

Een disulfiram-alcoholreactie na gebruik van salbutamolaerosol; een plausibele interactie?

T. CHOI, A. NEVEN, A.F.Y. AL HADITHY

SAMENVATTING Een 47-jarige man met alcoholafhankelijkheid (waarvoor hij disulfiram gebruikte) en astma ervoer een disulfiram-alcoholreactie na het inhaleren van een ethanolbevattende dosis-aerosol. In de literatuur wordt aangegeven dat een disulfiram-alcoholreactie reeds na blootstelling aan geringe hoeveelheden ethanol op kan treden. Daarom zetten voorschrijvers preparaten waarin ethanol is verwerkt zo veel mogelijk om in een ethanolvrij alternatief. Wij evalueerden de waarschijnlijkheid van een disulfiram-alcoholreactie bij een ethanolbevattende dosis-aerosol middels literatuuronderzoek. Differentiaaldiagnostische analyse suggereert dat terughoudendheid bij alcoholhoudende dosis-aerosolen niet geïndiceerd is omdat die vanuit een klinisch-farmacologisch perspectief niet plausibel is.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 58(2016)5, 407-410

TREFWOORDEN disulfiram, aerosol, alcoholafhankelijkheid



Alcoholafhankelijkheid is een veelvoorkomend probleem. Disulfiram is een tweede keuze in de medicamenteuze behandeling van alcoholafhankelijkheid (Trimbos-instituut 2009) en het wordt naar schatting bij 10% van de patiënten binnen de verslavingszorg en dubbele-diagnose-afdelingen voorgeschreven.

Ethanolmetabolisme bestaat uit twee fases: oxidatie tot acetaldehyde (via alcoholdehydrogenase; ADH), gevolgd door omzetting in o.a. azijnzuur (via acetaldehydedehydrogenase; ALDH). Daarnaast speelt CYP2E1 een rol bij ethanolafbraak, zij het marginaal (Edenberg 2007).

De werking van disulfiram berust op irreversibele remming van ALDH die na alcoholconsumptie tot stapeling van acetaldehyde leidt met als gevolgen o.a. roodheid, bonzende hoofdpijn, dyspneu, misselijkheid, hyperhidrose en tachycardie (Elenbaas 1977). Deze onaangename effecten (disulfiram-alcoholreactie genoemd) treden binnen 5-15 minuten na alcoholgebruik op en kunnen tot enkele uren aanhouden. Hierdoor zorgt disulfiram voor een afschrikwekkend effect (aversie) en vermindert op deze manier de kans op terugval.

Er wordt in de literatuur (Baxter 2010; Ehrlich e.a. 2012 en 18-registratieteksten van disulfiram) aangegeven dat de

disulfiram-alcoholreactie na blootstelling aan geringe hoeveelheden alcohol via medicijnen op kan treden. Daarmee wordt gesuggereerd dat alle vormen van ethanolbevattende preparaten geheel vermeden dienen te worden. Voorschrijvers houden daarom meestal rekening met een eventuele aanwezigheid van ethanol in geneesmiddelen. Wanneer een preparaat ethanol blijkt te bevatten, wordt patiënten vaak een alternatief middel voorgeschreven. Met de hoeveelheid ethanol in het product wordt in de praktijk geen rekening gehouden.

In dit artikel beschrijven wij een patiënt die na het inhaleren van een ethanolbevattende dosis-aerosol verschijnselen van een disulfiram-alcoholreactie ervoer. Wij verrichtten een differentiaaldiagnostische evaluatie naar de waarschijnlijkheid van deze melding.

GEVALSBESCHRIJVING

Patiënt A, een 47-jarige Nederlandse man met een borderlinepersoonlijkeitsstoornis en een ernstige alcoholafhankelijkheid (14 eenheden ethanol/dag), kreeg onder toezicht een onderhoudsbehandeling met disulfiram 2 maal per week 500 mg oraal.

Daarnaast had patiënt astma, waarvoor hij tiotropium- en beclometason-droogpoederinhalator en salbutamol 100 µg/dosis dosisaerosol (200 doses/inhalator) gebruikte. Volgens de bijsluiter bevat deze dosisaerosol ethanol (als hulpstof).

De patiënt beleefde naar eigen zeggen 5 minuten na het inhaleren van de dosisaerosol last van onrust en een gespannen gevoel gedurende enkele uren, hetgeen hij associeerde met een eerdere disulfiram-alcoholreactie. De klachten betroffen een zelfrapportage achteraf waarbij de symptomen door de behandelaar niet waren waargenomen (bloeddruk 110/70 mmHg, pols 72/min, geen onrust). De patiënt had de bijsluiters van de gebruikte medicatie beoordeeld op aanwezigheid van ethanol en hij had verzocht om de dosisaerosol te vervangen door een droogpoederinhalator.

Dit verzoek was ingewilligd, waarna patiënt geen klachten van disulfiram-alcoholreactie meer had gemeld.

BESCHOUWING

Volgens de patiënt was de disulfiram-alcoholreactie ontstaan omdat hij een salbutamoldosisaerosol had gebruikt waarin alcohol was verwerkt als hulpstof. De vraag is of deze stelling aannemelijk is.

Om deze vraag te kunnen beantwoorden, namen wij de waarschijnlijkheid van een aantal mechanismen als mogelijke verklaring in ogenschouw.

Klachten door disulfiram zelf?

De toegediende dosering van disulfiram was 500 mg 2 keer per week. Deze dosering ligt binnen het geregistreerde dosisbereik bij alcoholontwenning, 400-800 mg 2 keer per week.

Voorts heeft circa 20% van disulfiramgebruikers doseringen hoger dan 500 mg disulfiram per toediening nodig om een adequate reactie op te wekken (Brewer 1984).

Tevens zijn de gemelde klachten geen bekende intrinsieke bijwerkingen van disulfiram. Omdat de patiënt de gemelde klachten pas zou ervaren na het inhaleren van salbutamoldosisaerosol en niet eerder, kunnen de gemelde klachten niet door disulfiram zelf veroorzaakt zijn.

Klachten door interactie met comedicatie?

Er wordt in de gangbare bronnen (de G-Standaard en IB-registratieteksten) niet gewaarschuwd voor interacties tussen disulfiram en de werkzame stoffen van de voorgeschreven comedicatie (tiotropium, beclometason en salbutamol). Vanuit de farmacologie zijn die ook niet te verwachten.

In de IB-teksten van disulfiram wordt wel gewaarschuwd voor alcoholbevattende medicijnen. Deze zouden een disulfiramreactie teweeg kunnen brengen. Er wordt echter

AUTEURS

TAMMY CHOI, apotheker, Apotheek, Parnassia Groep, Den Haag.

ARJEN NEVEN, psychiater, Parnassia Groep, Den Haag.

ASMAR F.Y. AL HADITHY, ziekenhuisapotheker, Apotheek, Parnassia Groep, Den Haag.

CORRESPONDENTIEADRES

Dr. A.F.Y. Al Hadithy, Parnassia Groep, Apotheek, Escamplaan 900, 2547 EX, Den Haag.
E-mail: a.alhadithy@parnassiabavogroep.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 9-11-2015.

niet vermeld bij welke minimale hoeveelheid en in welke toedieningsvorm zo'n reactie zal optreden. In de volgende sectie zullen wij de waarschijnlijkheid van deze aanname toetsen.

Klachten door genetische variaties?

Een aantal genen die bij ethanolmetabolisme en -reward betrokken zijn, zijn in farmacogenetische studies onderzocht in relatie tot disulfiram(gevoeligheid) (Edenberg 2007; Mutschler e.a. 2012; Yoshimura e.a. 2014). Bepaalde polymorfismen in ALDH zouden tot een verminderde afbraak van acetaldehyde kunnen leiden (ALDH-inactief). Voorts zouden andere polymorfismen tot een verhoogde productie van acetaldehyde kunnen leiden (ADH-overactief). Het gevolg is in beide gevallen stapeling van acetaldehyde. Patiënten met zulke genetische eigenschappen zouden ethanol in veel mindere mate tolereren. Zij zouden op disulfiram-alcoholreactie lijkende effecten op een natuurlijke wijze (dus zonder disulfiram) kunnen ervaren (Edenberg 2007). Dit fenomeen komt het meest voor bij de Oost-Aziatische bevolking (Japanners, Chinezen en Koreanen) (Edenberg 2007; Yoshimura e.a. 2014).

Het is niet aannemelijk dat de patiënt uit onze casus tot die categorie behoort, gezien zijn historie van fors alcoholgebruik en zijn blanke etniciteit.

Naast ADH en ALDH is het enzym dopamineβ-hydroxylase (DBH) onderzocht in relatie tot disulfiramfarmacogenetica (Mutschler e.a. 2012). Echter, dit enzym speelt geen rol bij deze casus omdat variatie in DBH-activiteit niet tot variatie in alcoholafbraak leidt, maar hoogstens tot een mogelijke variatie in alcoholrespons, -reward en -craving.

Klachten door inhalatie van alcohol?

De minimale hoeveelheid alcohol die nodig is om een disulfiramreactie te veroorzaken is niet bekend. Echter, in

de literatuur veronderstelt men dat orale inname van 7-15 ml (5-12 g) ethanol reeds voldoende is om een lichte disulfiram-alcoholreactie te produceren (Parker 1982-1983). De door patiënt gebruikte dosisaerosol bevat 970 mg ethanol per flacon (schriftelijke mededeling door fabrikant). Per inhalatie komt er circa 5 mg ethanol vrij (970 mg/200 dosiseenheden). Dat is ruim 1000 x zo weinig als de hoeveelheid ethanol per os die nodig is om een disulfiram-alcoholreactie te veroorzaken.

Daarbij is het relevant om te vermelden dat slechts 60% van de geïnhaleerde ethanol door de longen geabsorbeerd kan worden na langdurig en herhaalde blootstelling aan ethanol (Gezondheidsraad 2006). Bij één pufje zal op zijn hoogst 3 mg ethanol opgenomen worden.

Deze relatief lage retentie komt door het *wash-in-wash-out*fenomeen. Wanneer een wateroplosbaar gas zoals ethanoldamp wordt geïnhaleerd, zal dit oplossen in de mucuslaag van de bovenste luchtwegen. Vervolgens difundieert het van het lumen naar de epitheelcellen en bloedcapillairen volgens het concentratiegradiënt. Tijdens het uitademen zal het tegenovergestelde gebeuren. Netto komt er dus veel minder ethanol terecht in de bloedbaan. De farmacokinetiek van ethanol via inhalatie bij rust (6 l/min) is goed gedocumenteerd (Gezondheidsraad 2006). Na 3 uur onafgebroken blootstelling aan 1900 mg/m³ ethanoldamp is er geen detecteerbare ethanolbloedconcentratie (≤ 2 mg/l) bij onderzoeksdeelnemers aangetoond. Na inhalatie van één pufje salbutamolaerosol is de ethanol-dampconcentratie ongeveer de helft (circa 1000 mg/m³) van de concentratie die we reeds vermeldden.

De duur van de blootstelling aan ethanoldamp is overigens ook van belang. In de beschreven studie was de blootstelling aan ethanoldamp 3 uur lang onafgebroken. De contacttijd bij een aerosolinhalatie bedraagt echter slechts enkele seconden.

Vergelijkbare casuïstiek

De beschreven onderbouwing is niet louter theoretisch; er zijn aanwijzingen in de literatuur dat blootstelling aan betrekkelijk geringe hoeveelheden alcohol niet tot klachten hoeft te leiden. Rothstein (1970) beschreef drie patiënten die disulfiram gebruikten die geen disulfiram-alcoholreacties kregen ondanks blootstelling aan beperkte hoeveelheden ethanol. Bij één van de gevallen werd er zelfs verneveld met een ethanolbevattende vernevelaar

(NebAir). Hiermee wordt indirect bewijs geleverd dat ethanol via inhalatie in het kader van disulfirambehandeling irrelevant is.

Alternatieve verklaring van klachten?

Omdat het niet aannemelijk gemaakt kan worden dat één van de besproken mechanismes op een plausibele wijze de klachten zou kunnen verklaren, schrijven we de subjectieve klachten volledig aan het zogenaamd nocebo-effect toe.

Nocebo-effect is het effect van vooringenomenheid tegenover negatieve uitkomsten van de therapie en is daarmee de tegenhanger van het bekende placebo-effect. In de klinische praktijk zijn de placebo- en nocebo-effecten vergelijkbaar qua grootte en onderliggende mechanismen (Požgain e.a. 2014). De arts-patiëntrelatie en de wijze waarop over potentiële bijwerkingen en interacties gecommuniceerd worden, bepalen in belangrijke mate het nocebo-effect. Zech e.a. (2015) stellen: *'Side effects simply appear by just talking about them. But not the informed consent is to be challenged, rather the form of giving risk information.'*

CONCLUSIE

In de beschreven casus werd de salbutamolaerosol door de patiënt als oorzaak van de disulfiramreactie bestempeld. De behandelaar veronderstelde daarom ten onrechte dat ethanol in voldoende mate zou zijn geïnhaleerd om de reactie te veroorzaken. Het nocebo-effect was met de patiënt niet besproken. Het doel van deze publicatie is om voorschrijvers te attenderen op de mogelijkheid van een nocebo-effect in vergelijkbare situaties. Ook illustreert onze bijdrage dat subjectieve klachten van disulfiram-alcoholreactie door toediening van een ethanolbevattende dosisaerosol klinisch farmacologisch onverklaarbaar zijn. Bij disulfirambehandeling achten we een switch van ethanolhoudende dosisaerosolen naar ethanolvrije alternatieven onnodig. Bij vermoeden van een disulfiram-alcoholreactie bij inhalatie moet men bedacht zijn op een eventueel nocebo-effect. Dit kan zeker van belang zijn bij patiënten die moeite hebben met het krachtig inhaleren en voor wie een aerosol onmisbaar is. Echter, omdat de hoeveelheid ethanol per product en per toedieningswijze (inhalatie versus verneveling) kan variëren, adviseren wij om een afweging per geval te maken. De (ziekenhuis-) apotheker kan daarin adviseren.

LITERATUUR

- Baxter K, red. Stockley's drug interaction (9de ed.). Londen: Pharmaceutical Press; 2010.
- Ehrlich RI, Woolf DCS, Kibel DA. Disulfiram reaction in an artist exposed to solvents. *Occup Med (Lond)* 2012; 62: 64-6.
- Edenberg HJ. The genetics of alcohol metabolism - Role of alcoholdehydrogenase and aldehyde dehydrogenase variants. *Alcohol Research & Health* 2007; 30: 5-13.
- Elenbaas RM. Management of the disulfiram-alcohol reaction. *J Maine Med Assoc* 1977; 68: 236-40.
- Gezondheidsraad. Ethanol (ethyl alcohol); Evaluation of the health effects from occupational exposure. Publicatienr. 2006/06OSH. Den Haag: GR; 2006.
- Multidisciplinaire richtlijn stoornissen in het gebruik van alcohol. Utrecht: Trimbos-instituut; 2009.
- Parker WA. Alcohol-containing pharmaceuticals. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1982-1983; 9: 195-209.
- Požgajn I, Požgajn Z, Degmečić C. Placebo and nocebo effect: a mini-review. *Psychiatr. Danub* 2014; 26: 100-7.
- Rothstein E. Use of disulfiram (Antabuse) in alcoholism. *N Engl J Med* 1970; 283: 936.
- Yoshimura A, Kimura M, Nakayama H, Matsui T, Okudaira F, Akazawa S, e.a. Efficacy of disulfiram for the treatment of alcohol dependence assessed with multicenter randomized controlled trial. *Alcohol Clin Exp Res* 2014; 38: 572-8.
- Zech N, Seemann M, Graf BM, Hansen E. Nocebo effects with the informed consent. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2015; 50: 64-9.

SUMMARY

A disulfiram-alcohol reaction after inhalation of a salbutamol aerosol: a plausible interaction?

T. CHOI, A. NEVEN, A.F.Y AL HADITHY

An asthmatic patient (male, aged 47) being treated for his alcohol dependence complained of experiencing mild symptoms of disulfiram-alcohol reaction after using of pressurised metered-dose inhaler containing ethanol.

It has been reported in the literature that the disulfiram-alcohol reaction may occur after a patient has been exposed to only minimal amounts of ethanol. This is why, in daily practice, physicians are generally reluctant to prescribe preparations containing ethanol and why they usually switch patients to an alternative. However, close evaluation of the biopharmaceutical and pharmacokinetic aspects of ethanol suggests that subjective disulfiram-alcohol reactions following the use of inhalers containing ethanol cannot be explained rationally from a clinical pharmacological perspective.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 58(2016)5, 407-410

KEY WORDS disulfiram, ethanol, inhaler