. J Hepatol. 2022 Aug;77(2):516-524. doi: 10.1016/j.jhep.2022.04.026. Epub 2022 May 5. PMID: 35526787.

Shi HD, McKee SA, Cosgrove KP. Why language matters in alcohol research: Reducing stigma. Alcohol Clin Exp Res. 2022 Jun;46(6):1103-1109. doi: 10.1111/acer.14840. Epub 2022 Jun 21. PMID: 35727299; PMCID: PMC9246863.

Vaz J, Willemse J, Jepsen P. Addressing the impact of stigma in liver diseases: A call for proper language and responsibility allocation. J Hepatol. 2024 Aug 20:S0168-8278(24)02478-4. doi: 10.1016/j.jhep.2024.08.004. Epub ahead of print. PMID: 39173956.

Ketenzorg

Uitgangsvraag

Hoe dient de zorg georganiseerd te worden rondom de in het ziekenhuis opgenomen patiënten met somatische complicaties ten gevolge van alcoholgebruik?

Hieronder vallen twee subvragen:

- Hoe dient de zorg tijdens ziekenhuis opname georganiseerd te worden voor patiënten met somatische complicaties ten gevolge van alcoholgebruik?
- Hoe dient de follow-up na ontslag uit het ziekenhuis georganiseerd te worden voor patiënten die opgenomen waren met somatische complicaties ten gevolge van alcoholgebruik?

Aanbeveling

Realiseer een zorgpad voor de screening en de diagnostiek van patiënten met risicovol alcoholgebruik die zich in het ziekenhuis presenteren op de spoedeisende hulp (SEH), polikliniek of patiënten die worden opgenomen.

- Zorg hierbij dat zorgverleners die betrokken zijn bij directe patiëntenzorg voldoende tijd en mogelijkheid hebben om patiënten met risicovol alcoholgebruik te herkennen en identificeren en faciliteer waar nodig scholing van zorgverleners.

Zorg voor een verwijlsstructuur naar de geestelijke gezondheidszorg en/of verslavingszorg en extramurale zorgverleners voor patiënten die geïdentificeerd worden met risicovol alcoholgebruik.

- Bij voorkeur bestaat er een interne verwijlsstructuur en samenwerking met de consultatieve dienst van de geestelijke gezondheidszorg in het ziekenhuis om tijdens ziekenhuispresentatie op de SEH, polikliniek of ziekenhuisopname de patiënt met risicovol alcoholgebruik te diagnosticeren, te verwijzen en bij ziekenhuisopname zo nodig al te starten met het behandelen van stoornissen in het gebruik van alcohol.

Na ontslag

Borg de continuïteit van zorg bij ontslag uit het ziekenhuis:

- Maak zorgverleners in de tweede lijn verantwoordelijk voor een overdracht naar de eerste lijn.
- Zorg bij ontslag uit het ziekenhuis voor een adequate informatie overdracht naar de extramurale zorgverleners zoals de geestelijke gezondheidszorg, maatschappelijk werk en huisarts.
- Zorg voor een terugkoppeling naar de huisarts, of in het geval van actief poliklinisch vervolg in het ziekenhuis aan de poliklinisch hoofdbehandelaar van het betreffende specialisme, van de uitkomst van de verwijzing en eventuele behandeling van de patiënt voor risicovol alcoholgebruik.

Overwegingen

Ketenzorg

Ketenzorg moet vanzelfsprekend een samenwerking tussen verschillende gremia zijn, in dit geval in het bijzonder het ziekenhuis, verslavingszorg, de huisarts, maatschappelijk werk en overige extramurale zorgverleners om succesvol te kunnen zijn. Patiënten met risicovol alcoholgebruik lopen het risico om zich te presenteren op de SEH of opgenomen te worden in het ziekenhuis, al dan niet direct ten gevolge van hun alcoholgebruik (bijvoorbeeld alcoholvergiftiging) dan wel indirect (bijvoorbeeld alcohol-geïnduceerde leverontsteking, alveolairontsteking, vallen en betrokkenheid bij geweldincidenten). De volgende stappen kunnen dan genomen worden:

1. Herkenning alcoholgebruik

Als eerste stap dient in het ziekenhuis het instrument te bestaan om patiënten die zich presenteren op SEH of polikliniek met een verhoogd risico op risicovol alcoholgebruik te herkennen. Scholing gericht op het herkennen van risicovol alcoholgebruik dient ontwikkeld en geïmplementeerd te worden. Het is hierbij zinvol om een interne verwijsstructuur in te richten voor het screenen van patiënten. Voor overwegingen en aanbevelingen t.a.v. screening en diagnostiek, zie de module over screening bij somatische klachten en de module over detectie overmatig en zwaar alcoholgebruik.

2. Verwijzing/consult structuren

Wanneer een patiënt met risicovol alcoholgebruik geïdentificeerd is, dienen er interne verwijs/consult structuren te bestaan om daadwerkelijk ook te acteren op het vermoeden van risicovol alcoholgebruik. Denk hierbij aan een consultatieve dienst van de geestelijke gezondheidszorg in het ziekenhuis of aan de (lokale) verslavingszorg, die tijdens dezelfde ziekenhuisopname betrokken kan worden. Zo kan tijdens de ziekenhuisopname al gestart worden met de bewustwording van het risicovol alcoholgebruik en kan de lijn uitgezet worden voor de periode na ontslag, waarbij patiënt in zijn eigen omgeving via het netwerk van extramurale zorgverleners (denk bijvoorbeeld aan GGZ en maatschappelijk werk) begeleid kan worden (Akwa GGZ, 2017).

3. Na ontslag uit ziekenhuis

Een patiënt bij wie risicovol alcoholgebruik werd geïdentificeerd tijdens ziekenhuispresentatie of ziekenhuisopname, loopt een risico om uit beeld te raken na ontslag naar huis. Goede registratie van het alcoholgebruik en berichtgeving hierover naar de eerste lijn zijn daarom belangrijk. In de organisatie van de zorg voor deze patiënt is het belangrijk dat er goede communicatie is tussen het ziekenhuis en zorgverleners buiten het ziekenhuis. Hierbij is mogelijkheid tot laagdrempelig overleg noodzakelijk tussen zorgverleners binnen en buiten het ziekenhuis. Idealiter zou er een centraal patiënten informatiesysteem bestaan waarin diverse zorgverleners betrokken bij de patiënt binnen en buiten het ziekenhuis toegang hebben tot informatie van de patiënt. Een soortgelijk universeel patiëntendossier toegankelijk voor alle zorgverleners van patiënt bestaat op dit moment niet. Regelgeving beperkt tot op heden nog de ontwikkeling van een dergelijk initiatief. Als tussenoplossing is het belangrijk dat de informatiestroom vanuit het ziekenhuis naar de extramurale zorgverleners eenduidig, tijdig en bij de juiste zorgverleners afgeleverd wordt.

Er zijn diverse initiatieven ontplooid in de afgelopen jaren waarin zorgpaden zijn ontwikkeld om deze patiënten enerzijds te identificeren (vroegsignalering) en anderzijds in zorg te brengen voor hun alcoholgebruik (psychologische en maatschappelijke ondersteuning naast medische behandeling). Als

voorbeeld het zorgpad vroegsignalering alcoholproblematiek in het Jeroen Bosch Ziekenhuis vanuit de Werkgroep Tweedelij van het Samenwerkingsverband Vroegsignalering Alcoholproblematiek (SVA; Kools, 2022). Daarnaast zijn er initiatieven vanuit de huisartsgeneeskunde (NHG-Standaard problematisch alcoholgebruik) en thuisarts.nl om voorlichting en ondersteunende gesprekken te bieden aan patiënten met risicovol alcoholgebruik.

Overwegingen t.a.v. haalbaarheid en implementatie netwerkzorg

Bij de organisatie van (keten)zorg voor patiënten met somatische complicaties als het gevolg van alcoholgebruik spelen de beschikbaarheid (scholing, financiën, mensen en middelen), de werkbaarheid en de wenselijkheid een belangrijke rol in de overwegingen. Hieronder worden de belangrijkste overwegingen verder uitgewerkt en worden suggesties gedaan die de haalbaarheid en implementatie van de eerder beschreven ketenzorg kunnen bevorderen.

Verwijsstructuren

Allereerst is het zinvol om een interne verwijsstructuur in te richten voor het screenen van patiënten op risicovol alcoholgebruik, zodat er bij verdenking op risicovol alcoholgebruik ook gescreend kan worden. Vervolgens dient er een interne verwijsstructuur te bestaan waarnaar de geïdentificeerde patiënten verwezen kunnen worden, bij voorkeur naar een consultatieve dienst van de geestelijke gezondheidszorg in het ziekenhuis zelf, die beschikbaar is gedurende minimaal werkdagen tijdens kantooruren. Wanneer een dergelijke dienst niet aanwezig is in het ziekenhuis, dienen afspraken gemaakt te worden met regionale zorgpartners (bijvoorbeeld verslavingszorg) omtrent doorverwijzing van deze patiënten na ziekenhuisbezoek. Financieel dient afgebakend te zijn wie verantwoordelijk is voor het budget van het vrijspelen van tijd van bovengenoemd personeel en hoe een dergelijke doorverwijzing gefinancierd wordt.

Taakverdeling, verantwoordelijkheden en coördinatie

Er dient in het ziekenhuis tijd en scholing beschikbaar te zijn voor personeel om patiënten met risicovol alcoholgebruik te identificeren. In de praktijk zal 'extra tijd' gecreëerd kunnen worden door het aanstellen van extra personeel specifiek geschoold op herkenning en screening van patiënten met risicovol alcoholgebruik. Hiernaast moeten de zorgverleners ook geïnformeerd worden over het bestaan van een zorgpad vroegsignalering risicovol alcoholgebruik en geïnstrueerd worden over hoe ze patiënten intern kunnen laten instromen in het betreffende zorgpad. De zorgketen dient op zo'n manier ingericht te zijn dat er een aanspreekpunt is, die de voortgang van de individuele patiënt door het zorgpad kan monitoren en zo nodig kan bijsturen. Een zorgpad vroegsignalering, diagnostiek en behandeling risicovol alcoholgebruik dient geborgd te zijn in een protocol. Er kunnen checklists worden gevormd, waarin patiënten gescreend worden op risicovol alcoholgebruik. Deze checklists kunnen ingebouwd worden in de patiënten informatie systemen van het ziekenhuis. In het protocol moeten goede afspraken gemaakt worden over wie patiënten identificeert, wie diagnosticeert, wie behandeling uitvoert en deze opvolgt bij patiënten met risicovol alcoholgebruik. Deze afspraken dienen vastgelegd te worden, regelmatig geëvalueerd te worden en bij nieuwe werknemers te worden geïntroduceerd. Paramedici dienen goed op de hoogte te zijn van het zorgpad en dit zorgpad en protocollen dienen in afstemming met paramedici vormgegeven te worden.

Gegevensverwerking

Het is noodzakelijk dat er een patiënten informatiesysteem is dat goed toegankelijk is voor alle zorgverleners betrokken bij de zorg van een individuele patiënt met risicovol alcoholgebruik. Wanneer het niet mogelijk is om zorgverleners buiten het ziekenhuis toegang te verlenen tot het patiënten informatiesysteem, dient er sprake te zijn van een adequate overdracht en informatievoorziening door de klinisch betrokken zorgverleners naar de ambulante zorgverleners. Er dient vastgelegd te zijn hoe deze overdracht vormgegeven is. Daarnaast dient een aanspreekpunt te bestaan die zo nodig aanvullende informatie kan aanleveren. Gegevens van de patiënt dienen vastgelegd te worden op een veilige manier in lijn met de Wet omtrent Bescherming Persoonsgegevens. Op dit moment is een dergelijk systeem nog niet beschikbaar. Er zal een initiatief moeten worden gestart om te exploreren met beleidsmakers om te bezien wat de mogelijkheden zijn om een dergelijk systeem te laten ontwikkelen binnen de kaders van de huidige wetgeving. Tot die tijd zal de huidige manier van informatieoverdracht (papier, email, beveiligde digitale lijn) moeten worden geoptimaliseerd. Dit zal berusten op drie pijlers:

1. volledigheid van de overdracht (compleet overzicht van de diagnose, beleid en interventies ten aanzien van het risicovol alcoholgebruik tijdens ziekenhuisbezoek);
2. tijdigheid (op dag van ontslag een brief en bij voorkeur telefonisch vooroverleg over de verwijzing indien van toepassing);
3. ontvangstzekerheid (bevestiging/terugkoppeling dat de verzonden informatie ontvangen is door de betreffende zorgverleners).

Communicatie

In de huidige tijd is het vanzelfsprekend dat er meerdere communicatievormen beschikbaar zijn om zorg te coördineren. Echter, iedere patiënt en zorgverlener heeft hierin voorkeuren. Voor sommige patiënten zijn specifieke vormen van communicatie minder geschikt. Ouderen kunnen bijvoorbeeld problemen ervaren met digitale manieren van communicatie en voor patiënten met een taalbarrière of verminderd gehoor is een telefoongesprek vaak lastig te voeren. Hier dient aandacht voor te zijn. Een belangrijk aspect is dat risicovol alcoholgebruik een stigma kan vormen voor patiënten, waar rekening mee gehouden dient te worden, gedurende het gehele proces (Vaz, 2024). Voor aanbevelingen t.a.v. communicatie met en bejegening van patiënten met risicovol alcoholgebruik, zie [module over communicatie en bejegening](#).

Locatie van zorg

Zorg voor patiënten met risicovol alcoholgebruik zal in niet-academische maar ook academische ziekenhuizen plaatsvinden. Patiënten zouden idealiter in beide typen ziekenhuizen gescreend moeten kunnen worden op risicovol alcoholgebruik. Op basis van regionale afspraken kunnen er wel afspraken gemaakt worden over lateralisatie van diagnostiek en behandeling van risicovol alcoholgebruik naar een gecentraliseerde zorginstelling in de eigen regio. De uitdagingen zullen zijn dat de informatieoverdracht tussen de verschillende ziekenhuizen en zorginstellingen problemen kan vormen, naast het feit dat diagnostiek en behandeling van risicovol alcoholgebruik niet op afstand kan worden opgestart als een patiënt opgenomen is in het ziekenhuis waar dit niet plaatsvindt. Een oplossing zou zijn dat de consultatieve dienst, bijvoorbeeld van de GGZ, naar het ziekenhuis toe komt waar patiënt ligt opgenomen.

Onderbouwing

Achtergrond

Alcohol consumption by Dutch inhabitants is high; in 2019 approximately 80% of Dutch adults reported drinking alcohol in the past year. Although the high rate of alcohol use amongst the Dutch population data shows that an increasing number of Dutch inhabitants committed to the 'alcohol use guideline' which advises to limit the amount of alcohol per day to a maximum of 1 standard unit (CBS, 2020). Problematic alcohol use does however remains a relevant topic. In 2020 an estimated 4.200 persons visited the Emergency Department because of alcohol poisoning of which one fifth was under the age of 18, equally distributed between girls and boys. In the adult population, persons visiting the ED were predominantly men (VeiligheidNL, 2020).

Chain-based care

Chain-based care is central to the care of patients who present to the ED or are admitted to the hospital due to somatic complications as a result of problematic alcohol use. The aim of this guideline is to formulate recommendations on the organisation of 1) the care for patients who are seen in the ED as a result of somatic complications of alcohol use or are admitted to the hospital and 2) the follow-up of these patients.

Samenvatting literatuur

Voor bovenstaande vraag/vragen is gezien de aard van de vragen geen systematisch literatuuronderzoek verricht. De aanbevelingen zijn gebaseerd op de beschreven overwegingen. Deze overwegingen zijn opgesteld door de werkgroepleden op basis van kennis uit de praktijk en waar mogelijk onderbouwd door niet-systematisch literatuuronderzoek.

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2025

Beoordeeld op geldigheid : 10-09-2025

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Akwa GGZ. 2017. Zorgstandaard Alcohol. Hoofdstuk 8, Organisatie van Zorg.
<https://www.ggzstandaarden.nl/zorgstandaarden/problematisch-alcoholgebruik-en-alcoholverslaving/organisatie-van-zorg>
- Centraal Bureau voor de Statistiek. 2020. Zero or minimal alcohol consumption by 41 percent of adults. Geraadpleegd op 23 september 2024 via <https://www.cbs.nl/en-gb/news/2020/11/zero-or-minimal-alcohol-consumption-by-41-percent-of-adults>
- Kools N, Dekker GG, Kaijen BAP, Meijboom BR, Bovens RHL, Rozema AD. Interdisciplinary collaboration in the treatment of alcohol use disorders in a general hospital department: a mixed-method study. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2022 Aug 12;17(1):59. doi: 10.1186/s13011-022-00486-y. Erratum in: *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2022 Sep 6;17(1):64. doi: 10.1186/s13011-022-00492-0. PMID: 35962380; PMCID: PMC9372961.
- de Looze ME, van Dorsselaer SAFM, Monshouwer K, Vollebergh WAM. Trends in adolescent alcohol use in the Netherlands, 1992-2015: Differences across sociodemographic groups and links with strict parental rule-setting. *Int J Drug Policy*. 2017 Dec;50:90-101. doi: 10.1016/j.drugpo.2017.09.013. Epub 2017 Nov 5. PMID: 29080480.
- Elisabeth Maria Pigeaud L, de Veld L, van Hoof JJ, van der Lely N. Acute alcohol intoxication in adolescents before and after the Dutch alcohol law change. *Prev Med Rep*. 2023 Jul 4;35:102310. doi: 10.1016/j.pmedr.2023.102310. PMID: 37455757; PMCID: PMC10344933.
- Vaz J, Willemse J, Jepsen P. Addressing the impact of stigma in liver diseases: A call for proper language and responsibility allocation. *J Hepatol*. 2024 Aug 20:S0168-8278(24)02478-4. doi: 10.1016/j.jhep.2024.08.004. Epub ahead of print. PMID:

39173956.

VeiligheidNL. 2020. Alcoholvergiftigingen en ongevallen met alcohol. Geraadpleegd op 25 september 2024 via <https://www.veiligheid.nl/kennisaanbod/cijferrapportage/alcoholvergiftigingen-en-ongevallen-met-alcohol-2021>