

GENEESMIDDELENBULLETIN

Redactieadres: Dokter Reijersstraat 10, Leidschendam, telefoon 070-209260 toestel 2337, telex 32362

Jaargang 8, nr 6

5 april 1974

Uitgave: Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne

ALCOHOL bij GENEESMIDDELEN - GENEESMIDDELEN bij ALCOHOL

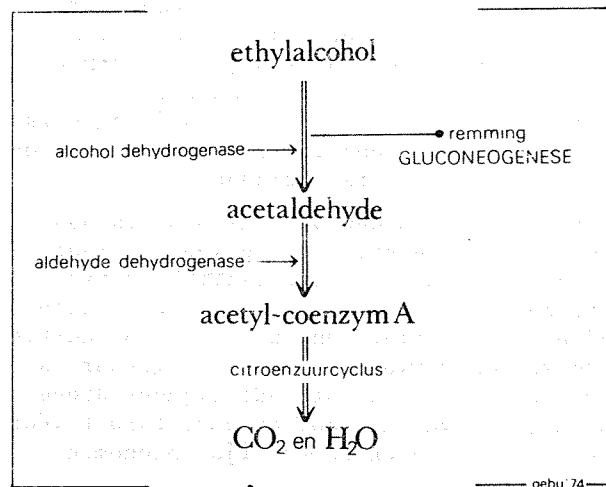
Ethylalcohol is één van de oudst bekende farmaca. Het heeft vele eigenschappen, die nagenoeg alle een rol kunnen spelen bij het optreden van *interacties* met andere stoffen.

De uitwerking van alcohol loopt individueel sterk uiteen; leeftijd, lichaamsgewicht, conditie en verder de aanwezigheid van voedsel in de maag, zijn hierbij o.m. van invloed. Ook is het van belang of het alcoholgebruik incidenteel dan wel regelmatig is. Daarnaast komen er nog andere, onverklaarde persoonlijke variaties voor. Het alcoholgehalte in het bloed waarbij verschijnselen optreden, kan wel variëren van 0,1 tot 0,5 promille; een dodelijke afloop is mogelijk bij 5 promille of meer. Een glas bier of een borrel bevatten 8 à 12 gram alcohol. Het menselijk lichaam kan ongeveer 10 gram alcohol per uur elimineren, voornamelijk door metabolisering.

Bij alcoholische dranken geeft meestal de alcohol zelf aanleiding tot interacties, maar soms moeten deze (tevens) aan andere bestanddelen, zoals tyramine (in bier en enkele soorten wijn) worden toegeschreven. Alcoholische dranken evenals geneesmiddelen worden op grote schaal geconsumeerd waardoor interacties veelvuldig kunnen optreden. Het gaat hier niet alleen om acute intoxicaties; minder opvallende, maar niet minder ernstige situaties doen zich veel vaker voor. Men denke slechts aan de implicaties bij deelname aan het verkeer.

Het metabolisme van alcohol verloopt in grote lijnen als volgt. Eerst wordt alcohol gemetaboliseerd tot acetaldehyde; deze omzetting (onder invloed van het enzym alcohol dehydrogenase) is gekoppeld aan en afhankelijk van andere enzymreacties, hierdoor heeft de afbraak van alcohol een remmende invloed op de gluconeogenese en neemt de lactaatspiegel in het plasma toe. Vervolgens wordt acetaldehyde (onder invloed van het enzym aldehyde dehydrogenase) gemetaboliseerd tot acetyl-coenzym A,

welke laatste de citroenzuurcyclus binnentreedt en tenslotte wordt afgebroken tot koolzuur en water.



Vermoedelijk kan alcohol ook worden gemetaboliseerd tot acetaldehyde door leverenzymen die tevens een rol spelen bij de ontgifting van verschillende farmaca (b.v. barbituraten).

FARMACA DIE DE AFBRAAK VERSTOREN

De omzetting van acetaldehyde tot acetyl-coenzym A kan door verschillende stoffen, zoals disulfiram (Antabus®), worden geblokkeerd. Er ontstaat dan een ophoping van acetaldehyde in het lichaam. Onder invloed van disulfiram leidt het gebruik van alcohol daardoor tot aldehyde-intoxicatie met congestie van gelaat en bovenlichaam, bonzende hoofdpijn en versnelde hartslag. Deze symptomen ontstaan binnen 20 minuten, en houden soms urenlang aan. Bij daarvoor gevoelige personen kan deze reactie al door geringe hoeveelheden alcohol worden opgeroepen. Soms ontstaan ernstige cardiovasculaire en respiratoire verschijnselen, die kunnen leiden tot coma, convulsies en plotselinge

dood. Calciumcarbamide (Dipsan®) geeft aanleiding tot dezelfde verschijnselen, zij het in geringere mate. Beide farmaca worden wel toegepast als hulpmiddel bij alcohol-ontwenning. Verschillende geneesmiddelen kunnen soortgelijke reacties veroorzaken, vermoedelijk doordat ook zij de afbraak van alcohol remmen; een stijging van de acetaldehydespiegel van het bloed kon echter niet altijd worden aangetoond. Geneesmiddelen die dergelijke reacties geven zijn o.m.: chloralhydraat, bloedsuikerverlagende stoffen (sulfonylureumverbindingen), metronidazol (Flagyl®), furazoline (Furoxone®), chlooramfenicol, sulfonamiden, quinacrine (=mepacrine) en grieseofulvine (bij het laatstgenoemde geneesmiddel komt deze reactie sporadisch voor).

FARMACA MET REMMENDE WERKING OP HET CZS.

Centraalaangrijpende analgetica (opiaten en synthetische afgeleiden) geven in combinatie met alcohol een toegenomen demping van het CZS, met het risico van remming van de ademhaling (niet bij alle farmaca van deze groep in gelijke mate). Het gebruik van deze stoffen bij ongevals-patienten die onder invloed zijn van alcohol, valt daarom te ontraden.

Barbituraten worden door alcohol in hun werking versterkt; het omgekeerde vindt eveneens plaats. Waarschijnlijk is hier sprake van synergisme, d.w.z. het totale effect is sterker dan op grond van additie kan worden verwacht. Een reëel gevaar is dat ademstilstand optreedt tijdens diepe slaap, ingeval alcohol en barbituraat vóór het naar bed gaan samen zijn ingenomen.

Overige sedativa (ook wel toegepast als slaadmiddel): glutethimide (Doriden®), methaqualon (Revonal®), chloralhydraat, paraldehyde, carbromal, bromiden, meproba-maat. Deze sedativa geven met alcohol wederzijds een versterking van hun werkingen. De versterking van het effect van chloralhydraat berust op het langer aanwezig blijven van zijn actieve metaboliet tri-chloorethanol; anderzijds kan chloralhydraat de afbraak van alcohol remmen waar-door verschijnselen zoals bij de 'disulfiram-reactie' kunnen ontstaan.

Neuroleptica: fenothiazinen, zoals chloorpromazine (Largactil®); butyrofenonen, zoals haloperidol (Serenase®); thioxanthenen, zoals chloorprotixeen (Truxal®, Tactan®); en reserpine (Serpasil®), geven in combinatie met alcohol een versterkte (vermoedelijk synergistische) remming van het CZS. Soms treedt een ongewoon sterke slaperigheid op.

Benzodiazepinen, zoals chloordiazepoxide (Librium®); diazepam (Valium®) en nitrazepam (Mogadon®).

Dat het gebruik van benzodiazepinen samen met alcohol leidt tot een additief effect, wordt door sommigen niet aanvaard. Zolang het tegendeel niet met zekerheid is aangetoond, blijft het wenselijk rekening te houden met deze mogelijkheid.

Andere stoffen met centraalremmende eigenschappen: de centraal aangrijpende spierrelaxantia zoals mefenesine (Myanesin*), de meeste antihistaminica en de tricyclische antidepressiva, geven in combinatie met alcohol een versterkte remming van het CZS. De hieruit voortkomende sedering is bij de antidepressiva het meest uitgesproken tijdens de eerste behandelingsdagen, en neemt daarna geleidelijk af. Geregeld alcoholgebruik kan leiden tot het ontstaan van gewenning voor het sederende effect van alcohol alsook voor dat van andere centraalremmende farmaca. Terwijl bij incidenteel alcoholgebruik de metaboliserende leverenzymen soms worden geremd (waardoor de afbraak van de verschillende stoffen wordt vertraagd), worden bij geregeld alcoholgebruik deze enzymen juist gestimuleerd. De afbraak van alcohol én van verschillende andere stoffen wordt dan versneld, waardoor hun werking afneemt. Gewenning voor de sederende werking van alcohol houdt evenwel niet in dat voor andere alcoholwerkingen ook gewenning is ontstaan; de letale dosis ligt dan ook niet of nauwelijks hoger. Hierin schuilt het gevaar, dat het door de gebruiker beoogde effect pas wordt ondervonden als de letale limiet reeds dicht is benaderd. Bij het voorschrijven van bovengenoemde farmaca is het noodzakelijk de patient te waarschuwen voor de risico's van alcoholgebruik.

FARMACA MET STIMULERENDE WERKING OP HET CZS.

Amfetamine en derivaten antagoneren in zekere mate de sederende werking van alcohol; dit betekent echter niet dat de motorische vaardigheid en het vermogen tot adequaat psychisch reageren worden verbeterd. Integendeel, de stoornissen kunnen juist verergeren; de combinatie is bijzonder riskant.

Coffeine lijkt geen invloed te hebben op de sedering door alcohol en evenmin op de door alcohol verminderde motorische vaardigheid.

Stimulerende farmaca zijn dus als antido-ta tegen alcohol van weinig waarde.

FARMACA DIE WERKEN OP HET CARDIOVASCULAIRE SYSTEEM

Alcohol heeft een vaatverwijdend effect, met name op de bloedvaten van de huid; nitraten zoals nitroglycerine versterken deze vasodilatatie, hetgeen soms een ernsti-

ge hypotensie en cardiovasculaire collaps tengevolge kan hebben. Bloeddrukverlagende stoffen (ook diuretica) kunnen in combinatie met alcohol aanleiding geven tot orthostatische hypotensie; reserpine en alfamethyldopa versterken de door alcohol veroorzaakte sedering.

Geen, of een slechts gering alcoholgebruik tijdens de behandeling met deze farmaca is daarom gewenst.

ANALGETICA

Analgetica, die de maagwand irriteren kunnen in combinatie met alcohol de kans op maagbloedingen verhogen; alcohol alléén kan namelijk hyperaciditeit en een gastritis veroorzaken. Berucht is de combinatie van acetylsalicylzuur met alcohol; andere salicylaatverbindingen en gebufferde Na-acetylsalicylaatoplossingen geven vermoedelijk minder risico.

Het gebruik van acetosal (ook in combinaties) voor en na alcoholconsumptie moet daarom worden ontraden.

ANTICOAGULANTIA (CUMARINEDERIVATEN)

Alcohol heeft een wisselvallig effect op de bloedstolling; soms geeft alcohol een toename van de coagulabiliteit, later gevolgd door een afname.

Het nuttigen van enkele glazen alcoholische drank kan het cumarine-effect versterken en de bloedingsneiging duidelijk verhogen.

Geregeld alcoholgebruik verkort echter de werkingsduur van de anticoagulantia; zij worden - door stimulering van de metaboliserende leverenzymen - in versnelde mate afgebroken. Bepierking van het alcoholgebruik is gewenst. Regelmatig gebruik van kleine hoeveelheden is te verkiezen boven incidentele 'uitschieters'.

BLOEDSUIKERVERLAGENDE FARMACA

Interacties met deze stoffen liggen voor de hand gezien de invloed van alcohol op de koolhydraatstofwisseling. Het effect van insuline en van de sulfonylureumverbindingen zoals tolbutamide (Rastinon®, Artosin®) wordt als regel door alcohol versterkt.

Hypoglykemie kan bij kinderen na het nuttigen van reeds vrij geringe hoeveelheden alcohol optreden. Bij volwassenen kan hypoglykemie ontstaan wanneer alcohol wordt gebruikt nadat twee dagen geen voedsel was genomen, dan wel er ondervoeding bestaat, of bij constante ondervoeding. Er is dan een geringe glycogeenreserve in de lever, waardoor hypoglykemie gemakkelijker kan worden uitgelokt. Hypoglykemische reacties kunnen bij het combineren van alcohol met bloedsuikerverlagende farmaca in versterkte mate optreden.

Een afnemen van de werkzaamheid van de sulfonylureumverbindingen komt echter eveneens voor, met name bij geregeld alcoholgebruik; de metaboliserende leverenzymen worden daarbij gestimuleerd tot een snellere afbraak van deze stoffen, de werkingsduur wordt bekort. Aanpassen van de doses is vaak nodig, maar dit geeft soms moeilijkheden bij het 'instellen'.

Melkzuur acidose met misselijkheid en braken kan soms optreden bij het combineren van alcohol en biguaniden, zoals fenformine (Dibotin®) en metformine (Glucophage®). Biguaniden kunnen zelf reeds de melkzuur spiegels in het bloed verhogen; alcohol versterkt dit effect door zijn invloed op de koolhydraatstofwisseling.

Overmatig alcoholgebruik moet daarom sterk worden ontraden bij patiënten die met bloedsuikerverlagende stoffen worden behandeld.

OVERIGE FARMACA

Furazolidon (Furoxone®) heeft MAO-remmende eigenschappen; het wordt bij orale toediening in geringe mate geresorbeerd. Er kunnen echter in combinatie met tyraminebevattende dranken, zoals bier en sommige soorten wijn, hypertensie-crisis optreden. Bovendien kan de combinatie met alcohol een 'disulfiram-reactie' oproepen.

Het gebruik van alcohol tijdens een kuur met furazolidon moet daarom worden vermeden.

Andere nitrofuraanverbindingen zoals *nitrofurantoin* (Furadantine®) en *nalidixinezuur* (Negram®), zouden de gevoeligheid voor alcohol verhogen.

Isonicotinezuurhydrazide (INH) wordt bij geregeld alcoholgebruik in versnelde mate afgebroken doordat de metaboliserende leverenzymen worden gestimuleerd; verder zou de kans op perifere neuritis zijn toegenomen.

Hydantoïneverbindingen zoals fenytoïne worden bij geregeld alcoholgebruik eveneens in versnelde mate afgebroken tengevolge van een enzymstimulering; de werkingsduur wordt daardoor bekort.

Sympathicomimetica: alcohol kan - doordat het de activiteit van het bijniermerg verhoogt - de adrenerge effecten versterken; hypertensie kan hiervan het gevolg zijn.

Cytostatica: methotrexaat geeft in combinatie met alcohol een grotere kans op leverbeschadiging.

Tetrachloorkoolstof: alcohol kan een schadelijke invloed hebben op de lever, zowel direct als indirect door de deficiënties van vitaminen en nutrienten die bij alcoholisme vaak voorkomen. In combinatie met tetrachloorkoolstof is het risico van leverbeschadiging verhoogd en neemt de sedering toe.

CONCLUSIE

Bij het overzien van de interacties tussen geneesmiddelen en alcohol komen drie essentiële punten naar voren:

- De situatie waarbij alcoholgebruik een beperkende factor vormt voor farmacotherapie: bij of na het nuttigen van alcohol moeten slaapmiddelen, centraalwerkende analgetica, of analgetica die de maagwand irriteren niet worden toegediend.
- De situatie waarbij farmacotherapie een beperkende factor vormt voor alcoholgebruik: nalaten of zeer sterk beperken van het nuttigen van alcohol is bij de toepassing van de meeste geneesmiddelen noodzakelijk.

Dit geldt m.n. voor alle stoffen met een centraalremmende werking, voor stimulantia (amfetamine en derivaten), bloeddrukverlagende farmaca en stoffen die vasodilatatie geven (zoals nitraten), analgetica die de maagwand irriteren, stoffen die een 'disulfiram-reactie' kunnen veroorzaken en farmaca met MAO-remmende eigenschappen.

- De situatie die een 'regulatie' noodzakelijk maakt, zowel van de farmacotherapie als van het alcoholgebruik. Dit is het geval bij toepassing van bloedsuikerverlagende stoffen en van anticoagulantia. De interactie levert met name moeilijkheden op wanneer het alcoholgebruik sterk varieert dan wel plotseling wordt gestaakt.

NOGMAALS: CORTICOSTEROIDEN TER INHALATIE

In het Geneesmiddelenbulletin (jaargang 7 (1973) 31) werd over de behandeling van astma met inhalatie-corticosteroiden (zoals Auxison®) gesproken. De mogelijkheid van *algemene* steroid-bijwerkingen werd toen genoemd.

In recente literatuur komt ook de mogelijkheid van *lokale* complicaties van deze astmabehandeling naar voren:

Schimmelinfecties - met name candidiasis van mond, keel en larynx - doen zich vaak voor, vooral wanneer grote hoeveelheden van deze stoffen als aerosol worden toegepast. Dit is waarschijnlijk te wijten aan een verstoring van het lokale afweermecanisme. Een dergelijke schimmelinfectie bij een astmapatient is niet ongevaarlijk, zeker als de longen en bronchi reeds zijn beschadigd (b.v. door bronchiëctasieën of pneumoconiose) want in dat geval zal de schimmelinfectie verder kunnen penetreren en moeilijk zijn te bestrijden.

Verder is de kans op *lokale atrofie* niet denkbeeldig. Corticosteroid-crèmes leiden immers tot atrofische verdunning van de huid; een aerosol zou analoge effecten kunnen uitoefenen op de mucosa en de diepere lagen van farynxwand en bronchus. In het buitenland wordt bij de inhalatie-

therapie intoenemende mate gebruik gemaakt van corticosteroiden die - althans bij uitwendige toepassing - eerder lokaal dan algemeen werken. Als deze dissociatie ook bij inhalatie tot uiting komt, zal de kans op algemene complicaties kleiner zijn, het gevaar voor lokale complicaties echter des te groter.

Daarom dient de toepassing van inhalatie-corticosteroiden uiterst beperkt te blijven. Deze producten zijn wel degelijk als een therapeutische aanwinst te beschouwen mits ze met verstand worden toegepast. Gebruik deze preparaten alleen bij die astmapatienten (en dat zijn er maar weinig) die niet zonder corticosteroiden kunnen, en die bij uitsluitend orale behandeling riskant hoge doses nodig hebben! In zulke gevallen is het mogelijk, dat men met behulp van een aerosol de totale 'corticosteroid-belasting' vermindert. In alle andere gevallen - en zeker bij patienten met organische afwijkingen - geldt dat de mogelijke voordelen van de inhalatie-corticosteroiden niet tegen de risico's opwegen.

Literatuur

- Drug and Ther. Bulletin 11 (1973) 101
M.K. McAllen et al. Brit. Med. J. 1 (1974) 171

Geneesmiddelenbulletin

Redactieraad:

Dr. J. Bijlmer, Deventer
R. Drion, Leidschendam
Prof. Dr. J.C. van Es, Utrecht
Prof. Dr. T. Huizinga, Groningen
J.F.A. Idema, de Wijk (Dr.)
Dr. K.F. Kerrebijn, Rotterdam
I.Ph.L. Koperberg, Utrecht

L. Kuenen, Leiden
J.B. Lenstra, Rotterdam
Prof. Dr. E. Mandema, Groningen
Dr. Jan van der Meer, Amsterdam
Dr. F.A. Nelemans, 's-Gravenhage
Prof. Dr. E.L. Noach, Leiden
Prof. Dr. J. van Noordwijk, Utrecht

Prof. Dr. S.J. Nijdam, Nijmegen
J.H. Pannekoek, Gorinchem
Dr. J. Roos, 's-Gravenhage
Dr. P. Siderius, Leidschendam
Dr. L.I. Swaab, Amsterdam
Dr. C.A. Teijgeler, Leidschendam
Prof. Dr. D. de Wied, Utrecht

Redactiestaf, Leidschendam: Dr. M.N.G. Dukes, H. Kortland-Brinkman, H. Olthuis,
N.J. Westerman-van der Horst

Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Verschijnt eenmaal per veertien dagen