

AUSLEGEORDNUNG ZUM GLEICHZEITIGEN KONSUM VON ARZNEIMITTELN UND ALKOHOL BEI ÄLTEREN PERSONEN



Maria Hitziger

November 2018

Management Summary

Die vorliegende Auslegeordnung entstand im Auftrag des Bundesamtes für Gesundheit im Rahmen der Nationalen Strategie Sucht 2017-2024. Ziel war die Erstellung einer Übersicht über die aktuelle Literatur zu Medikamentengruppen, die bei gleichzeitiger Einnahme mit Alkohol als Genussmittel zu Problemen führen können. Der Fokus lag dabei vor allem auf der älteren Bevölkerungsgruppe, welche in der Regel mehrere Medikamente gleichzeitig einnimmt und somit besonders häufig den Faktoren der Polymedikation und Multimorbidität ausgesetzt ist. Für die Auslegeordnung wurden Datenbanken und die entsprechenden Literaturangaben auf Aktualität und Relevanz überprüft. Die problematischen Medikamentengruppen wurden erfasst, beurteilt und in einen Zusammenhang mit bekannten theoretischen Grundlagen gesetzt.

Die Ergebnisse bestätigen die Annahme, dass die Fachliteratur zum Teil nicht auf dem aktuellen Stand, lückenhaft und schwach in der Aussage ist. Für einige Medikamentengruppen oder einzelne Substanzen sind zwar Studien oder Beobachtungen in der Literatur vorhanden, jedoch nicht im Zusammenhang mit der gleichzeitigen Einnahme mehrerer Substanzen oder Medikamentengruppen. Darüber hinaus wird nur selten auf die Auswirkungen der konkreten Menge des zugeführten Alkohols eingegangen. Auch spezielle Patientengruppen werden zu wenig berücksichtigt, was die Aussagekraft der Studien, auf die sich die Datenbanken stützen, zusätzlich reduziert.

Inwieweit veränderte physiologische Voraussetzungen im Alter die schädliche Wirkung des Alkoholkonsums beeinflussen und ob dabei auch genetische Voraussetzungen eine Rolle spielen, kann die aktuelle Fachliteratur nicht abschliessend klären. Es fehlt an aussagekräftigen Studien, sowohl zum Gebrauch von Arzneimitteln im Alter als auch zur gleichzeitigen Einnahme von mehreren Arzneimitteln und Alkohol. Als Vorsichtsmassnahme ist eine Alkoholabstinenz in Ausnahmefällen zwar ratsam, wissenschaftlich ist sie in der Regel jedoch wenig begründet.

Im Rahmen der vorliegenden Auslegeordnung konnten deshalb keine einheitlichen Empfehlungen für den Alkoholkonsum von älteren Personen evaluiert werden. Die vielen Schnittstellen im Umfeld einer älteren Person (Spitex, Spital, Arztpraxis, Apotheke, Familie, Freunde, Nachbarn, Physiotherapeuten, Patientenorganisationen etc.) erfordern im Einzelfall eine differenzierte und individuelle Analyse. Damit die optimale Betreuung einer älteren Patientin oder eines älteren Patienten tatsächlich gewährleistet ist, bedarf es eines «Gatekeepers» mit dem entsprechenden Überblick über die gesamte Lebenssituation der betreffenden Person.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	6
2	Vorgehen	7
3	Erläuterungen der Kernbegriffe	10
3.1	Mischkonsum	10
3.2	Missbrauch	10
3.3	Sucht oder Abhängigkeit	10
3.4	Geriatric	11
3.5	Polymedikation	11
4	Theoretische Grundlagen	11
4.1	Pharmakokinetik	11
4.2	Pharmakodynamik	12
4.3	Dosis-Wirkungsbeziehungen	13
4.4	Besonderheiten im Alter	14
4.5	Nebenwirkungen	16
4.5.1	Arzneimittelabhängigkeit	17
4.6	Wechselwirkungen (Interaktionen)	18
4.6.1	Pharmakodynamische Wechselwirkungen	18
4.6.2	Pharmakokinetische Wechselwirkungen	19
4.6.3	Vermeidung von Wechselwirkungen	20
4.7	Pharmakogenetik	21
4.7.1	Begriff und Bedeutung	21
4.7.2	Beispiele	23
4.7.3	Vererbte Sucht	24
5	Alkohol	24
5.1	Kinetik	24
5.1.1	Akute und chronische Vergiftung, Abhängigkeit	26
5.1.2	Alkoholkonsumverhalten im Alter	27
6	Arzneimittel & Alkohol	28
6.1	Kriterien für die Klassifikation der Übersicht über die Substanzen und Substanzklassen	28
6.2	Patientengruppen	29
6.2.1	Geschlechter	29

6.2.2	Ethnische Gruppen und genetische Prädispositionen, Polymorphismen....	30
6.2.3	Geriatrische Patienten und Patientinnen	31
6.2.4	Weitere Patientengruppen	32
6.3	Übersicht: Substanzen und Substanzklassen.....	32
6.3.1	Schmerzmittel	32
6.3.1.1	Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR)	32
6.3.1.2	Nicht-Opioid Analgetika	34
6.3.2	Zentralwirksame Arzneimittel	35
6.3.2.1	Opioidhaltige Arzneimittel	35
6.3.2.2	Zentraldämpfende Arzneimittel	36
6.3.2.3	Benzodiazepine	37
6.3.2.4	H1-Antihistaminika	38
6.3.2.5	Antidepressiva	39
6.3.2.6	Psychostimulanzien/Rauschmittel	40
6.3.2.7	Andere (Melatonin, Chloralhydrat, Clomethiazol)	41
6.3.3	Antidiabetika (Sulfonylharnstoffe)	43
6.3.4	Antibiotika	44
6.3.5	Andere	45
6.3.5.1	Vitamin K- Antagonisten	45
6.3.5.2	Blutdrucksenkende Arzneimittel – ACE Hemmer	46
6.3.5.3	Retinoide	46
6.3.5.4	Chemotherapeutika.....	47
6.3.5.5	Disulfiram	47
7	Diskussion & Empfehlungen	48
7.1	Problematische Medikamentengruppen	48
7.2	Bestehende Fachliteratur	49
7.3	Patientengruppen	50
7.4	Wechselwirkung in Abhängigkeit von der Art und Menge des zugeführten Alkohols.....	51
7.5	Wechselwirkung von Alkohol bei Polymedikation und Multimorbidität.....	52
7.6	Was lässt sich nun daraus ableiten?	53
7.7	Empfehlungen.....	54
8	Literaturverzeichnis	57
9	Anhang.....	82

1 Einleitung

Gemäss Bundesamt für Statistik betrug die durchschnittliche Lebenserwartung im Jahr 2015 bei Männern 80.7 und bei Frauen 84.9 Jahre. Die Lebenserwartung ist in den letzten Jahrzehnten fast stetig angestiegen. Heute ist bereits jede sechste in der Schweiz lebende Person über 65 Jahre alt. Mit zunehmendem Anteil älterer Menschen an der Gesamtbevölkerung steigt auch die Anzahl Personen, die von mehreren chronischen Krankheiten betroffen sind (Multimorbidität) und deshalb häufig mehrere Arzneimittel gleichzeitig einnimmt. Werden mindestens fünf Arzneimittel gleichzeitig eingenommen, wird von Polypharmazie gesprochen. Der Helsaner Arzneimittelreport von 2017 beziffert den Anteil Personen, die von Polypharmazie betroffen sind, bei den über 65-Jährigen auf 50.4 Prozent und bei den pflegebedürftigen Personen in Pflegeinstitutionen gar auf 85.5 Prozent. Mit Multimorbidität und Polypharmazie nehmen im Rahmen einer Arzneimitteltherapie sowohl die unerwünschten Nebenwirkungen als auch die Wechselwirkungen zu. Besonders komplex wird es, wenn eine Nebenwirkung irrtümlicherweise als eine Neuerkrankung oder ein neues Krankheitssymptom eingestuft und in der Folge mit weiteren Arzneimitteln behandelt wird.

Der Wunsch nach einer hohen Lebensqualität bleibt im Alter erhalten, und dabei spielt der Alkohol als Genussmittel eine nicht zu unterschätzende Rolle. Hier gilt es zu berücksichtigen, dass es bei gleichzeitigem Konsum von Alkohol und Arzneimitteln zu Wechselwirkungen kommen kann. Grundsätzlich in die Arzneimitteltherapie miteinzubeziehen ist die Tatsache, dass Arzneimittel und Alkohol von älteren Personen anders metabolisiert werden als von jüngeren Personen. So nehmen im Alter zum Beispiel die Nieren- und die Leberfunktion in der Regel ab, und das Zentralnervensystem kann durch kognitive Funktionsstörungen beeinflusst sein. Verändern sich bei einer älteren Person die sozialen Umstände negativ, zum Beispiel durch den Verlust eines langjährigen Partners und die damit verbundene plötzliche Einsamkeit, wächst zudem die Gefahr eines suchtartigen Verhaltens.

Die Nationale Strategie Sucht 2017-2024 hat zum Ziel, Menschen in allen Lebensphasen bei einem risikoarmen Umgang mit Substanzen präventiv zu unterstützen. Auch wenn der gleichzeitige Konsum von Alkohol und Medikamenten ein anerkannter Risikofaktor ist, ist bisher wenig bekannt über die konkreten Wechselwirkungen von verschiedenen Medikamentengruppen untereinander und in Kombination mit Alkohol. Mittels Analyse der bestehenden Fachliteratur soll hier im Auftrag des Bundesamts für Gesundheit (BAG) eine «Auslegeordnung» zu problematischen Formen der Polymedikation im Verbund mit Alkohol erstellt werden. In diesem Kontext stellt sich die Frage, ob es Arzneistoffe gibt, die in Kombination mit Alkohol besonders problematisch sind, welchen Einfluss die Wechselwirkungen auf den menschlichen Organismus haben, und welche Faktoren dafür verantwortlich sind. Da ältere Menschen besonders oft von Polymedikation und den damit verbundenen Neben- und Wechselwirkungen betroffen sind, soll in dieser Studie primär auf diese Zielgruppe eingegangen werden.

Dazu werden folgende Fragen erörtert:

1. Welche Medikamentengruppen sind bei Wechselwirkungen besonders problematisch?
2. Lassen sich für das medizinische Fachpersonal Richtlinien in Bezug auf die Therapieeinstellung ableiten?
3. Wo besteht Informations- und Sensibilisierungsbedarf?
4. Wie kann im Alltag der Umgang mit Polymedikation in Kombination mit Alkohol erleichtert werden?

2 Vorgehen

In der vorliegenden Auslegeordnung sind die Erkenntnisse der bestehenden Fachliteratur in Bezug auf problematische Arzneimittelkombinationen und den gleichzeitigen Konsum von Alkohol zusammengetragen. Die Erläuterung der theoretischen Grundlagen basiert primär auf Nachschlagewerken und Fachliteratur aus dem pharmazeutischen, biochemischen und medizinischen Bereich. Für die

Auflistung der Medikamente, die bei gleichzeitigem Konsum von Alkohol problematisch sind, wurden Interaktionsdatenbanken herangezogen und die jeweils angegebene Fachliteratur eingesehen.

Um ein möglichst sicheres Auffinden einer Wechselwirkung zu garantieren und eine breit basierte sichere Relevanz der Wechselwirkung einschätzen zu können, wurde von Anfang an mit mehreren Datenbanken gearbeitet. Im Laufe der Recherche bestätigte sich, dass für eine zuverlässige Einschätzung der Wechselwirkungen jeweils mindestens zwei Datenbanken herangezogen werden mussten. In keiner einzigen Datenbank konnten sämtliche in der Literatur vorhandenen und beschriebenen – auch theoretisch möglichen – Wechselwirkungen gefunden werden.

Die Aussagen und Interpretationen der verschiedenen Datenbanken wurden anhand der verlinkten Fachliteratur im Detail überprüft und verglichen und in einem Text zusammengefasst. Es stellte sich heraus, dass die Abstufung der Relevanz der Wahrscheinlichkeit des Eintretens und des Ausmasses einer Wechselwirkung bei den verschiedenen Datenbanken unterschiedlich interpretiert wird. Dadurch werden zum Teil unterschiedliche Aussagen getroffen.

Bei den verwendeten Datenbanken handelt es sich um die Datenbanken von pharmavista und eines schweizerischen Apothekensoftwaresystems ProPharmaX (beide basierend auf der ABDATA Datenbank), mediQ (CH) und psiac (DE). Die Querverweise in diesen Datenbanken beziehen sich in der Regel auf die Datenbank von Pubmed.

Es existieren weitere Interaktionsdatenbanken wie zum Beispiel die amerikanische Interaktionsdatenbank Drugdex oder diejenige des deutschen Arzneimittelinformationssystems der Dosing GmbH (AiDKlinik). Auf die amerikanische Datenbank Drugdex wurde verzichtet, da ausschliesslich die Eingabe von englischen Wirkstoffnamen bzw. amerikanischen Handelsnamen möglich ist und zudem nur Arzneimittel aufgelistet sind, die in den USA zugelassen sind. Die Datenbank der ABDATA deckt bereits die Substanzen des System AiDKlinik ab, weshalb auch diese nicht hinzugezogen wurde.

Die Vorteile der ABDATA Datenbank sind die permanente Aktualisierung im geringen Abstand von 14 Tagen, die gute Übersichtlichkeit und die rasche Auswertung. Die mediQ Datenbank wiederum ist auf Psychopharmaka spezialisiert, welche im Allgemeinen eine hohe Relevanz im Zusammenhang mit dem gleichzeitigen Konsum von Alkohol aufweisen. Zusätzlich werden bei mediQ unter anderem Angaben zu genetischen Besonderheiten und zu notwendigen Dosisanpassungen bei Nieren- und Leberinsuffizienz gemacht.

Neben den Datenbanken wurden die Arzneimittelinformationen der Hersteller beigezogen. Dabei wurden die Arzneimittelinformationen der Schweiz (compendium), von Deutschland (RoteListe) und den USA (accessdata FDA) verwendet.

Substanzen, die nicht arzneimittelklassenübergreifend betrachtet werden oder zu denen nur spärlich Literatur vorhanden ist, wurden von der Recherche ausgeschlossen. Bei einigen Substanzen wiederum basiert die Aussage, dass es zu einer Wechselwirkung zwischen Alkohol und dem Arzneimittel kommt, lediglich auf der Annahme des Herstellers und damit ausschliesslich auf der Arzneimittelinformation. Solche Substanzen, bei denen keinerlei weitere Untersuchungen oder Beobachtungen vorliegen, sind für eine Empfehlung oder Einstufung für die Wahrscheinlichkeit einer Wechselwirkung ungeeignet.

Im Folgenden werden zunächst die Kernbegriffe definiert und danach die wissenschaftlichen Grundlagen für die Thematik dargelegt. Danach folgt die Auflistung der Medikamentengruppen, die in Bezug auf die Kombination von Arzneimitteln und Alkohol für spezifische Patientengruppen von Relevanz sind. Miteinbezogen werden hierbei die pharmakologischen Einflussfaktoren der Pharmakokinetik, der Pharmakodynamik sowie mögliche Einflussfaktoren der Pharmakogenetik. Es werden die Auswirkungen bei Mischkonsum, chronischem Konsum und suchartigem Konsum sowie die Wechselwirkungen von Alkohol bei Polymedikation und Multimorbidität erörtert. Im abschliessenden Diskussionsteil werden die zusammengestellten Daten ausgewertet und Empfehlungen daraus abgeleitet.

3 Erläuterungen der Kernbegriffe

3.1 Mischkonsum

Als Mischkonsum wird umgangssprachlich der gleichzeitige Konsum von mehreren psychotropen Substanzen bezeichnet. Personen, welche mehrere Substanzen mit psychotroper Wirkung einnehmen, tun dies oft gezielt. Der Fachbegriff für diese Art von Drogenkonsum, der mit Absicht geschieht, lautet «multipler Substanzgebrauch» [1]. Zum Mischkonsum zählt bereits der gleichzeitige Konsum von Tabak und Alkohol. Beim Mischkonsum von Medikamenten stehen die Substanzen mit psychotroper Wirkung im Vordergrund wie zum Beispiel Hypnotika, Sedativa oder opioidhaltige Arzneimittel.

3.2 Missbrauch

Führt die Einnahme von Arznei- oder Genussmitteln (Alkohol, Tabak u. a.) ohne medizinische Indikation in übermässiger Dosierung (WHO) zu einer physischen und/oder psychischen Gesundheitsschädigung und bei länger andauerndem Konsum zu einer Abhängigkeit, wird dies als Missbrauch, Abusus [2] oder «schädlicher Substanzgebrauch» bezeichnet. Die Kriterien für ein Abhängigkeitssyndrom sind bei diesem Konsummuster noch nicht erfüllt [3].

3.3 Sucht oder Abhängigkeit

Bei Sucht oder Abhängigkeit von bestimmten (meist psychotropen) Substanzen steht das Angewiesen-Sein im Vordergrund. Dabei unterscheidet man verschiedene Formen: a) die physische Abhängigkeit, bei der eine Toleranz gegenüber dieser Substanz entsteht und/oder Entzugssymptome körperlicher Natur bei einem Auslassen der Einnahme bestehen; b) die psychische Abhängigkeit mit einem starken oder zwanghaften Verlangen nach der Substanz sowie die verminderte Kontrollfähigkeit, was das Verhalten beim Substanzgebrauch anbelangt. Darüber hinaus gibt es weitere Formen der Sucht wie zum Beispiel Verhaltenssüchte (Arbeitssucht, Mediensucht) [4].

Eine weitere Form der Abhängigkeit ist die Arzneimittel- oder Medikamentenabhängigkeit bei meist fehlender medizinischer Indikation, die durch ein starkes Verlangen, Arzneimittel zu konsumieren, gekennzeichnet ist. Auch eine Niedrigdosisabhängigkeit kann hier existieren (häufig: Benzodiazepine, Analgetika, Antitussiva u.a.) [5].

3.4 Geriatrie

Die Geriatrie ist ein fachübergreifendes Gebiet der Medizin, das sich mit der Prävention, Diagnostik, Therapie und Rehabilitation jeglicher alterstypischer und altersbedingter Erkrankungen befasst. Es umfasst ausserdem das Assessment, die Angehörigenbetreuung, die Irreversibilität von Alters- und Krankheitsprozessen, die Multimorbidität¹, die Rehabilitation und die Sterbebegleitung [6].

3.5 Polymedikation

Als Polymedikation (auch Multimedikation oder Polypharmazie) wird die gleichzeitige Einnahme oder Anwendung von mehr als fünf Arzneimitteln über einen längeren Zeitraum bezeichnet [7].

4 Theoretische Grundlagen

4.1 Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik befasst sich mit der Kinetik der Resorption (Aufnahme), Distribution (Verteilung), Biotransformation (Metabolismus) und der Elimination (Ausscheidung) von Arzneistoffen im intakten Organismus. Die Pharmakokinetik hat zum Ziel, optimale Dosierungsschemen zu entwickeln und Beziehungen zur Pharmakodynamik herzustellen [8]. Die Kinetik verfolgt die Konzentrationsveränderungen der Arzneimittel im Organismus in Abhängigkeit von der Zeit. Sie wird allerdings von Faktoren beeinflusst, die in den Bereich der Pharmakogenetik gehören [9]. Genetische Varianten verändern die beteiligten Enzyme, Transporter und

¹ mindestens zwei chronische Erkrankungen

Rezeptoren, weshalb eine optimale Dosierungsfindung nie unter Ausschluss von pharmakogenetischen Gesichtspunkten erfolgen kann.

Die Pharmakokinetik wird durch zahlreiche weitere Faktoren beeinflusst wie zum Beispiel die Arzneiform. Eine Wirkstofffreigabe kann u.a. durch Umhüllung des Arzneistoffes mit einer schwerlöslichen Substanz verzögert werden. Die retardierte Freisetzung kann in der Schmerzbehandlung wünschenswert sein, wenn der Patient die Einnahme jedoch vergisst, können die Plasmaspiegel so stark absinken, dass sie unterhalb der therapeutischen Wirkung liegen. Die Löslichkeit eines Arzneistoffes bestimmt die Verteilung im Organismus. Während fettlösliche Substanzen sich in Geweben mit hohem Lipidanteil anreichern, sammeln sich wasserlösliche Substanzen eher im extrazellulären Raum an. Eine wichtige Kenngrösse ist das Verteilungsvolumen, welches u.a. abhängig vom Gesamtkörperwasser ist.

Zur Abnahme der Konzentration eines Wirkstoffes im Organismus tragen die Biotransformation und die Ausscheidung bei. Bei der Biotransformation werden die Arzneistoffe – vorwiegend in der Leber – durch verschiedene Prozesse umgewandelt. Aber auch die Darmflora leistet einen Beitrag zum Abbau von Arzneimitteln im Körper. Man unterscheidet zwischen Phase-I und Phase-II Reaktionen. Die bisher bekannteste und grösste Bedeutung der Oxidationsreaktionen, einer Phase I Reaktion, sind die Monooxygenasen vom Typ Cytochrom P-450 (CYP450). CYP Enzyme sind besonders anfällig für Arzneimittelwechselwirkungen, da ihre Aktivität durch andere Stoffe gehemmt oder erhöht werden kann. Die Aktivität der Cytochrom-Enzyme ist abhängig von genetischen Faktoren und somit individuell verschieden. Die CYPs bewirken u. a. durch Oxidation von Arzneistoffen eine bessere Wasserlöslichkeit und tragen damit zu einem schnelleren Ausscheiden des Arzneistoffes aus dem Körper bei. Die Ausscheidung erfolgt vor allem über die Niere.

4.2 Pharmakodynamik

Die Pharmakodynamik befasst sich mit dem Einfluss von Arzneimitteln auf biologische Strukturen oder Funktionen des Organismus. Hierzu

zählen die Wirkqualität, der Wirkungsmechanismus, der Wirkungsort, die Wirkstärke sowie die Effektivität bzw. Wirksamkeit.

Es wird unterschieden zwischen spezifisch und unspezifisch wirkenden Substanzen. Spezifisch wirkende Substanzen interagieren mit bestimmten Rezeptoren, Enzymen, Transportern oder anderen Targets. Bereits tiefe Dosierungen genügen, um einen Effekt zu erreichen. Idealerweise greifen spezifische Substanzen am Target auch selektiv an. Da dies bei Arzneimitteln jedoch selten der Fall ist, können unerwünschte Arzneimittelwirkungen (sogenannte Nebenwirkungen) auftreten. Unspezifisch wirkende Substanzen reagieren nicht spezifisch mit endogenen Targets und verändern ihre Wirkung kaum, wenn man sie minimal chemisch abwandelt. Zu ihnen gehören zum Beispiel die Osmolaxantien. Unspezifisch wirkende Substanzen kommen weniger häufig vor [10].

4.3 Dosis-Wirkungsbeziehungen

Für eine optimale Wirkung eines Arzneimittels ist unter anderem die Dosierung ausschlaggebend. Ziel ist es, gewünschte Effekte zu erreichen und gleichzeitig schädliche Nebenwirkungen infolge zu hoher Dosierung zu vermeiden. In der Regel wird bei Dosierungen von einem Erwachsenen mit einem Körpergewicht von 70kg ausgegangen [10]. Bei Substanzen mit tiefer therapeutischer Breite oder bei Kindern ist die Dosierung dem Körpergewicht anzupassen. Wichtige Parameter für die Pharmakodynamik und den Wirkungsgrad einer Substanz sind neben der Dosierung auch das Dosierungsintervall bzw. die Regelmässigkeit der Einnahme [10].

Wenn mehrere Substanzen gleichzeitig eingenommen werden – inklusive Alkohol als psychotrope Substanz –, kann es vorkommen, dass der Effekt der Kombination grösser ist als Summe der Einzelwirkungen. Entspricht die Gesamtwirkung der Summe der Einzelwirkungen, so spricht man von additivem Synergismus. Greifen die Einzelsubstanzen an unterschiedlichen Targets (Rezeptoren) an, kann es passieren, dass es zu einem überadditiven Synergismus kommt [10]. Dieser Effekt wird auch Potenzierung genannt. Dabei kann es auch zu deutlich stärkeren Nebenwirkungen kommen.

Wird eine Substanz über einen längeren Zeitraum eingenommen, besteht die Möglichkeit einer Wirkungsabnahme. In diesem Fall spricht man von Toleranzentwicklung oder Gewöhnung. Häufig muss in einem solchen Fall die Dosierung erhöht werden, damit der gleiche Effekt erzielt wird. Pharmazeutisch betrachtet, spricht man von einer pharmakokinetischen Toleranzentwicklung (Barbiturat-Typ), wenn die reduzierte Wirkung durch Enzyminduktion begründet ist. Eine pharmakodynamische Toleranzentwicklung (Morphin-Typ) liegt vor, wenn sich aufgrund der Einnahme der Substanz die Rezeptordichte oder die Rezeptorenempfindlichkeit verändert [10].

4.4 Besonderheiten im Alter

Absorption: Bei der Aufnahme von Arzneistoffen kommt es in der Regel im Alter kaum zu Veränderungen. Aufgrund der verringerten Magenmotilität kann es lediglich zu einer tieferen Resorptionsgeschwindigkeit kommen.

Distribution: Bei der Verteilung haben Alterseinflüsse einen stärkeren Effekt. Entscheidend dabei sind Gewicht und Grösse sowie die Veränderung des Verteilungsvolumens. Durch die Abnahme des Gesamtkörperwassers, den relativen Verlust von Muskelmasse und der relativen Zunahme des Körperfetts verändert sich die Verteilung der Substanzen zwischen Fettgewebe und Nicht-Fettgewebe. Lipophile Arzneimittel wie zum Beispiel Benzodiazepine können tendenziell eingelagert und kontinuierlich freigesetzt werden. Ausserdem kommt es zur Abnahme der Plasmaproteinproduktion und erhöhter Synthese von saurem alpha1-Glykoprotein [9]. Bei unterernährten älteren Personen kann es infolge von Hypoproteinämie und Hämokonzentration zu einer Überdosierung der Medikamente mit starker Plasmaproteinbindung kommen [9, 11]. Darüber hinaus verändert sich im Alter die Permeabilität der Bluthirnschranke. Dies kann zu einer erhöhten Sensibilität gegenüber Arzneimitteln führen, die auf das zentrale Nervensystem wirken (v. a. Sedativa, Hypnotika).

Metabolismus (Biotransformation): Die Abnahme der Leberdurchblutung im Alter, bedingt durch ein abnehmendes Herzzeitvolumen, führt zu einer Abnahme der Clearance [9], einem

wichtigen Parameter zur Bestimmung der Leistung der Nierenfunktion. Daraus lässt sich ableiten, dass Arzneimittel mit hoher Clearance im Alter verlangsamt ausgeschieden werden. Die Biotransformationsgeschwindigkeit kann aufgrund einer verringerten Eiweissbindung zunehmen, da der freie Anteil des Arzneistoffes steigt [9]. Konjugationsreaktionen sind im Alter kaum verändert; Oxidationsreaktionen sind zum Teil reduziert. Die Cytochrom P-450 Enzymfunktion bleibt nach heutiger Ansicht auch im Alter fast unverändert erhalten.

Elimination: Diese pharmakokinetische Phase ist im Alter am stärksten beeinträchtigt. Neben der Abnahme der Leistungsfähigkeit der Leber ist die Prävalenz einer Nierenfunktionsstörung im Alter stark erhöht. Bereits ab dem 40. Lebensjahr nimmt der renale Blutfluss um 10 Prozent pro Lebensjahrzehnt ab [12]. Dies wirkt sich direkt auf die Hämodynamik aus. Das Risiko für eine stark nachlassende Nierenfunktion mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) unter $60\text{ ml}/173\text{ m}^2$ steigt bei den über 70-Jährigen auf 47-51% [11]. Nicht nur die Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen, sondern auch die Regulation des Elektrolyt-, Wasser-, Säure- und Basenhaushaltes, die Reabsorption von Glucose, Aminosäuren und anderen essentiellen Substanzen sind vom Nachlassen der Nierenfunktion betroffen. Auch die endokrine Funktion und die Fähigkeit zur Glukoneogenese sind beeinträchtigt.

Der altersbedingte Verlust von Stickstoffmonoxid im Organismus führt zu einer vermehrten Vasokonstriktion und zu einer Natrium-Retention [13]. Es kommt zu einem Verlust von Nierenzellen und einem Gewichtsverlust der Niere [14, 15].

Da Arzneimittel vor allem über die Niere ausgeschieden werden und ältere Personen meist mehrere Arzneimittel gleichzeitig einnehmen, sollten die Nierenfunktion regelmässig kontrolliert und die Dosierungen angepasst werden. Gegebenenfalls sollte auf bestimmte Arzneimittel verzichtet werden [16]. Prinzipiell ist die Abnahme der Nierenfunktion im Alter ein physiologischer Prozess, der zunächst keine spezielle Therapie erfordert.

Wenn das Mass der Niereneinschränkung im Hinblick auf das Alter als normal eingestuft werden, liegt der Fokus auf der Behandlung der Grunderkrankungen wie zum Beispiel der Diabetes Mellitus oder der arteriellen Hypertonie [16]. Ausserdem werden eine ausgeglichene Ernährung, Raucherentwöhnung und der Verzicht auf nierenschädigende (nephrotoxische) Medikamente empfohlen. Insbesondere auf nicht-steroidale Antirheumatika, Kontrastmittel und nephrotoxische Antibiotika (z.B. Aminoglykoside) sollte komplett verzichtet werden, oder diese sollten zumindest in angepasster Dosis verabreicht werden [16].

4.5 Nebenwirkungen

«Wenn behauptet wird, dass eine Substanz keine Nebenwirkungen zeigt, so besteht der dringende Verdacht, dass sie auch keine Hauptwirkung hat.» (G. Kuschinsky)

Die selektive Wirkung eines Arzneistoffes ohne gleichzeitigen Effekt anderer Körperfunktionen ist nur sehr selten möglich. Somit muss neben der Hauptwirkung eines Arzneistoffes stets mit Nebenwirkungen gerechnet werden. Diese können erwünscht, unerwünscht, harmlos, schwerwiegend, dosisabhängig, dosisunabhängig sowie vorhersehbar oder unvorhersehbar sein. So ist eine vorübergehende Übelkeit bei Einnahme bestimmter Antibiotika eine harmlose Nebenwirkung, wohingegen Herzrhythmusstörungen als schwerwiegende Nebenwirkung mit einem Spitalaufenthalt einhergehen können. Allgemein verstehen wir unter Nebenwirkungen unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Nebenwirkungen beeinflussen die Lebensqualität und können die Arzneimitteltherapie und deren Einhaltung sehr belasten. Eine genaue Kenntnis der potentiellen Nebenwirkungen nach Art und Häufigkeit des Auftretens sind bei der Beurteilung der Nutzen-Risiko-Relation entscheidend.

Zu den klassischen Nebenwirkungen zählen Arzneimittelallergien, Pseudoallergien und die Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit. Die Wirkung von Arzneimitteln, die das Reaktionsvermögen beeinflussen, wird in der Regel durch den Genuss von Alkohol verstärkt. Hier stehen vor allem die sedierenden Arzneimittel im Vordergrund wie zum Beispiel

Schlaf- und Beruhigungsmittel, Antihistaminika, opioidhaltige Schmerzmittel, Psychopharmaka und bestimmte Antiepileptika [17].

4.5.1 Arzneimittelabhängigkeit

Eine Abhängigkeit nach ICD-10 der WHO liegt vor, wenn in den letzten 12 Monaten mindestens drei der folgenden Kriterien aufgetreten sind:

1. «Ein starker Wunsch oder eine Art Zwang, psychotrope Substanzen zu konsumieren.
2. Verminderte Kontrollfähigkeit bezüglich des Beginns, der Beendigung und der Menge des Konsums.
3. Ein körperliches Entzugssyndrom bei Beendigung oder Reduktion des Konsums
4. Nachweis einer Toleranz [...]
5. Fortschreitende Vernachlässigung anderer Vergnügen oder Interessen zugunsten des Substanzkonsums [...]
6. Anhaltender Substanzkonsum trotz des Nachweises eindeutiger schädlicher Folgen wie z.B. Leberschädigung durch exzessives Trinken [...]» [18]

Rund 10 Prozent aller Arzneimittel besitzen ein Abhängigkeitspotential [19]. Hierbei ist zwischen Missbrauch und Abhängigkeit zu unterscheiden. Zu den Substanzen, die eine körperliche Abhängigkeit zur Folge haben können, zählen die Arzneistoffklassen der Amphetamine, Barbiturate, Benzodiazepine, Non-Benzodiazepine («Z-Drugs»), die Narkosemittel generell und die opioidhaltigen Schmerzmittel. Substanzen, die keine körperliche Abhängigkeit zur Folge haben, können lediglich missbraucht werden. Einige Beispiele hierfür wären Antidepressiva, Antihistaminika, apothekenpflichtige Schmerzmittel, Abführmittel und sympathomimetikahaltige (vasokonstriktorische) Nasensprays.

In den meisten Fällen verläuft der Übergang zwischen bestimmungsmässigem Gebrauch und Missbrauch fließend [19]. Insbesondere bei geriatrischen Patienten gilt es, alkoholhaltigen

Arzneimitteln wie Geriatrika, Erkältungssirup oder Melissengeist Aufmerksamkeit zu schenken. Auch die Kombination von solchen alkoholhaltigen Arzneimitteln mit weiteren Medikamenten kann eine bestehende Abhängigkeit fördern oder zu einer neuen Abhängigkeit führen [20].

4.6 Wechselwirkungen (Interaktionen)

Unter Wechselwirkungen versteht man die Beeinflussung der Wirkungen bei der Einnahme von zwei oder mehr Arzneimitteln gleichzeitig. Auch wenn erwünschte Interaktionen dazu zählen, versteht man im allgemeinen Sprachgebrauch darunter meist die unerwünschten Wechselwirkungen. Erwünschte Wechselwirkungen sind zum Beispiel die Erhöhung der Blutdrucksenkung durch die Einnahme von kombinierten Antihypertonika [21].

Da die meisten Wechselwirkungen aufgrund der chemischen Struktur nicht vorhersehbar sind, ist es bei der gleichzeitigen und kombinierten Arzneimitteltherapie von essenzieller Bedeutung, die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Wirkungen der einzelnen Substanzen in Betracht zu ziehen. Ebenso ist zu beachten, dass Wechselwirkungen auch aufgrund genetischer Unterschiede in unterschiedlichem Ausmass auftreten können. Besondere Vorsicht ist vor allem bei älteren Patienten geboten, da diese oft drei bis neun (oder mehr) Arzneimittel gleichzeitig einnehmen [22]. Die Wahrscheinlichkeit für Wechselwirkungen steigt exponentiell mit der Anzahl der angewendeten Arzneimittel. Je mehr Medikamente gleichzeitig eingenommen werden, desto schwieriger wird es, zwischen arzneimittelbedingten Nebenwirkungen und unerwünschten Wechselwirkungen zu unterscheiden. Um die klinische Relevanz solcher Wechselwirkungen gut einschätzen zu können, sollten entsprechende Risikoanalysen durchgeführt werden [21].

4.6.1 Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen zeichnen sich durch den gleichzeitigen Effekt an einem Rezeptor, Zielorgan oder Regelkreislauf aus. Eine häufig auftretende pharmakodynamische Wechselwirkung ist

die Verstärkung des zentraldämpfenden Effektes bei gleichzeitiger Einnahme von Substanzen, die eine zentraldämpfende Wirkung haben. Hypnotika, Tranquilizer, Neuroleptika, Antidepressiva, Opioid-Analgetika, Antiepileptika, Antihistaminika, Clonidin, Reserpin und Methyldopa sind von solchen Effekten betroffen. Eine zentrale Rolle spielt hier der Alkohol, da dieser ebenfalls zentraldämpfend wirkt und somit den Effekt zusätzlich potenzieren kann. Besonders komplex wird es, wenn mehrere dieser Arzneistoffklassen mit Alkohol als Genussmittel konsumiert werden. Weitere Beispiele für pharmakodynamische Wechselwirkungen sind:

1. Additiver Effekt der QT-Zeit-Verlängerung durch Arzneimittel
2. Verstärkte Nephro- und Ototoxizität
3. Erhöhtes Hyperkaliämierisikos bei kaliumsparenden Diuretika

4.6.2 Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Im Rahmen des gesamten Arzneimittelkreislaufes kann es zu Wechselwirkungen kommen. Konzentrationsbestimmungen helfen dabei, die Menge der beteiligten Substanzen im Blut oder Plasma zu erfassen. Klassische pharmakokinetische Interaktionen sind die intermolekularen, physikochemischen Inkompatibilitäten wie die Chelatisierung von Arzneistoffen durch polyvalente Kationen (zum Beispiel die Reduktion der Wirksamkeit von Tetrazyklinen durch Calcium-Ionen) oder die indirekten Interaktionen, die durch Veränderung der Aktivität von Transportern oder Enzymen vermittelt werden (zum Beispiel die Induktion oder Hemmung von Enzymen) [21].

Zu den pharmakokinetischen Wechselwirkungen gehören auch die Interaktionen, die sich mit Nahrungsmitteln ergeben. Diese Wechselwirkungen beeinflussen bereits die Aufnahme von Arzneimitteln im Körper. So kann unter anderem die Verweildauer im Magen durch Nahrungsmittel verlängert werden, wodurch die Resorption und der damit verbundene Wirkungseintritt verzögert werden. Bei lipophilen Substanzen wie zum Beispiel Atovaquon, Albendazol kann die Resorption durch gleichzeitige Aufnahme von fetthaltigen Nahrungsmitteln verbessert werden. Wasserlösliche Substanzen werden hingegen auf nüchternen Magen besser resorbiert. [21] Die Resorption von Arzneistoffen wird darüber hinaus verbessert, wenn ausreichend Wasser

eingegenommen wird, da die Arzneistoffe so schneller und vollständiger gelöst werden.

Auf Flüssigkeiten wie Säfte, Milch und Kaffee sollte bei der Arzneimittelaufnahme möglichst verzichtet werden, da einige Arzneimittel Wechselwirkungen verursachen können und die Wirksamkeit dadurch beeinträchtigt werden kann. Durch Bestandteile des Grapefruitsafts zum Beispiel kann die Aktivität von Cytochrom P-450 Isoenzymen abnehmen [23]. Daraus entsteht ein verringerter First-Pass-Effekt einer Reihe von Arzneimitteln und somit eine verstärkte Bioverfügbarkeit. Hiervon sind zum Beispiel die Lipidsenker Atorvastatin und Simvastatin sowie die ACE-Hemmer Nifedipin und Verapamil oder das Immunsuppressivum Ciclosporin betroffen.

Bei den Antibiotika werden die Gyrasehemmer und Tetrazykline in ihrer Wirkung vermindert durch die gleichzeitige Aufnahme von Nahrungsmitteln oder Getränken, die Calcium-, Magnesium- oder Eisenionen enthalten, denn in dieser Kombination werden unlösliche Chelate gebildet [24]. Eine Wirkungsminderung ergibt sich auch bei der Kombination von Calciumionen mit Biphosphonaten, die in der Osteoporose-Therapie eingesetzt werden [23]. Auch können Nahrungsmittel auf die Biotransformation von Arzneistoffen einwirken.

Es gibt bei gleichzeitiger Einnahme von Arznei- und Nahrungsmitteln eine Reihe weiterer Wechselwirkungen. Bei einem Grossteil der Medikamente spielt die Nahrungsaufnahme jedoch eine untergeordnete Rolle, vor allem dann, wenn die Medikamente über einen längeren Zeitraum eingenommen werden und ein therapeutischer Wirkspiegel erreicht ist.

4.6.3 Vermeidung von Wechselwirkungen

Wechselwirkungen sind in ihrem Ausmass nicht vorhersehbar, können jedoch die Arzneimitteltherapie in deren Effekt und Sicherheit stark beeinflussen. Aus diesem Grund sollten Massnahmen zur Vorbeugung und Kontrolle umgesetzt werden [24]. Dies drängt sich umso mehr auf, je mehr Arzneimittel gleichzeitig eingenommen und im Alltag eingesetzt werden. In solchen Fällen empfiehlt sich eine Medikationsanalyse, mittels derer eine regelmässige Überprüfung der Indikation und der

Medikamentendosierung stattfindet und die Therapie neu auf den Patienten abgestimmt wird. Dies ist besonders bei älteren Patienten notwendig, deren Pharmakokinetik und Pharmakodynamik beeinträchtigt ist.

Eine Dosisreduktion sollte besonders dann in Betracht gezogen werden, wenn sich die kombinierten Arzneimittel in ihrem Metabolismus hemmen und dadurch eine Erhöhung der Plasmakonzentration resultiert [24]. Eine regelmässige Kontrolle der Plasmakonzentration mit enger therapeutischer Breite oder die Bestimmung der Kreatinin-Clearance sollte bei älteren Patienten erwogen werden [25]. Ausserdem ist eine zeitlich versetzte Einnahme dann sinnvoll, wenn sich die Arzneimittel in der Resorption gegenseitig beeinflussen. Dabei sollte das Einnahmeschema nicht zu kompliziert gestaltet werden, sodass die einfache Umsetzung im Alltag gegeben ist und die Compliance (Therapietreue) nicht negativ beeinflusst wird.

Nicht notwendige Kombinationen von Arzneimitteln oder nicht notwendige Therapien sollten grundsätzlich vermieden werden. Bekannte potentielle Interaktionen sollten durch Umstellen auf alternative Therapien umgangen werden [25]. Nicht zuletzt sollte der Patient ausreichend über mögliche Interaktionen aufgeklärt und für deren Symptome sensibilisiert werden. Dies gilt auch für potentielle Nebenwirkungen, die unter Umständen von Wechselwirkungen schwierig zu unterscheiden sind. Indem der Patient seine Beobachtungen im Rahmen der Therapie kommuniziert, kann rechtzeitig auf schädliche Wechsel- und Nebenwirkungen reagiert werden.

4.7 Pharmakogenetik

4.7.1 Begriff und Bedeutung

Arzneimittel wirken einerseits bei verschiedenen Bevölkerungsgruppen, andererseits aber auch bei einzelnen Personen der gleichen Bevölkerungsgruppe unterschiedlich. Häufig sind unerwartete Arzneimittelwirkungen genetisch bedingt. Die Pharmakogenetik befasst sich mit der Variabilität der Arzneimittelwirkung in Abhängigkeit von den Erbanlagen. Gemäss Definition werden «im Rahmen der

Pharmakogenetik somit erblich bedingte Unterschiede in der Arzneimittelwirkung sowie deren molekulare Ursachen untersucht, die klinische Relevanz der geänderten Arzneimittelwirkung evaluiert sowie Tests entwickelt, um gefährdete Patienten möglichst vor Beginn einer Therapie identifizieren zu können.» [26]

Die Pharmakogenomik beschreibt vor allem die pharmakokinetischen Aspekte der Pharmakogenetik mit dem Ziel, seltene genetische Varianten oder Polymorphismen zu identifizieren [27]. Als «Polymorphismus» wird ein monogen vererbtes Merkmal bezeichnet, das in mindestens zwei Phäno- bzw. Genotypen vorkommt und dessen Allelhäufigkeit bei mehr als einem Prozent einer Population auftritt. In allen anderen Fällen wird von «genetischen Varianten» gesprochen. Das heisst, auch die Pharmakogenetik unterscheidet zwischen pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Prozessen. Letztere sind in Studien und systematischen Untersuchungen deutlich besser erforscht als erstere [27].

Was pharmakodynamische Prozesse angeht, sind dennoch einige Arzneistoffe bekannt, die aufgrund genetisch bedingter Unterschiede am Zielprotein zu veränderten Wirkungen führen. Gerade auf diesem Gebiet der Pharmakodynamik wurden bereits gezielt Arzneistoffe entwickelt, die mit bestimmten mutierten Proteinen interagieren. Die FDA (U.S. Food and Drug Administration) führt eine Liste mit Arzneistoffen, die genetisch relevante Eigenschaften haben und vor deren Einsatz ein Gentest entweder empfohlen oder vorgeschrieben ist [28]. Eine ähnliche Liste existiert auch in Deutschland [29].

Diese Tests haben zum Ziel, zahlreiche schwere Nebenwirkungen zu reduzieren und die Wirksamkeit (und Effektivität) der Pharmakotherapie zu verbessern. Folglich ist vor dem Start einer Therapie eine Diagnostik sinnvoll. Dabei muss es nicht immer ein Gentest sein, sondern es kann in Abhängigkeit vom Wirkstoffziel zum Beispiel auch genügen, eine Enzymfunktion biochemisch zu bestimmen [27]. Mit der Bestimmung von individuellen Genkonstellationen ist es möglich, noch vor Beginn der Therapie Risikopatienten zu identifizieren. Daraus resultierend, kann auf einen alternativen Arzneistoff ausgewichen oder die Dosis angepasst werden.

4.7.2 Beispiele

Einer der bekanntesten genetischen Polymorphismen besitzt das Isoenzym CYP2D6 vom Cytochrom P-450-Enzymsystem. Je nach Enzymaktivität unterscheidet man die Phänotypen in «poor», «intermediate», «extensive» und «ultrarapid metabolizer». Der «extensive metabolizer» stellt die Normvariante dar. Beim «intermediate metabolizer» ist die Enzymfunktion eingeschränkt, beim «poor metabolizer» fehlt sie fast vollständig. Die Enzymaktivität wird dadurch signifikant beeinflusst. Bei rund 8 Prozent der europäischen Bevölkerung liegt ein Polymorphismus des «poor metabolizers» vor und bei rund 15 Prozent ein «intermediate metabolizer». Dieser Polymorphismus ist nicht nur aufgrund der Anzahl der betroffenen Patienten relevant, sondern auch deshalb, weil zahlreiche Arzneimittel durch das Isoenzym oxidiert oder hydroxyliert werden. Zu den Arzneistoffen, die davon betroffen sind, zählen Antidepressiva, Betablocker, Neuroleptika, Opioide, Dextromethorphan, Tamoxifen u.a. [26, 27].

Ein weiteres Beispiel ist die genetische Variabilität, die einen Einfluss auf die lipidsenkende Wirkung von Statinen hat [30]. Es handelt sich dabei um zwei verbreitete Polymorphismen, R158C und C112R [30].

Pharmakokinetische Variationen in Abhängigkeit von genetischen Veränderungen des hepatischen Transporterproteins SLCO1B1 können ebenso Einfluss auf die Wirkung haben. Dies sollte bei der Medikamentenauswahl beachtet werden, da eine der Varianten zu deutlich erhöhten Plasmaspiegeln und somit zu schädlichen Wirkungen führen kann. Bei heterozygoten Trägern des Polymorphismus besteht ein 4,5-faches, bei homozygoten Trägern sogar ein 17-faches Risiko an einer Myopathie unter Simvastatin zu leiden. Obwohl aussagekräftige Daten für die pharmakogenetischen Effekte bei der Statin-Therapie vorliegen, wird der Einsatz von Tests vor Therapiebeginn in der Praxis kaum umgesetzt. Die genetischen Voraussetzungen von Patienten haben unter Umständen erheblichen Einfluss auf die Wirkung eines Arzneistoffes und somit ebenfalls auf die Wechselwirkungen mit anderen Arzneistoffen, Nahrungs- und Genussmitteln wie zum Beispiel Alkohol.

4.7.3 Vererbte Sucht

Jeder Mensch kommt im Laufe seines Lebens in Kontakt mit Genussmitteln, Arzneimitteln oder Drogen, doch nicht jeder entwickelt eine Sucht. Die familiäre Häufigkeit von Drogenmissbrauch deutet auf das Vorhandensein von genetischen Faktoren und die Existenz von genetisch relevanten Polymorphismen hin [31]. Auch soziale und psychologische Faktoren spielen eine wesentliche Rolle. Das heisst, dass neben einer genetischen Prädisposition auch äussere Umstände hinzukommen, die dazu führen, dass jemand das «Abschalten» im Alltag mit dem Konsum von Drogen oder Genussmitteln assoziiert.

Egal welche Droge oder welches Genussmittel konsumiert wird, spielen auch hier pharmakodynamische und pharmakokinetische Faktoren eine wichtige Rolle. Alle Substanzen werden im Körper verstoffwechselt, wobei die Wirkung von der Enzymausstattung und der Abbaugeschwindigkeit beeinflusst wird. Obwohl etliche Gene mit Polymorphismus in Bezug auf Suchtverhalten bekannt sind, kann keine eindeutige Aussage gemacht werden, welche Gene konkret in welchem Ausmass an der Entwicklung einer Sucht beteiligt sind [31]. Bisher wurden in der Regel ausschliesslich einzelne Genorte untersucht. Ein möglicher Zusammenhang mehrerer Faktoren und Proteine wurde bis anhin nicht in die Untersuchungen miteinbezogen, und somit ist noch kein spezieller Genotyp bekannt, der mit einem Suchtverhalten assoziiert werden könnte. Eine Sucht entsteht nach heutigen Erkenntnissen vielmehr in einem Zusammenspiel von genetischen, psychologischen und sozialen Faktoren, die es weiter zu untersuchen gilt.

5 Alkohol

5.1 Kinetik

Den Begriff Alkohol oder chemisch Ethanol bezeichnet in dieser Auslegung vor allem alkoholische Getränke im Kontext des Genusses und der Sucht. Alkohol wird vom Körper durch Diffusion relativ rasch resorbiert. Maximale Blutspiegel können bereits nach 60 bis 90 Minuten erreicht werden. Wie schnell Alkohol vom Körper aufgenommen

wird, hängt wie bei den Arzneimitteln von verschiedenen Faktoren ab. Beispielsweise können ein nüchterner Magen, warme alkoholische Getränke oder die Gegenwart von Zucker und Kohlensäure (wie beim Prosecco, Champagner) die Aufnahme fördern, wohingegen eine fettreiche Mahlzeit die Aufnahme verzögern und vermindern kann [32]. Nach der Aufnahme verteilt sich der Alkohol relativ rasch im Körper.

Alkohol wird vor allem vom Gehirn und von der Muskulatur aufgenommen. Ihm steht ein Verteilungsvolumen von circa 70 Prozent zur Verfügung. Die Aufnahme von Alkohol ist ausserdem abhängig vom allgemeinen Gesundheitszustand und der Konstitution (Gewicht) der Person sowie von der Leistungsfähigkeit der Leber. Der grösste Teil des Alkohols (95 Prozent) wird von der Leber abgebaut. Der restliche Teil wird meist unverändert über Atem, Schweiß und Urin ausgeschieden. Auch das Magenepithel kann Alkohol verstoffwechseln. Durch die Alkoholdehydrogenase wird Alkohol hauptsächlich zu Acetaldehyd dehydriert. Acetaldehyd wird anschliessend durch die Aldehyddehydrogenase und Aldehydoxidase zu Acetat (Essigsäure) oxidiert.

Der Alkoholabbau erfolgt weitestgehend linear [32, 33]. Die Geschwindigkeit des Abbaus in der Leber ist jedoch abhängig von der Aktivität der Alkohol-Dehydrogenase und in diesem Zusammenhang mit der dadurch verfügbaren Menge an NAD^+ ². Ein kleinerer Anteil des Alkohols wird durch oxidativem Abbau zu Essigsäure von den Cytochrom-P-450-abhängigen Monooxygenasen (MEOS) abgebaut. Somit sinkt die Alkoholkonzentration im Blut mit konstanter Geschwindigkeit. Diese Eliminationskinetik 0. Ordnung macht es möglich, die Blutalkoholkonzentration zu einem bestimmten Zeitpunkt vorauszusagen. Die Leber kann in einer Stunde unter normalen Bedingungen und mit individuellen Schwankungen beim Mann circa 0,15 Promille abbauen, bei der Frau etwas weniger [33].

² Nicotinamidadenindinukleotid

5.1.1 Akute und chronische Vergiftung, Abhängigkeit

Auch wenn der Wirkungsmechanismus von Alkohol noch ungenügend bekannt ist, ähnelt die akute Wirkung denen der Narkotika.

Infolgedessen unterscheidet man zwischen einem Exzitations-, einem Toleranz- und einem Asphyxiestadium [33]. Die meisten Wirkungen betreffen das zentrale Nervensystem, dessen Aktivität durch die Alkoholfuhr verlangsamt wird. Bei der Einnahme von kleineren Mengen Alkohol findet eine erhöhte Redseligkeit und Reflexsteigerung statt. Durch die gestörte Signalübertragung nehmen Sprach-, Gleichgewichts- und Koordinationsstörungen zu. Hinzu kommt eine Abnahme der Muskelleistung und eine Zunahme der Erweiterung der Hautgefässe. Die Erweiterung der Blutgefässe der Kopfhaut können Kopfschmerzen verursachen. Ausserdem wird ein angenehmes Wärmegefühl vermittelt; die Pulsfrequenz und die Diurese steigen durch die Reduktion des Vasopressingehaltes an. Gleichzeitig wird jedoch auch der Wärmeverlust gefördert und es besteht die Gefahr der Auskühlung und der Dehydrierung. Eine weitere Folge, in Abhängigkeit von der zugeführten Alkoholmenge, ist die Entstehung einer Hypoglykämie, denn Alkohol hemmt die Gluconeogenese in der Leber.

Gemäss Bundesamt für Gesundheit beträgt die Anzahl der Alkoholabhängigen in der Schweiz 250'000 bis 300'000 (Stand 2017). Zu den typischen Symptomen des chronischen Alkoholismus zählen Polyneuropathie, die teilweise auf einem Vitamin B1- und Zinkmangel beruht, Rötungen im Gesicht aufgrund von Kapillarerweiterungen, Gastritis, zentralnervöse Störungen und Leberschädigungen (Fettleber, alkoholbedingte toxische Hepatitis, Leberzirrhose). Es kann auch zu Symptomen wie Myokardinsuffizienz, Pankreatitis oder einer Störung der Erythropoese kommen. Zusätzlich kann der chronische Alkoholkonsum das Krebsrisiko erhöhen, unter anderem das Risiko für Mund- und Rachenkarzinome [33].

Es gibt unterschiedliche Therapiemöglichkeiten zur Alkoholentwöhnung. Mit dem Einsatz des Arzneistoffs Disulfiram (Antabus®) wird eine Art abschreckende Therapie bezweckt. Disulfiram hemmt die Umwandlung von Acetaldehyd zu Essigsäure, und da sich das Acetaldehyd bei gleichzeitiger Einnahme mit Alkohol im Organismus ansammelt, kommt

es zu problematischen und gefährlichen Nebenwirkungen. Bei Disulfiram und ähnlichen Substanzen ist der gleichzeitige Konsum mit Alkohol absolut kontraindiziert [34], und eine Therapie darf nur mit dem Einverständnis und der Motivation des Patienten erfolgen. Ausserdem ist diese Therapiemöglichkeit kontraindiziert bei Diabetes mellitus und Herz- und Kreislaufinsuffizienz. Beim Alkoholentzug können ferner Benzodiazepine und Clomethiazol eingesetzt werden. Bei der Kombination von sedierenden Substanzen ist allerdings aufgrund der Nebenwirkungen grundsätzlich Vorsicht geboten [34].

Ein weiterer Therapieansatz ist die Behandlung mit Acamprosat (Campral®). Dieser Arzneistoff soll das Verlangen nach Alkohol durch Reduktion des Calciumeinstromes in die Nervenzellen verringern. Die Rückfallquote soll dadurch um bis zu 50 Prozent reduziert werden. Bei Patienten über 65 Jahren oder Personen mit Nieren- und Leberfunktionsstörungen (sowie Kindern) ist der Einsatz von Campral oder auch der von Benzodiazepinen und Clomethiazol jedoch kontraindiziert [33, 34].

5.1.2 Alkoholkonsumverhalten im Alter

Mit dem Anstieg der Lebenserwartung der Bevölkerung nimmt die Bedeutung des Alkoholkonsumverhaltens vor allem in Bezug auf polymedikamentöse Therapien und Multimorbiditäten zu. Zum einen sinkt die Prozentzahl der chronisch Alkoholabhängigen zunehmend mit dem Alter [35]. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Ursachen dafür in einer verminderten Lebenserwartung von Alkoholabhängigen und tödlichen Folgeschäden der Alkoholsucht liegen. Die Tendenz zum Alkoholmissbrauch und zum risikoreichen Konsum nimmt im Alter hingegen tendenziell zu. Gemäss der Schweizerischen Gesundheitsbefragung von 2017 wiesen 6% der über 65-jährigen Männer und 5% der über 65-jährigen Frauen einen risikoreichen Alkoholkonsum auf [36]. Die USA zeigt in Studien, dass 10 Prozent der über 65-Jährigen, die in Spitälern stationär behandelt wurden, einen problematischen Alkoholkonsum haben. Dieser kann mit einem problematischen Medikamentenkonsum beziehungsweise Missbrauch einhergehen. Dabei gibt es beträchtliche Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Während Männer häufiger an Alkoholabhängigkeit leiden,

sind Frauen stärker vom Arzneimittelmissbrauch betroffen. Bei den Arzneimitteln stehen vor allem diejenigen Schmerz- und Schlafmittel im Vordergrund, die ebenfalls Wechselwirkungen mit Alkohol erzeugen und höhere Risiken und gesundheitliche Schäden mit sich bringen können [35].

6 Arzneimittel & Alkohol

6.1 Kriterien für die Klassifikation der Übersicht über die Substanzen und Substanzklassen

Klassifikation der Substanzen: Pro Medikamentengruppe wurde die Fachliteratur für eine Leitsubstanz ausgewählt. Teilweise unterscheiden sich die Klassifikationen der Wechselwirkung mit Alkohol innerhalb einer Medikamentengruppe. Substanzen in einer Medikamentengruppe, bei denen ähnliche Wechselwirkungen dokumentiert sind, sind im Appendix als Analoga aufgelistet. Wenn keine Analoga erwähnt sind, betreffen die Aussagen lediglich die aufgeführte Substanz.

Klassifikation der Wechselwirkungen: Die folgenden Klassifizierungen sind eine allgemeine Richtlinie. Angesichts der grossen Anzahl von Variablen ist es schwierig, die Wahrscheinlichkeit einer bestimmten Arzneimittelwechselwirkung für ein Individuum zu bestimmen.

Klassifikation	Auftreten von Wechselwirkungen
Hoch	Sehr wahrscheinlich; Kombinationen sind unbedingt zu vermeiden; das Risiko einer auftretenden Interaktion überwiegt den Nutzen.
Moderat	Mässig wahrscheinlich; Kombinationen sind zu vermeiden; Verwendung nur unter besonderen Umständen.
Niedrig	Minimal wahrscheinlich.

In dieser Auslegeordnung wird nicht auf Medikamentengruppen eingegangen, die im Zusammenspiel mit Alkohol klinisch minimal relevant sind, oder deren Wirkweise in Kombination mit Alkohol in der Fachliteratur zu wenig belegt ist.

Klassifikation der Patientengruppen: Es wurden verschiedene Patientengruppen berücksichtigt und anhand von möglichen Einflussfaktoren klassifiziert. Es gibt in der Fachliteratur zurzeit noch keine allgemein anerkannten Standards für die Klassifizierung. Die Datenbanken berücksichtigen dies in der Regel nur ungenügend, und die Aussagekraft der Empfehlungen ist zum Teil entsprechend gering.

Geschlecht:	männlich (m) / weiblich (w)
Alter:	geriatriisch relevant
Genetisch:	CYP; Bevölkerungsgruppe
Verhalten:	Fahrzeugführer (Maschinen); Rauchen; chronischer Alkoholkonsum; Mischkonsum; u.a.

6.2 Patientengruppen

Für eine bessere Einschätzung der Wechselwirkung bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol und Arzneimitteln müssen die konstitutionellen Voraussetzungen des betreffenden Personenkreises oder der Patientengruppe berücksichtigt werden. Im Folgenden wird auf einige Beispiele eingegangen.

6.2.1 Geschlechter

Dem Alkohol steht bei Männern ein etwas grösseres Verteilungsvolumen (0,68l/kg) zur Verfügung als bei Frauen (0,55l/kg). Hinsichtlich der Alkoholverträglichkeit ist auch das grössere Gewicht ein klarer Vorteil bei den Männern [33]. Ausserdem wird bei Männern mehr vom Enzym der Alkoholdehydrogenase (ADH) produziert, was zu einem deutlich schnelleren Abbau von Alkohol führt. Deshalb sind bei Männern erst bei einem regelmässigen täglichen Konsum von 60ml Alkohol chronische Schäden zu erwarten, bei Frauen hingegen bereits ab 25-30ml [33]. Auch beim Abbau von Arzneimitteln sind die Frauen aufgrund ihrer durchschnittlich geringeren Körpermasse, des geringeren Verteilungsvolumens, einer anderen Körperzusammensetzung (Muskel/Fettmasse), einer tieferen renalen Clearance und zum Teil einer anderen Metabolisierung von Arzneimitteln durch Cytochrom P-450 und anderen Enzymen etwas im Nachteil im Vergleich zur männlichen Bevölkerung. Diesem Umstand ist vor allem Beachtung zu schenken,

wenn es sich um unterernährte, ältere Patientinnen handelt. Hier müssen gegebenenfalls Dosierungen angepasst und reduziert werden.

6.2.2 Ethnische Gruppen und genetische Prädispositionen, Polymorphismen

Was den Alkoholabbau anbelangt, existieren ebenfalls diverse Gene, die mit einer Alkoholabhängigkeit assoziiert werden können. Zudem sind die verschiedenen Bevölkerungsgruppen unterschiedlich mit denjenigen Genen ausgestattet, die für den Alkoholabbau relevant sind.

Beim Abbau von Alkohol zu Acetaldehyd durch die Alkoholdehydrogenase fallen nicht nur Unterschiede bei den Geschlechtern auf. Das für Alkoholismus bekannte Isoenzym ADH1B kennt bisher drei polymorphe Allele. Die Allele ADH1B*2 und ADH1B*3 weisen eine höhere Enzymaktivität als ADH1B*1 auf. Dies bedeutet, dass die «angenehme» Wirkung vom Alkohol weniger intensiv ist und die unangenehmen Nebenwirkungen wie Übelkeit und Kopfschmerzen durch die Anreicherung von Acetat im Blut überwiegen. In der asiatischen Bevölkerung ist vor allem der Wildtyp ADH1B*2 vorhanden; in der europäischen Bevölkerung sowie bei Alkoholikern ist überwiegend der Wildtyp ADH1B*1 aufzufinden [31].

Weitere Genvarianten existieren auch beim weiteren Abbau von Acetaldehyd zu Acetat durch die Acetaldehyddehydrogenase (ALDH). Ein relevanter Polymorphismus ist das ALDH2*2-Allel, welches eine deutlich reduzierte Enzymaktivität aufweist, was zu einer Akkumulierung von Acetaldehyd führt. In der europäischen Bevölkerung ist dieses Allel nicht zu finden, bei der asiatischen Bevölkerung hingegen bei 22 Prozent der Personen [31].

Der Einfluss von genetischen Polymorphismen und Varianten kann je nach Arzneimitteln eine beträchtliche klinische Relevanz mit sich bringen. Ein Grossteil wurde im vorhergehenden Kapitel bereits erwähnt. Die folgende Übersicht soll die Auswirkungen des häufig vorkommenden Phänotyps der CYP-Enzyme veranschaulichen:

Tabelle 1³

CYP Phänotyp	Definition	Mögliche Konsequenz der aktiven Substanz	Mögliche Konsequenz eines Prodrugs⁴
Poor metabolizer (PM)	Keine Enzymaktivität, 2 inaktive Allele	Mehr Nebenwirkungen bei der normalen Dosis, da reduzierter Metabolismus und erhöhte Plasmakonzentration	Kein Ansprechen auf die Therapie, da weniger aktiver Metabolit als erwartet
Intermediate metabolizer (IM)	Verminderte Enzymaktivität, ein inaktives Allel oder 2 mutierte Allele	Ähnliche, aber abgeschwächte Konsequenzen wie bei PM	Ähnliche aber abgeschwächte Konsequenzen wie bei PM
Extensive metabolizer (EM)	Normale Enzymaktivität, 2 Wildtyp-Allele	Erwartetes Ansprechen auf die Standarddosis	Erwartetes Ansprechen auf die Standarddosis
Ultra rapid metabolizer (UM)	Sehr hohe Enzymaktivität, duplizierte aktive Allele	Wegen verstärkten Metabolismus werden therapeutische Plasmakonzentrationen mit der Standarddosis nicht erreicht	Mehr Nebenwirkungen bei der normalen Dosis, da erhöhte Plasmakonzentration des aktiven Metaboliten

Weitere Enzyme neben den CYPs, die als polymorph eingestuft werden können, sind die N-Acetyltransferase (NAT), Thiopurin-Methyltransferase (TPMP), Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) und andere.

6.2.3 Geriatrische Patienten und Patientinnen

Geriatrische Patienten und Patientinnen verfügen neben den bereits beschriebenen Veränderungen der pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Merkmale auch über ein hohes Lebensalter und der damit verbundenen Gebrechlichkeit (Vulnerabilität) und Multimorbidität.

Ältere Patienten sind häufig von Herz-Kreislaufkrankungen, Erkrankungen des zentralen Nervensystems und des

³ Dingermann T, Zündorf I (2013) Genetische Biomarker in der stratifizierten Arzneimitteltherapie. Pharmakon 1:18. <https://doi.org/10.1691/pn.20130001>

⁴ Prodrugs sind inaktive oder wenig aktive pharmazeutische Stoffe, die erst durch Verstoffwechslung im Körper in die aktive Substanz umgewandelt werden.

Bewegungsapparates [25] betroffen. Treten mehrere Krankheiten gleichzeitig auf, ist dies in der Regel mit der gleichzeitigen Einnahme von mehreren Medikamenten verbunden (Polymedikation). Hinzu kommen sogenannte «geriatrische Syndrome», die häufig mit Betagten in Zusammenhang gebracht werden. Hierzu zählen Gebrechlichkeit, Sturzgefahr, Harninkontinenz, Verwirrtheit und Unterernährung (Malnutrition) [25, 37]. All diese Faktoren sind zu beachten, wenn Alkohol gleichzeitig mit Arzneimitteln eingenommen wird.

6.2.4 Weitere Patientengruppen

Auch bei jüngeren Patienten und Patientinnen können verschiedene chronische Erkrankungen gleichzeitig vorhanden sein, die eine Polymedikation erfordern. Ganz besonders stehen chronische Lebererkrankungen im Fokus, da sowohl Alkohol als auch Medikamente über die Leber abgebaut werden.

Eine weitere Patientengruppe umfasst Personen, die entweder Alkohol oder Arzneimittel missbrauchen oder von diesen Substanzen abhängig sind. Auch auf Personen, die Maschinen oder Fahrzeuge führen, soll bei der Zusammenstellung der problematischen Arzneimittel bei gleichzeitigem Alkoholkonsum als eine eigene Patientengruppe eingegangen werden.

6.3 Übersicht: Substanzen und Substanzklassen

6.3.1 Schmerzmittel

6.3.1.1 Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR)

SUBSTANZ	Acetylsalicylsäure und Analoga
Klassifikation:	niedrig bis moderat
Wirkungsart:	pharmakodynamisch
Auswirkungen:	additive Magenschleimhautschädigung
Patientengruppen:	m/w; Raucher; geriatrisch relevant
Referenzen:	Fachinformation [38–43] Fachliteratur [44–55]

Sporadischer Alkoholkonsum und die niedrigdosierte Einnahme von Acetylsalicylsäure im kardioprotektivem Bereich sollten im Allgemeinen

keinerlei Probleme verursachen. Bei speziell empfindlichen Patienten sind eine Schädigung der Magenschleimhaut und eine Risikoerhöhung für Blutungen möglich. Bei höheren Dosen von NSAR kann es zu Magen- und Darmblutungen sowie verlängerter Blutungszeit kommen. Auch bei länger andauernder Einnahme mit NSAR können Magengeschwüre mit einer Häufigkeit bis zu 50% auftreten. Regelmässiger Alkoholkonsum bei gleichzeitiger Einnahme von NSAR erhöhen das Risiko von gastrointestinalen Blutungen und Magengeschwüren. In Einzelfällen wurde auch von akutem Nierenversagen berichtet.

Es gibt gegensätzliche Studienresultate, was die unterschiedliche Auswirkungen bei den Geschlechtern anbelangt: Vor allem bei Männern wurde bei Einnahme von Acetylsalicylsäure mit dem Essen eine erhöhte Bioverfügbarkeit von Alkohol postprandial durch Hemmung der Alkoholdehydrogenase festgestellt. Gleichzeitig beobachtete man, dass bei Frauen, älteren Patienten und Rauchern häufiger gastrointestinale Blutungen auftreten. Dafür sind jedoch noch weitere Faktoren wie das Ausmass der Magenfüllung, die Geschwindigkeit der Magenentleerung sowie die Hemmung der gastrischen Alkoholdehydrogenase ausschlaggebend, weshalb die Auswirkungen schwer vorhersagbar sind.

Das Risiko für Nebenwirkungen erhöht sich mit der Therapiedauer der NSAR und der regelmässigen Einnahme von Alkohol. Alkohol reizt die Magenschleimhaut und kann erosive hämorrhagische Gastritiden hervorrufen. Die Einzeleffekte von Alkohol und Antiphlogistika können sich somit additiv verstärken. Die ulzerogene Wirkung ist nicht für alle NSAR identisch: Acetylsalicylsäure, Piroxicam und Indometacin haben ein höheres, Ibuprofen und selektive COX -2-Hemmer ein niedrigeres Risiko. Die rektale Anwendung der NSAR reduziert das Risiko in Bezug auf Magenschleimhautschädigungen nicht.

6.3.1.2 Nicht-Opioid Analgetika

SUBSTANZ	Paracetamol
Klassifikation:	niedrig bis moderat
Wirkungsart:	pharmakokinetisch; CYP2E1-Induktion
Auswirkungen:	Leberschäden
Patientengruppen:	chronischer Alkoholkonsum; Mangelernährung
Referenzen:	Fachinformation [43, 56] Fachliteratur [57–73]

Bei der therapeutischen Dosierung von Paracetamol sollte sporadischer Alkoholkonsum keine Probleme verursachen. Chronischer Alkoholkonsum führt allerdings zu einer Induktion von verschiedenen CYP450-Enzymen, darunter CYP2E1, welches für die Umwandlung von Paracetamol zum hepatotoxischen Metaboliten N-Acetyl-p-benzoquinonimin verantwortlich ist. Von diesem leberschädigenden Metaboliten wird unter normalen Umständen nur wenig gebildet, aber speziell dann, wenn der Alkoholkonsum plötzlich sistiert wird, können im Zeitraum unmittelbar danach die CYP2E1-Aktivität und damit auch das Risiko für eine Leberschädigung durch diesen toxischen Metaboliten stark zunehmen. Besonders gefährdet sind Menschen mit einer Mangelernährung (Glutathionmangel).

Die Paracetamol-Intoxikation ist die häufigste Ursache für akutes Leberversagen in den USA, wofür allerdings nicht ausschliesslich die Wechselwirkung mit Alkohol verantwortlich ist. Ein Teil der beobachteten Patienten nahmen mehrere paracetamolhaltige Medikamente gleichzeitig und fast die Hälfte nahm unbeabsichtigt zu hohe Dosen ein. Für einen Teil der beobachteten Patienten war zudem ein Suizidversuch der Grund für das Leberversagen.

6.3.2 Zentralwirksame Arzneimittel

6.3.2.1 Opioidhaltige Arzneimittel

SUBSTANZ	Buprenorphin und Analoga
Klassifikation:	moderat
Wirkungsart:	pharmakodynamisch; pharmakokinetisch
Auswirkungen:	additive zentraldämpfende Effekte (Sedierung)
Patientengruppen:	geriatriisch relevant; w; Fahrzeugführer; Mischkonsum
Referenzen:	Fachinformation [74, 75] Fachliteratur [76–91] Heroin und andere Opiode: Fachinformation [43] Fachliteratur [92–109]

Die Kombination dieser Arzneisubstanzen mit Alkohol kann zu verstärkter Sedierung, Benommenheit, Hypotonie und Atemdepression führen. Die gleichzeitige Einnahme von Alkohol und Buprenorphin kann unter Umständen das Reaktionsvermögen (Führen von Maschinen, Lenken von Fahrzeugen) stark beeinträchtigen. Gemäss Herstellerinformation (Reckitt Benckiser Switzerland) ist ein akuter Alkoholabusus eine Kontraindikation für die Einnahme von Buprenorphin.

Die Wirkung von zentraldämpfenden Arzneistoffen kann bereits durch geringe Alkoholmengen in nicht vorhersehbarer Weise verstärkt oder verändert werden. Hierbei sind auch alkoholhaltige Arzneimittel nicht ausser Acht zu lassen. Grössere Alkoholmengen sollten unbedingt vermieden werden. Im Gegensatz dazu gibt es wiederum Hinweise darauf, dass die Einnahme von Opiaten im Rahmen einer Substitutionstherapie (insb. zum Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration C_{max}) zu einer Senkung des Blutalkoholspiegels führen kann.

SUBSTANZ	Tramadol und Analoga
Klassifikation:	niedrig bis moderat
Wirkungsart:	pharmakodynamisch; pharmakokinetisch
Auswirkungen:	additive zentraldämpfende Effekte (Sedierung)
Patientengruppen:	CYP2D6 ultra rapid metabolizer
Referenzen:	Fachinformation [43, 110] Fachliteratur [111–115]

Bei Personen, die man „als CYP2D6 ultra rapid metabolizer“ bezeichnet, wird das Verhältnis Metabolit/Tramadol zugunsten des aktiven Metaboliten verändert. Daraus resultiert eine mit hoher Wahrscheinlichkeit verstärkte analgetische Wirksamkeit. Es wurde experimentell festgestellt, dass im Vergleich zum normalen „CYP2D6 Genotyp“ möglicherweise auch vermehrt opioide Nebenwirkungen auftreten wie Atemdepression oder unerwünschte kardiale Nebenwirkungen. Aus diesem Grund sollte die übliche Dosierung von Tramadol bei diesem Genotyp um etwa ein Drittel reduziert oder auf ein alternatives Schmerzmittel ausgewichen werden. Bei diesen Patienten muss besonders darauf geachtet werden, dass während der Therapie mit Tramadol auf Alkohol verzichtet wird.

6.3.2.2 Zentraldämpfende Arzneimittel

SUBSTANZ	Baclofen und Analoga
Klassifikation:	moderat
Wirkungsart:	pharmakodynamisch; pharmakokinetisch
Auswirkungen:	additive zentraldämpfende Effekte (Sedierung)
Patientengruppen:	geriatriisch relevant; Fahrzeugführer; Mischkonsum
Referenzen:	Fachinformation [43, 116–121] Fachliteratur [122–125]

Auch in dieser Kombination von Alkohol und Arzneimitteln kommt es zu einer verstärkten Sedierung und zu Zunahme der zentraldämpfenden Effekte. Ebenso kann auch hier die Fähigkeit, ein Fahrzeug zu führen oder eine Maschine zu bedienen, deutlich beeinträchtigt sein. Verstärkter Schwindel kann zu höherer Sturzgefahr führen, wodurch ältere Patienten besonders gefährdet sind. Es gibt keine Hinweise auf eine klinisch relevante Interaktion. Patienten, die zentraldämpfende Arzneimittel

erhalten, werden dennoch darauf aufmerksam gemacht, dass schon geringe Alkoholmengen die Wirkung der Arzneistoffe in nicht vorhersehbarer Weise verstärken oder verändern können. Es sollten vor allem keine grösseren Alkoholmengen eingenommen werden.

Durch Atemdepression oder kardiovaskuläre Effekte können sehr selten auch lebensbedrohliche Zustände auftreten. Aufgrund der additiven pharmakodynamischen Effekte der beiden Substanzen wird empfohlen, eine Blutalkoholkonzentration von $> 0,5$ Promille zu vermeiden. Bei chronischem Alkoholkonsum oder Alkoholmissbrauch kann sich eine Toleranz entwickeln. Dadurch nehmen unter Umständen sowohl die Wirkungen als auch die Nebenwirkungen ab, dies infolge einer Abnahme der Rezeptorempfindlichkeit für Alkohol und zentraldämpfende Arzneistoffe.

6.3.2.3 Benzodiazepine

SUBSTANZ	Diazepam und Analoga
Klassifikation:	moderat bis hoch
Wirkungsart:	pharmakodynamisch; pharmakokinetisch
Auswirkungen:	additive zentraldämpfende Effekte
Patientengruppen:	geriatriisch relevant; Fahrzeugführer; Mischkonsum
Referenzen:	Fachinformation [43, 126–129] Fachliteratur [100, 130–158]

Die Auswirkungen der Einnahme von Benzodiazepinen bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol entsprechen mehrheitlich den Auswirkungen von zentraldämpfenden Arzneimitteln (siehe 6.3.2.2). Besonders bei langwirksamen Benzodiazepinen wie Diazepam und Nitrazepam ist zu beachten, dass bei Alkoholkonsum noch mehrere Stunden nach Benzodiazepin-Einnahme eine verstärkte zentrale Dämpfung auftreten kann.

Eine Benzodiazepin-Intoxikation kann eine Enthemmung verursachen, die mit aggressivem und zum Teil feindseligem Verhalten einhergehen kann. Diese Wirkung tritt anscheinend am häufigsten auf, wenn die Benzodiazepine gleichzeitig mit Alkohol eingenommen werden.

Ausserdem wird durch die gleichzeitige Einnahme von Alkohol das Risiko

von tödlichen Überdosierungen erhöht. Ähnlich wie unter 6.3.2.2 beschrieben, kann bei längerem bzw. chronischem Alkoholkonsum durch Kreuztoleranz auch bei den Benzodiazepinen eine höhere Dosis notwendig sein.

6.3.2.4 H1-Antihistaminika

SUBSTANZ	Diphenhydramin und Analoga
Klassifikation:	moderat
Wirkungsart:	pharmakodynamisch; pharmakokinetisch
Auswirkungen:	verstärkte zentraldämpfende Wirkungen
Patientengruppen:	Fahrzeugführer; geriatrisch relevant; Mischkonsum
Referenzen:	Fachinformation [43, 159–164] Fachliteratur [165–170]

Die zentraldämpfenden Wirkungen der H1- Antihistaminika mit sedierender Wirkungskomponente (vorhanden in Antiallergika, Schlafmitteln, Erkältungsmitteln) können durch Alkohol verstärkt oder in unvorhersehbarer Weise verändert werden.

Antihistaminika mit stärker sedierender Wirkung (Chlorphenamin, Clemastin, Cyproheptadin, Dimenhydrinat, Dimetinden, Diphenhydramin, Doxylamin, Hydroxyzin, Ketotifen, Meclozin, Pheniramin) können bereits in Kombination mit geringen Alkoholmengen Benommenheit, Sedierung und verminderte Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit (Strassenverkehr) hervorrufen. Es sollte daher auf die Kombination mit alkoholhaltigen Arzneimitteln und vor allem auf den Konsum grösserer Alkoholmengen verzichtet werden.

6.3.2.5 Antidepressiva

Substanz	Amitryptilin und Analoga
Klassifikation:	niedrig bis hoch
Wirkungsart:	pharmakodynamisch
Auswirkungen:	additive zentraldämpfende Effekte, Blutdruckabfall
Patientengruppen:	geriatrisch relevant; Fahrzeugführer; CYP2D6 poor metabolizer (Trimipramin)
Referenzen:	Fachinformation Imipramin [43, 171–173] Fachliteratur [174–198]

Während einer Behandlung mit tri- bzw. tetrazyklischen Antidepressiva sowie Venlafaxin oder Trazodon können die zentraldämpfenden Effekte durch die gleichzeitige Einnahme von Alkohol ebenfalls deutlich verstärkt werden. Auch hier sind pharmakodynamische Effekte dafür verantwortlich. Bereits bei geringem Alkoholkonsum wurden ein orthostatischer Blutdruckabfall und mehrstündige Amnesien beschrieben. Bei Trimipramineinnahme weisen die „CYP2D6 poor metabolizer“ erhöhte Plasmaspiegelwerte auf. Die gleichzeitige Einnahme von Alkohol kann unerwünschte Wirkungen verstärken.

Die zentraldämpfenden Effekte und die sedierende Wirkung der Antidepressiva sind unterschiedlich stark ausgeprägt: Amitriptylin, Trimipramin, Doxepin und Dosulepin wirken stärker sedierend, Mianserin und Clomipramin eher gering sedierend. Es wurde beobachtet, dass akuter Alkoholgenuss ebenfalls den First-Pass-Metabolismus der trizyklischen Antidepressiva hemmt, der zugrundeliegende Mechanismus ist jedoch noch unklar. Hingegen kann bei chronischem Alkoholkonsum oder Alkoholabhängigkeit die Clearance einiger Antidepressiva beschleunigt sein. Antidepressiva sind bei akuter Alkoholintoxikation kontraindiziert.

6.3.2.6 Psychostimulanzien/Rauschmittel

SUBSTANZ	Methylphenidat und Analoga
Klassifikation:	moderat
Wirkungsart:	pharmakodynamisch
Auswirkungen:	additive Effekte, verstärkte zentralnervöse Wirkungen
Patientengruppen:	Fahrzeugführer; Mischkonsum
Referenzen:	Fachinformation [43, 199] Fachliteratur [200–203]

Die gleichzeitige Einnahme von Alkohol und Methylphenidat kann pharmakodynamisch die zentralnervösen Nebenwirkungen des Arzneistoffes verstärken. Darüber hinaus kann die Plasmakonzentration von Methylphenidat etwas erhöht werden. Gemäss Herstellerinformation ist Methylphenidat bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit wegen erhöhtem Missbrauchspotential kontraindiziert.

SUBSTANZ	MDMA (3,4 Methylendioxyethylamphetamin)
Klassifikation:	moderat
Wirkungsart:	pharmakodynamisch
Auswirkungen:	additive Effekte, verstärkte zentralnervöse Wirkungen
Patientengruppen:	Fahrzeugführer; Mischkonsum
Referenzen:	Fachinformation [43] Fachliteratur [200, 202, 204–208]

In Kombination mit Alkohol werden die MDMA-Spiegel erhöht und dadurch der Zustand der Euphorie verlängert. Vermutlich hemmt Alkohol den Abbau von MDMA. In einer beschriebenen Interaktionsstudie stieg der Plasmaspiegel von MDMA leicht, um 13 Prozent, an während der Alkoholspiegel hingegen leicht abfiel. Somit kommt es bei gleichzeitigem Alkoholkonsum zu verminderter alkoholbedingter Sedierung. Es entsteht ein subjektives Gefühl von gesteigerter Leistungsfähigkeit, auch wenn die alkoholbedingten Störungen der psychomotorischen Fähigkeiten nicht durch MDMA verbessert werden. Während einer Behandlung mit Psychostimulanzien wird ausdrücklich empfohlen auf den Konsum von alkoholhaltigen Nahrungs-, Genuss- und Arzneimitteln zu verzichten.

SUBSTANZ	GHB (Gammahydroxybuttersäure)
Klassifikation:	moderat
Wirkungsart:	pharmakodynamisch
Auswirkungen:	additive Effekte, verstärkte zentralnervöse Wirkungen
Patientengruppen:	Fahrzeugführer; Mischkonsum
Referenzen:	Fachinformation [121, 209] Fachliteratur [210–213]

Unter dieser Kombination kommt es zu gering erhöhten GHB-Konzentrationen und dadurch zum Teil zu deutlich verstärkten unerwünschten Wirkungen wie verstärkter Sedierung, Übelkeit bis hin zum Erbrechen, Hypotonie sowie verminderter Sauerstoffsättigung und Atemdepression. Fatale Intoxikationen durch GHB (sogenannte KO Tropfen) wurden beschrieben.

6.3.2.7 Andere (Melatonin, Chloralhydrat, Clomethiazol)

SUBSTANZ	Melatonin
Klassifikation:	moderat
Wirkungsart:	pharmakodynamisch
Auswirkungen:	Herabsetzung der Wirkung von Melatonin
Patientengruppen:	---
Referenzen:	Fachinformation [43, 214] Fachliteratur [215–217]

Gemäss Herstellerinformation sollte die Kombination von Melatonin und Alkohol unterlassen werden. Klinisch relevante kinetische Interaktionen sind allerdings weder beschrieben noch zu erwarten. Im Tierversuch hingegen konnten sowohl synergistische als auch antagonistische Effekte nachgewiesen werden. Chronischer Alkoholkonsum hat wahrscheinlich Effekte auf die Melatonin-Sekretion. Melatonin konnte somit bei alkoholabhängigen Personen bei einem körperlichen Entzug erfolgreich zur Behandlung von Schlafstörungen eingesetzt werden.

SUBSTANZ	Chloralhydrat
Klassifikation:	moderat
Wirkungsart:	pharmakodynamisch
Auswirkungen:	additive zentraldämpfende Effekte
Patientengruppen:	Fahrzeugführer; geriatrisch relevant
Referenzen:	Fachinformation [43]

Neben den überadditiven zentraldämpfenden Wirkungen, die bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol mit Chloralhydrat zu verzeichnen sind, können zusätzlich Unverträglichkeitsreaktionen wie Flush, Tachykardie, Blutdruckabfall und Kopfschmerzen auftreten, dies aufgrund der pharmakodynamischen Wechselwirkung, die zu erhöhten Ethanol- und Trichlorethanol-Plasmakonzentrationen führen. Die Unverträglichkeitsreaktionen beruhen auf einer Erweiterung der Blutgefäße (Vasodilatation), deren Ursache noch ungeklärt ist. Bereits ab 0,3 Promille Alkoholkonzentration im Blut konnten bei der Einnahme von Chloralhydrat unterhalb der hypnotischen Dosierung sedierende Effekte beobachtet werden. Auch bei zeitverzögerter Einnahme von Alkohol konnten bis zu 12 Stunden nach der letzten Chloralhydrateinnahme Unverträglichkeitsreaktionen gezeigt werden.

SUBSTANZ	Clomethiazol
Klassifikation:	hoch
Wirkungsart:	pharmakodynamisch; pharmakokinetisch
Auswirkungen:	additive zentraldämpfende Effekte, erhöhte Toxizität
Patientengruppen:	Fahrzeugführer; geriatrisch relevant; japanische Bevölkerung; chron. Alkoholkonsum
Referenzen:	Fachinformation [43, 218] Fachliteratur [219–231]

Alkoholkonsum während einer Therapie mit Clomethiazol kann Hypothermie, vermehrten Speichelfluss, erhöhte Sekretion in den oberen Atemwegen, zentrale Atemdepression, Depression des Herz-Kreislauf-Systems, massiven Blutdruckabfall und komatöse Zustände mit nachfolgendem Herzstillstand zur Folge haben. Auch Todesfälle sind beschrieben.

Bei akuter Alkoholintoxikation sowie bei Alkoholabhängigkeit (abgesehen von akutem Prädelir, Delirium tremens und akuter Entzugssymptomatik) ist Clomethiazol kontraindiziert. Gemäss Herstellerinformation kann es vor allem bei alkoholabhängigen Personen mit Leberzirrhose zu einer fatalen respiratorischen Depression kommen. Aufgrund der starken bis fatalen unerwünschten Wirkungen sollte Clomethiazol nicht in der ambulanten Alkoholentzugsbehandlung eingesetzt werden.

Während der Behandlung mit Clomethiazol darf keinesfalls Alkohol zugeführt werden. Pharmakokinetisch betrachtet, hemmt die Alkoholfuhr den ausgeprägten First-Pass-Metabolismus von Clomethiazol, sodass seine Bioverfügbarkeit zunimmt.

Pharmakodynamisch gesehen, addieren sich die zentraldämpfenden Effekte. Bei Leberzirrhose ist der First-Pass-Metabolismus darüber hinaus stark vermindert, weshalb die Dosis entsprechend angepasst werden muss. Die toxischen Plasmakonzentrationen sind individuell sehr unterschiedlich, weil sich eine Toleranz in Bezug auf die zentraldämpfenden Effekte entwickeln kann. Bei Vergiftungen mit tödlichem Ausgang wurden Plasmakonzentrationen von 25-80 mg/ml gemessen. Bei japanischen Patienten kann es sowohl zu einer höheren Bioverfügbarkeit als auch zu einer niedrigeren Clearance mit höheren Plasmakonzentrationen von Clomethiazol kommen als bei kaukasischen Patienten. Daher sollten für die japanische Bevölkerungsgruppe niedrigere Dosen eingesetzt werden.

6.3.3 Antidiabetika (Sulfonylharnstoffe)

SUBSTANZ	Glimepirid und Analoga
Klassifikation:	moderat
Wirkungsart:	pharmakodynamisch; pharmakokinetisch
Auswirkungen:	Hypoglykämien
Patientengruppen:	---
Referenzen:	Fachinformationen [43, 232–235] Fachliteratur [236–245]

Gemäss Herstellerinformationen kann die blutzuckersenkende Wirkung von Glimepirid durch Alkoholkonsum verstärkt oder abgeschwächt werden. Es wird über ein erhöhtes Risiko für Hypoglykämien durch

Alkoholkonsum während einer Therapie mit Sulfonylharnstoff-Derivaten berichtet. Wenn während einer Therapie mit Glimepirid nicht auf Alkohol verzichtet werden kann, wird eine engmaschige Kontrolle des Blutzuckerspiegels sowie eine adäquate Kohlenhydratzufuhr empfohlen.

6.3.4 Antibiotika

SUBSTANZ	Metronidazol und Analoga
Klassifikation:	niedrig bis hoch
Wirkungsart:	unklar, pharmakokinetisch: Hemmung der Aldehyddehydrogenase
Auswirkungen:	Alkoholunverträglichkeit
Patientengruppen:	---
Referenzen:	Fachinformation [43, 246–250] Fachliteratur [251–264]

Bei gleichzeitigem Konsum von Alkohol und Metronidazol sind die Aussagen der Referenzliteratur bezüglich Auswirkungen zum Teil sehr unterschiedlich. Gemäss Herstellerinformation (sanofi-aventis Schweiz) besteht das Risiko eines Antabus-Effektes, welches durch Hautrötungen im Bereich des Kopfes und Nackens (Flush), Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Schwindel und Tachykardie gekennzeichnet ist.

Der Patient soll während der Therapie mit Metronidazol und (24-) 48 Stunden danach auf die Einnahme von schon sehr geringen Mengen Alkohol verzichten. Auch bei vaginaler Anwendung sind unerwünschte Wirkungen bei gleichzeitigem Alkoholkonsum nicht auszuschliessen. Der Mechanismus dieser Interaktion ist jedoch unklar. Es wurde vermutet, dass die betroffenen Nitroimidazol-Derivate bzw. Ketoconazol die Aldehyddehydrogenase hemmen und die daraus resultierenden erhöhten Acetaldehydspiegel für die Unverträglichkeitssymptome verantwortlich sind. Dies konnte allerdings in Untersuchungen an gesunden Probanden nicht nachgewiesen werden.

SUBSTANZ	Cefamandol
Klassifikation:	moderat bis hoch
Wirkungsart:	pharmakokinetisch: Hemmung der Aldehyddehydrogenase
Auswirkungen:	Alkoholunverträglichkeit
Patientengruppen:	---
Referenzen:	Fachinformation [43, 265]

Cefamandol hemmt die Aldehyddehydrogenase, was zu verstärkter Alkoholunverträglichkeit führt. Durch die Anhäufung von Acetaldehyd kann es zu Übelkeit, Erbrechen, vasomotorische Labilität mit Hypotonie und peripherer Vasodilatation als unerwünschte Wirkung kommen. Dies kann nach Absetzen der Cefamandol-Therapie mindestens 5 Tage anhalten. Es ist darauf zu achten, dass bei Patienten, die künstlich ernährt werden müssen, ausschliesslich ethanolfreie Lösungen verwendet werden. Cefamandol liegt in der Schweiz als Trockensubstanz zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung vor. Eine orale Anwendung existiert nicht.⁵

6.3.5 Andere

6.3.5.1 Vitamin K- Antagonisten

SUBSTANZ	Phenprocoumon und Analoga
Klassifikation:	niedrig bis moderat
Wirkungsart:	pharmakodynamisch, additive Effekte auf die Blutgerinnung; pharmakokinetisch, Beschleunigung/Hemmung der hepatischen Elimination
Auswirkungen:	Verstärkte oder verminderte Wirkung der Vitamin-K-Antagonisten je nach Menge Alkoholkonsum möglich
Patientengruppen:	Alkoholabhängigkeit
Referenzen:	Fachinformation [43, 266, 267] Fachliteratur [268–276]

Sporadischer und moderater Alkoholkonsum (gelegentlich ein bis zwei Gläser Wein oder Bier) in Kombination mit Vitamin K-Antagonisten

⁵ Cefamandol wurde am 15. Oktober 2018 in der Schweiz aus dem Handel genommen.

sollten im Allgemeinen keinerlei Probleme verursachen. Grössere Alkoholmengen sind zu vermeiden, da diese die blutgerinnungshemmende Wirkung von Vitamin-K-Antagonisten verstärken (erhöhte Blutungsgefahr). Die chronische Alkoholeinnahme wiederum kann diese abschwächen (erhöhte Thrombosegefahr). Alkoholabhängige und Patienten mit Leberinsuffizienz sind von der Wechselwirkung besonders betroffen, da bei Leberinsuffizienz die Produktion von Blutgerinnungsfaktoren in der Leber sowie von Antithrombin III beeinträchtigt sein kann. Dadurch entsteht die Gefahr der Fluktuation der Blutgerinnungsfähigkeit.

6.3.5.2 Blutdrucksenkende Arzneimittel – ACE Hemmer

SUBSTANZ	Benazepril
Klassifikation:	moderat
Wirkungsart:	pharmakodynamisch
Auswirkungen:	verringertes Effekt der blutdrucksenkenden Wirkung
Patientengruppen:	Fahrzeugführer
Referenzen:	Fachinformation [43, 277] Fachliteratur [278, 279]

Akute Alkoholfuhr auch in kleineren Mengen kann in Kombination mit Benazepril zu einer vorübergehenden Erhöhung des Blutdrucks führen, da der blutdrucksenkende Effekt verringert wird. Darüber hinaus kann es zu einer verstärkten zentralen Dämpfung kommen. Die Fahrtüchtigkeit ist bei dieser Kombination eingeschränkt.

6.3.5.3 Retinoide

SUBSTANZ	Acitretin
Klassifikation:	moderat
Wirkungsart:	pharmakokinetisch, vermehrter Umbau von Acitretin zu Etretinat
Auswirkungen:	hochteratogen
Patientengruppen:	w
Referenzen:	Fachinformation [43, 280, 281] Fachliteratur [282–284]

In Kombination von Alkohol mit Acitretin wird die Substanz vermehrt zum teratogenen Metaboliten Etretinat umgebaut. Aus diesem Grund dürfen Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung und mindestens 2 Monate danach mit Acitretin keinen Alkohol (auch in Arzneimitteln) zu sich nehmen.

Da auch ohne Alkoholfuhr Etretinat gebildet werden kann, müssen Frauen im gebärfähigen Alter nicht nur während der Acitretin-Behandlung sondern auch während drei Jahren danach eine wirksame Empfängnisverhütung betreiben.

6.3.5.4 Chemotherapeutika

SUBSTANZ	Dacarbazin
Klassifikation:	hoch
Wirkungsart:	unklar
Auswirkungen:	Leberschäden
Patientengruppen:	---
Referenzen:	Fachinformation [43, 285] Fachliteratur [286]

Gemäss Herstellerinformation ist gleichzeitiger Alkoholkonsum wegen Potenzierung der Leberschädigung kontraindiziert. Für eine klinisch relevante pharmakokinetische Interaktion gibt es in dieser Kombination keine Beschreibungen.

6.3.5.5 Disulfiram

SUBSTANZ	Disulfiram
Klassifikation:	hoch
Wirkungsart:	pharmakokinetisch
Auswirkungen:	schwere Reaktionen der Alkoholunverträglichkeit
Patientengruppen:	---
Referenzen:	Fachinformation [43, 287] Fachliteratur [288-303]

Während einer Disulfiram-Therapie kommt es ca. 5-10 Minuten nach dem Konsum von bereits sehr geringen Mengen an Alkohol zu einem Acetaldehydsyndrom. Die Symptome können Flush, Übelkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Atemnot, Bronchospasmus, Tachykardie,

Blutdruckabfall oder Blutdruckanstieg umfassen und während mehreren Stunden anhalten. Art und Stärke der Reaktion sind individuell unterschiedlich ausgeprägt. Einzelne Todesfälle wurden beschrieben. Nach Absetzen der Therapie soll 14 Tage lang auf alkoholhaltige Genuss- und Arzneimittel verzichtet werden, da das Acetaldehydsyndrom in dieser Zeitspanne noch immer auftreten könnte. Es wird beschrieben, dass sogar auf die äusserliche Anwendung von alkoholhaltigen Arzneimitteln und Kosmetika verzichtet werden soll.

7 Diskussion & Empfehlungen

7.1 Problematische Medikamentengruppen

Was die Medikamentengruppen anbelangt, die bei gleichzeitigem Konsum von Alkohol problematisch sind, lässt sich zusammenfassend feststellen:

1. Die Wirkung von zentraldämpfenden Arzneistoffen wird durch den Alkohol verstärkt. Das kann von einer zunehmenden Sedierung bis hin zu einer Atemdepression bei akuter Alkoholintoxikation führen.
2. Die gleichzeitige Einnahme von Alkohol und Antihypertensiva kann in einer hypotonieverstärkenden Wirkung und einer orthostatischen Dysregulation (beim Wechsel in die aufrechte Körperhaltung) resultieren.
3. Beim Alkoholentzug kann die Krampfanfälligkeit erhöht werden, wenn gleichzeitig Medikamente eingenommen werden, die die Krampfschwelle senken.
4. Einige Arzneimittel weisen eine Alkoholunverträglichkeit auf, da sie zum Teil den Abbau von Alkohol im Körper direkt beeinflussen (z.B. Disulfiram, Cefamandol). Bei anderen Arzneimitteln ist der genaue Wirkmechanismus ungeklärt, und in der Fachliteratur werden widersprüchliche Angaben dazu gemacht (z.B. Metronidazol).

7.2 Bestehende Fachliteratur

Die Fachliteratur zur Thematik «Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln und Alkohol» ist generell von mittelklassiger Qualität. Auch wenn die Auswahl im Literaturverzeichnis grosszügig erscheint, sind die Referenzen zum Teil kaum aussagekräftig. Manchmal werden nur Fallbeispiele beschrieben, oder es werden aufgrund der Arzneimittelinformation Wechselwirkungen erwartet, auch wenn gar keine eindeutigen Wirkmechanismen oder Beobachtungen dazu vorliegen.

Aus pharmakokinetischer oder pharmakodynamischer Sicht wird lediglich theoretisch auf eine Wechselwirkung aufgrund der Metabolisierung der Arzneistoffe und des Alkohols geschlossen. Dennoch wird zum Teil davor gewarnt, beide Substanzen gleichzeitig zu konsumieren.

Aufgrund der massiven Variabilität sowie der unterschiedlichen Qualität und Quantität der Literatur zu den verschiedenen Arzneistoffen reicht das Spektrum der Einschätzung des Ausmasses der zu erwartenden Wechselwirkung mit Alkohol für denselben Arzneistoff von niedrig bis hoch.

Eine weitere Schwierigkeit bei der Einteilung der Arzneistoffe in Wirkstoffklassen gründet darin, dass sich die Literatur zum Teil nur auf wenige oder einzelne Substanzen einer Wirkstoffklasse bezieht. Innerhalb bestimmter Arzneistoffklassen gibt es Substanzen, die mit Alkohol interagieren und andere, bei denen dies nicht der Fall ist. Dies erschwert eine Einteilung der einzelnen Substanzen zusätzlich. Hinzu kommt, dass sich einige der Literaturquellen hinsichtlich der zu erwartenden Wechselwirkung komplett widersprechen (z.B. Metronidazol), was eine praktikable Ableitung von Empfehlungen zu einem schwierigen Unterfangen macht. Ausserdem bewegt sich die Literatur zu dieser Thematik fast ausschliesslich im eindimensionalen Rahmen, das heisst, es werden lediglich einzelne Wirkstoffe oder Wirkstoffklassen im Zusammenhang mit Alkohol untersucht. Die Mischung verschiedener Wirkstoffklassen oder der Konsum mehrerer verschiedener Substanzen einer Wirkstoffklasse mit Alkohol werden hingegen nicht berücksichtigt. Dies macht eine literaturbasierte Aussage

zur Wechselwirkung von Arzneimitteln mit Alkohol bei geriatrischen Patienten und Patientinnen mit Polymedikation äusserst schwierig.

7.3 Patientengruppen

Auf die ältere Bevölkerung wird in der Literatur kaum explizit hingewiesen, es sei denn, es besteht bei Patienten und Patientinnen eine altersbedingte Niereninsuffizienz oder Leberschädigung.

Auf die maximal zuzuführende Menge Alkohol bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln wird nur unspezifisch eingegangen. Es wird vor allem das Trinkverhalten unterschieden, also ob es sich um akuten oder chronischen beziehungsweise missbräuchlichen Konsum von Alkohol handelt. Dies lässt allerdings keine Aussage zu, welchen konkreten Einfluss ein oder mehrere Gläser Alkohol auf die Wirkung eines Arzneimittels nehmen kann.

Als weiterer Schwachpunkt hat sich bei der literaturbasierten Recherche herausgestellt, dass sich die Fachliteratur fast ausschliesslich mit der Potenzierung und somit mit der Zunahme von unerwünschten Wirkungen und Schädigungen auseinandersetzt. Ausser beim Melatonin und den Antihypertensiva wird nur selten berücksichtigt, ob ein gleichzeitiger Konsum von Alkohol mit Arzneimitteln zur Abnahme einer Wirkung führt, die einen Therapieerfolg verhindern könnte. Dies kann sowohl bei akuten Therapien wie zum Beispiel mit Antibiotika eine Rolle spielen als auch bei Therapien von chronischen Krankheiten.

Man könnte eine theoretische Voraussage machen, indem man die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften in Zusammenhang mit dem Abbau von Alkohol analysiert. Dabei müssten Faktoren wie die pharmakogenetischen Voraussetzungen, Verhalten in Bezug auf Arzneimittel- und Alkoholkonsum, Multimorbidität und Polymedikation berücksichtigt werden. Diese Komplexität der Einflussfaktoren macht es schwierig, eine verlässliche Aussage zu treffen. Nur wenn bestimmte Polymorphismen in Zusammenhang mit dem Arzneimittel bereits bekannt sind (z.B. Tramadol, Codein), befasst sich die Literatur vereinzelt mit der Wechselwirkung von Arzneimitteln

und Alkohol bei bestimmten genetischen Eigenschaften oder Bevölkerungsgruppen.

7.4 Wechselwirkung in Abhängigkeit von der Art und Menge des zugeführten Alkohols

Die Literatur beschränkt sich in ihren Ausführungen mehrheitlich auf den Mischkonsum und den chronischen Alkoholkonsum. Auch hier fehlen jeweils Angaben zur Menge des zugeführten Alkohols in Kombination mit Arzneimitteln.

Substanzen und Arzneistoffklassen, die im Zusammenhang mit chronischen Alkoholkonsum speziell zu Nebenwirkungen oder Schädigungen führen können, sind unter anderem Phenprocoumon, Clomethiazol, Melatonin, Paracetamol und die nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) wie die Acetylsalicylsäure. Alkohol löst lokale cholinerge Reflexe im Magen aus und stimuliert dadurch die Freisetzung von Gastrin. Ein regelmässiger Alkoholkonsum kann sich somit negativ auf die Magenschleimhaut auswirken. Die zusätzliche Einnahme von nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) wie Acetylsalicylsäure über einen längeren Zeitraum kann das Auftreten von Magenulzera und gastrointestinalen Blutungen vermehren.

Gelegentlicher Alkoholkonsum in Kombination mit den sogenannten NSAR (nicht-steroidalen Antirheumatika) sollten keine problematischen Nebenwirkungen verursachen. Das Gleiche gilt für das Schmerzmittel Paracetamol (Acetaminophen). Gewisse Mengen Alkohol toleriert der Körper bei gleichzeitiger Einnahme von Paracetamol, doch bei chronischen Alkoholkonsum und regelmässiger Einnahme können erhebliche Leberschäden die Folge sein.

Beim Mischkonsum stehen vor allem die zentraldämpfenden und die zentralstimulierenden Substanzen im Vordergrund. Die Substanzen MDMA (Ecstasy) und GHB (KO Tropfen) spielen vor allem in der Party- und Drogenszene eine Rolle. Die H1-Antihistaminika und die opioidhaltigen Substanzen gewinnen als zentraldämpfende Arzneistoffe im Alltag immer mehr an Bedeutung. Der gleichzeitige und beabsichtigte Konsum von zentraldämpfenden Hustenmitteln mit Alkohol ist seit Jahrzehnten ein gesellschaftliches Thema. Da beim Mischkonsum häufig

deutlich höhere Mengen zweier zentraldämpfender oder -stimulierender Substanzen bewusst gemeinsam mit Alkohol eingenommen werden, muss hier stets mit starken bis hin zu lebensbedrohlichen Nebenwirkungen gerechnet werden. Vom Mischkonsum ist prinzipiell abzuraten, und dieser ist in jeglicher Hinsicht zu vermeiden.

Da chronischer Alkoholkonsum mit oder ohne Kombination mit Arzneimitteln gesundheitliche Schäden zur Folge haben kann, wird empfohlen, bei Männern einen täglichen Konsum von 20g und bei Frauen einen täglichen Konsum von 10g Alkohol nicht zu überschreiten. Es ist nicht geklärt, ob diese Richtlinien auch bei der gleichzeitigen Einnahme von mehreren Arzneimitteln gelten, und ob eine weitere Reduktion des Konsums bei Betagten ratsam ist. Häufig wird vom Alkoholkonsum bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln prinzipiell abgeraten. Bei der Einnahme von Antihypertensiva wird empfohlen eine tägliche Zufuhr von 30g/Tag nicht zu überschreiten, da Alkohol den Blutdruck erhöht und somit die Effektivität von Antihypertensiva einschränken kann [33]. Mit diesem Wert werden die allgemeinen Empfehlungen zur Alkoholeinnahme sogar überschritten, was zeigt, dass die gleichzeitige Einnahme von Alkohol mit Arzneimitteln sehr variabel beurteilt wird.

7.5 Wechselwirkung von Alkohol bei Polymedikation und Multimorbidität

Die Patientengruppe der Betagten wird angesichts der veränderten Pharmakokinetik beim gleichzeitigen Konsum von Alkohol und bestimmten Arzneimitteln berücksichtigt. Ein Beispiel ist hier erneut der Wirkstoff Paracetamol, der bei Betagten häufig als Schmerzmittel eingesetzt wird. Eine tägliche Einnahme von Paracetamol verbunden mit regelmässigem Alkoholkonsum kann die Leberfunktion beeinträchtigen. Verstärkt wird diese Wechselwirkung, wenn die Betroffenen bereits an chronischen Leberschäden oder einer Leberinsuffizienz leiden oder eine Unterernährung aufweisen. Trifft das eine oder das andere zu, sollen gemäss Arzneimittelinformation die Abstände der Einnahme verlängert und die maximale Tagesdosis von 2g nicht überschritten werden. Werden Gewicht und Leberfunktion nicht überprüft, kann die Dosis von Betagten generell reduziert werden.

7.6 Was lässt sich nun daraus ableiten?

Die einfachste Lösung ist der Verzicht auf Alkohol, wenn Arzneimittel eingenommen werden. Dies empfiehlt zum Beispiel die Schweizerische Gesellschaft für Ernährung in ihrem Merkblatt zum Thema Alkohol. Ob dies jedoch praktikabel ist, und wie mit Nichteinhaltung der Empfehlung umgegangen werden kann, wird nicht genauer beleuchtet.

Multimorbidität und Polymedikation sind komplexe Gegebenheiten, was leicht dazu führen kann, dass der Blick für das Wesentliche verlorengeht. Dies kann in der Therapie beides zur Folge haben: einen Überaktionismus oder fehlende Aufmerksamkeit und eine entsprechende Unterbehandlung.

Eine Unterbehandlung steht nicht immer in Zusammenhang mit einer schlechten Compliance. Zwei Studien zeigen auf, dass 43 bis 64 Prozent der Betagten, die mindestens fünf Arzneimittel gleichzeitig anwenden, untertherapiert sind. Wenn dann individuelle Ansprüche in Bezug auf die Lebensqualität hinzukommen wie zum Beispiel der Genuss von einem oder zwei Gläsern Wein zum Essen, wird die Komplexität der Therapie von Betagten erhöht. Neben den Faktoren Multimorbidität und Polymedikation kommen im Alter strukturelle Organveränderungen und funktionale Beeinträchtigungen hinzu, die als Bestandteil des Alterns gesehen und deshalb zum Teil kaum beachtet werden.

Es wird häufig versucht, einzelne spezifische Krankheitsursachen medizinisch zu behandeln und zu lindern. Im Alter und besonders bei Hochbetagten ist aber die Gesundheit oft multifaktoriell beeinträchtigt. Daher wird zunächst eine systemische, mehrdimensionale Diagnostik benötigt, damit die komplexen Probleme, die mit einer geriatrischen Behandlung verbunden sind, zu lösen sind. Die Therapie mit Arzneimitteln ist dabei nur ein Teil davon.

Neben der entsprechenden Diagnostik ist bei Betagten das Ausmass der Frailty zu berücksichtigen. Frailty (oder Vulnerabilität) drückt sich aus in physischer und psychischer Erschöpfung, körperlicher Schwäche, reduzierter Gehgeschwindigkeit, verminderter körperlicher Aktivität und schlechterer physiologischer Reservekapazität, begleitet von Mangelernährung.

Der Verlust von Muskelmasse und die verringerte Leistung diverser Organsysteme führen zu einer veränderten Pharmakokinetik und Pharmakodynamik und damit zum erhöhten Risiko in Bezug auf das Auftreten unerwünschter Wirkungen von Arzneimitteln und von Alkohol. Mit der Zunahme unerwünschter Wirkungen sinkt die Lebensqualität der Betagten und gleichzeitig die Motivation zur Arzneimitteltherapie.

Die Veränderung der physiologischen Voraussetzungen wird begleitet von psychologischen Veränderungen und Ereignissen im Leben der älteren Menschen. Der Verlust von Partnern und Freunden, ein reduzierter sozialer Radius oder Einsamkeit und das Auftreten von Demenz müssen bei der Umsetzung von Arzneimitteltherapien berücksichtigt werden. All diese Faktoren können zur Ursache für ein missbräuchliches Verhalten im Umgang mit Arzneimitteln und Alkohol werden. Hinzu kommt der Einfluss gewisser genetischer Polymorphismen.

7.7 Empfehlungen

Wie kann man mit dieser Komplexität umgehen? Welche Empfehlungen gibt man einem Betagten mit Polymedikation zum Genuss von Alkohol?

Bei starker Leberinsuffizienz kann ein Abstinenzverbot in bestimmten individuellen Situationen ratsam sein. Betagte sollten zunächst ganzheitlich diagnostiziert und mit verschiedenen Therapiemethoden behandelt werden. Da der Übergang zum Alter schleichend stattfindet, ist eine regelmässige Überprüfung bestimmter Parameter unabdingbar. Im Vordergrund stehen hier die Nieren- und Leberfunktion, aber auch Gedächtnisstörungen und Gewichtsveränderungen. Der Alltag sollte dem Altern angepasst werden, indem neue Rhythmen (Schlafhygiene, Trink- und Essverhalten, Bewegung) gefunden werden.

Die Arzneimitteltherapie sollte in regelmässigen Abständen oder nach Ereignissen wie einem Spitalaufenthalt oder dem Auftreten einer neuen Erkrankung evaluiert werden mit dem Zweck, eine inadäquate Therapie und eine Über- oder Untermedikation aufzudecken. Für die Beurteilung, ob potentiell inadäquate Medikamente (PIM) verschrieben wurden, stehen verschiedene Hilfsmittel zur Verfügung. Die bekanntesten Listen

zu PIM im Alter, die zum Teil auch in der Schweiz Anwendung finden, sind die Beers-Liste (USA), die Priscus-Liste (Deutschland), die Forta-Liste (Deutschland), die Start-Stopp-Kriterien (Irland) und die EU-PIM-Liste (7 europäische Länder).

Gewisse Arzneimittel, die mit Alkohol interagieren, werden in der geriatrischen Therapie nicht eingesetzt oder nur in reduzierter Dosierung empfohlen. Hierzu zählen unter anderem trizyklische Antidepressiva, Benzodiazepine, NSAR, H1-Antihistaminika und andere. Wenn diese Empfehlungen konsequent eingehalten werden, wird das Risiko der Interaktion von Alkohol und Arzneimitteln deutlich reduziert.

Jedoch verbleiben die Schmerzmittel mit Paracetamol und den Opiaten. Diese werden in der Geriatrie häufig eingesetzt ein, haben jedoch Wechselwirkungen mit Alkohol. Weil es keine Alternativen gibt, stellt die Schmerztherapie im Alter deshalb eine besondere Herausforderung dar. Durch die zum Teil unspezifischen Auswirkungen und die in der Regel nicht zu erzielende Schmerzfreiheit kann die Lebensqualität im Alltag unterschiedlich stark beeinflusst werden und zur Unzufriedenheit des Patienten führen. Die verschiedenen Dimensionen der Schmerzempfindung und die Angst vor Nebenwirkungen bei Opioiden erschweren eine erfolgreiche Therapie. Schmerzen wirken sich ebenso auf die Psyche aus, was zu einem veränderten Verhalten im Umgang mit Alkohol und Schmerzmitteln führen kann (Missbrauch).

Übrig bleiben die Medikamente, die in der Literatur bezüglich Wechselwirkungen mit Alkohol wenig oder gar nicht untersucht werden.

Ein wichtiges Fundament neben einer ausreichenden Diagnose und optimierten Arzneimitteltherapie ist die Aufklärung und Miteinbezug des Patienten in seine Therapie und Diagnose, und zwar so lange wie möglich. Wenn die Patienten über mögliche Nebenwirkungen und Veränderungen informiert sind, können sie diese auch besser wahrnehmen und proaktiv kommunizieren. Dies ist die Voraussetzung dafür, dass durch Therapieanpassungen rechtzeitig interveniert wird und somit Hospitalisationen verhindert werden.

Welchen Stellenwert die Pharmakogenetik in Bezug auf die Geriatrie und die Wechselwirkungen von Arzneimitteln mit Alkohol hat, ist noch nicht

klar definiert. Dennoch sollte sie Beachtung finden. CYP2D6 ultra rapid metabolizer können massive Nebenwirkungen entwickeln beim gleichzeitigen Konsum von Alkohol mit Codein (z.B. Co-Dafalgan) oder Tramadol (z.B. Zaldiar). Ein vorausgehender Test kann präventiv Abhilfe schaffen. Im welchem Verhältnis dies wiederum zu pharmako-ökonomischen Aspekten steht, ist diskutabel. Zumindest die wichtigsten Polymorphismen sollten bei der Arzneimitteltherapie berücksichtigt werden. Auch auf die Durchmischung von Bevölkerungsgruppen und dadurch bedingte genetische Prädispositionen soll hingewiesen werden. In die abschliessenden Empfehlungen einfliessen sollten jedoch die Gesamtsituation eines betagten Menschen, das soziale Umfeld, die Mobilität, Vulnerabilität und die persönlichen Vorstellungen der betreffenden Person über eine akzeptable Lebensqualität.

Die vorliegende Aufstellung der Medikamentengruppen, die in Kombination mit Alkohol problematisch sind, die Listen von potentiell inadäquaten Arzneimitteln in der geriatrischen Arzneimitteltherapie sowie eine regelmässige Erfassung diagnostischer Parameter können helfen, das Risiko der individuellen Wechselwirkungen bei gleichzeitigem Konsum von Alkohol zu beurteilen. Ausserdem benötigt es Forschung und Studien auf diesem Gebiet. Ohne wissenschaftliche Grundlagen, die die Komplexität der Faktoren Polymedikation und Multimorbidität berücksichtigen, wird es unmöglich bleiben entsprechende Richtlinien zu formulieren.

8 Literaturverzeichnis

1. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (2012) Vorsicht Mischkonsum. In: Alkohol - Kenn dein Limit. <https://www.kenn-dein-limit.info/vorsicht-mischkonsum.html>. Accessed 23 Nov 2018
2. Pschyrembel W (2014) Pschyrembel klinisches Wörterbuch. 266., aktualisierte Aufl. De Gruyter, Berlin, p 1365
3. Ibid., p 2050
4. Ibid., p 4
5. Ibid., p 179
6. Ibid., p 767
7. Hunnius C (2014) Hunnius Pharmazeutisches Wörterbuch, 11., aktualisierte Aufl. Ammon HPT, Schubert-Zsilavec M (eds). De Gruyter, Berlin, p 1436
8. Ibid., p 1375
9. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, et al (2008) Mutschler Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, 9. Aufl. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, pp 4–60
10. Ibid., pp 62–87
11. Schaeffner ES, Ebert N, Delanaye P, et al (2012) Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Annals of Internal Medicine* 157:471–481. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-157-7-201210020-00003>
12. Hollenberg NK, Adams DF, Solomon HS, et al (1974) Senescence and the renal vasculature in normal man. *Circulation Research* 34:309–316. <https://doi.org/10.1161/01.RES.34.3.309>
13. Baylis C (2009) Sexual dimorphism in the aging kidney: differences in the nitric oxide system. *Nature Reviews Nephrology* 5:384–396. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2009.90>
14. Kasiske BL, Umen AJ (1986) The influence of age, sex, race, and body habitus on kidney weight in humans. *Archives of pathology & laboratory medicine* 110:55–60. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)44803-8](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)44803-8)
15. Nyengaard JR, Bendtsen TF (1992) Glomerular number and size in relation to age, kidney weight, and body surface in normal man. *The Anatomical Record* 232:194–201. <https://doi.org/10.1002/ar.1092320205>
16. Braun F, Brinkkötter PT (2017) Hohe Lebenserwartung - Niere altert mit. In: *Allgemeinarzt-online*. <http://www.allgemeinarzt-online.de/journal/a/niere-altert-mit-1806829>. Accessed 5 Nov 2018

17. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, et al (2008) Mutschler Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, 9. Aufl. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, pp 91–104
18. Dilling H, Freyberger HJ (2013) Taschenführer zur ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen: nach dem Pocket Guide von J. E. Cooper, 7., überarb. Aufl. Huber, Bern
19. Pallenbach E (2015) Pharmazeutische Beratung bei Arzneimittelabhängigkeit. *Pharmakon* 3:66–75. <https://doi.org/doi:10.1691/pn.20150007>
20. Glaeske G, Holzbach R (2015) Medikamenten-Abhängigkeit. *Pharmakon* 3:60–65. <https://doi.org/doi:10.1691/pn.20150006>
21. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, et al (2008) Mutschler Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, 9. Aufl. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, pp 106–126
22. Schneider R, Schur N, Reinau D, et al (2017) Helsana-Arzneimittelreport für die Schweiz 2017. Auswertungsergebnisse der Helsana Arzneimitteldaten aus den Jahren 2013 bis 2016. <https://www.helsana.ch/docs/arzneimittelreport-2017.pdf>. Accessed 5 Nov 2018
23. Melzer M, Mühlbauer R (2012) Wechselwirkungen: Medikamente und Lebensmittel. In: Apotheken Umschau. <https://www.apotheken-umschau.de/Medikamente/Wechselwirkungen-Medikamente-und-Lebensmittel-56596.html>. Accessed 5 Nov 2018
24. Böhm R, Reinecke K, Haen E, et al (2012) Arzneimittelinteraktionen. Verstehen, vermitteln und vermeiden. In: DAZ.de. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2012/daz-36-2012/arzneimittelinteraktionen>. Accessed 5 Nov 2018
25. Renteln-Kruse W, Frilling B, Neumann L (2014) Arzneimittel im Alter. De Gruyter, Berlin, pp 1–25
26. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, et al (2008) Mutschler Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. 9. Aufl. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, pp 114–117
27. Schwab M, Schaeffeler E, Schroth W, Brauch H (2013) Pharmakokinetische Aspekte der personalisierten Medizin. *Pharmakon* 1:29–35. <https://doi.org/doi:10.1691/pn.20130003>
28. U.S. Food and Drug Administration (2018) Table of pharmacogenomic biomarkers in drug labeling. In: Science & research (drugs). <https://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ucm572698.htm>. Accessed 6 Nov 2018

29. Vfa.de (2018) In Deutschland zugelassene Arzneimittel für die Personalisierte Medizin. In: Arzneimittel & Forschung. <https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/datenbanken-zu-arzneimitteln/individualisierte-medizin.html>. Accessed 6 Nov 2018
30. Merk D, Schubert-Zsilavecz M (2013) Einfluss genetischer Variabilität auf die Wirkung von Arzneistoffen. *Pharmakon* 1:21–28. <https://doi.org/doi:10.1691/pn.20130002>
31. Zündorf I, Dingermann T (2015) Vererbte Sucht? *Pharmakon* 3:16–24. <https://doi.org/doi:10.1691/pn.20150002>
32. Koolman J, Röhm K-H (2002) Taschenatlas der Biochemie, 2. Aufl. Thieme Georg Verlag, Stuttgart, p 104
33. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, et al (2008) Mutschler Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, 9. Aufl. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, pp 1031–1034
34. Spyra A, Rychlik RPT (2015) Alkoholabhängigkeit: Therapie nach internationalen Leitlinien. *Pharmakon* 3:40–48. <https://doi.org/doi:10.1691/pn.20150004>
35. Schnoz D, Gross CS, Grubenmann D, Uchtenhagen A (2006) Alter und Sucht: Recherche und Dokumentation zu evaluierten Interventionen. ISGF, Zürich
36. Bundesamt für Statistik (2018) Schweizerische Gesundheitsbefragung 2017 - Übersicht | Publikation
37. Mussawy B (2018) Arzneimittel im Alter: Strategien für eine optimale Pharmakotherapie, 1. Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart
38. Fachinformation Aleve® Filmtabl 220 mg (2018) Bayer (Schweiz) AG. In: compendium.ch. <https://compendium.ch/prod/aleve-filmtabl-220-mg/de>. Accessed 20 Nov 2018
39. Fachinformation Aspirin® Gran 500 mg (2017) Bayer (Schweiz) AG. In: compendium.ch. <https://compendium.ch/prod/aspirin-gran-500-mg/de>. Accessed 20 Nov 2018
40. Fachinformation Celebrex® Kaps 100 mg (2017) Pfizer PFE Switzerland GmbH. In: compendium.ch. <https://compendium.ch/prod/celebrex-kaps-100-mg/de>. Accessed 20 Nov 2018
41. Fachinformation Voltaren® Retard Ret Drag 75 mg (2017) Novartis Pharma Schweiz AG. In: compendium.ch. <https://compendium.ch/prod/voltaren-retard-ret-drag-75-mg/de>. Accessed 20 Nov 2018
42. Product information Motrin® ibuprofen tablets (2007) Pharmacia & Upjohn Company, Division of Pfizer Inc. In: U.S. food and drug administration. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/017463s105lbl.pdf. Accessed 19 Nov 2018

43. Schweizerische Gesellschaft für Chemische Industrie (2013) *Arzneimittel-Kompendium der Schweiz*. Documed, Basel
44. Carson JL, Strom BL, Morse M, et al (1987) The relative gastrointestinal toxicity of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Archives of Internal Medicine* 147:1054–1059. <https://doi.org/10.1001/archinte.1987.00370060050010>
45. Dart RC (2001) The use and effect of analgesics in patients who regularly drink alcohol. *The American Journal of Managed Care* 7(Suppl):S597–601
46. Deykin D, Janson P, McMahon L (1982) Ethanol potentiation of Aspirin-induced prolongation of the bleeding time. *New England Journal of Medicine* 306:852–854. <https://doi.org/10.1056/NEJM198204083061406>
47. Elsasser G, Lopez L, Evans E, Barone E (1988) Reversible acute renal failure associated with ibuprofen ingestion and binge drinking. *The Journal of Family Practice* 27:221–222
48. Gentry RT, Baraona E, Amir I, et al (1999) Mechanism of the aspirin-induced rise in blood alcohol levels. *Life Sciences* 65:2505–2512. [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(99\)00517-2](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(99)00517-2)
49. Henry D, Dobson A, Turner C (1993) Variability in the risk of major gastrointestinal complications from nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology* 105:1078–1088. <https://doi.org/10.5555/uri:pii:0016508593909529>
50. Kaufman DW, Kelly JP, Wiholm B-E, et al (1999) The risk of acute major upper gastrointestinal bleeding among users of aspirin and ibuprofen at various levels of alcohol consumption. *The American Journal of Gastroenterology* 94:3189–3196
51. Kechagias S, Jönsson KA, Norlander B, et al (1997) Low-dose aspirin decreases blood alcohol concentrations by delaying gastric emptying. *European Journal of Clinical Pharmacology* 53:241–246
52. Lanza FL, Royer GL, Nelson RS, et al (1985) Ethanol, aspirin, ibuprofen, and the gastroduodenal mucosa: an endoscopic assessment. *The American Journal of Gastroenterology* 80:767–769
53. Neutel CI, Appel WC (2000) The effect of alcohol abuse on the risk of NSAID-related gastrointestinal events. *Annals of Epidemiology* 10:246–250
54. Roine R, Gentry RT, Hernández-Munõz R, et al (1990) Aspirin increases blood alcohol concentrations in humans after ingestion of ethanol. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 264:2406–2408
55. U. S. food & drug administration (1998) Internal analgesic, antipyretic, and antirheumatic drug products for over-the-counter human use. In: CFR - Code of Federal Regulations. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=343.80>. Accessed 27 Nov 2018

56. Fachinformation Dafalgan® Tabl 500 mg (2017) Bristol-Myers Squibb SA. In: compendium.ch. <https://compendium.ch/prod/dafalgan-tabl-500-mg/de>. Accessed 18 Nov 2018
57. Herndon CM, Dankenbring DM (2014) Patient perception and knowledge of acetaminophen in a large family medicine service. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy* 28:109–116. <https://doi.org/10.3109/15360288.2014.908993>
58. Dilger K, Metzler J, Bode JC, Klotz U (1997) CYP2E1 activity in patients with alcoholic liver disease. *Journal of Hepatology* 27:1009–1014
59. Gómez-Moreno G, Guardia J, Cutando A (2008) Interaction of paracetamol in chronic alcoholic patients: importance for odontologists. *Medicina Oral, Patología Oral Y Cirugía Bucal* 13:E235–238
60. Kartsonis A (1986) Alcohol, acetaminophen, and hepatic necrosis. *Annals of Internal Medicine* 105:138. https://doi.org/10.7326/0003-4819-105-1-138_2
61. Kaysen GA, Pond SM, Roper MH, et al (1985) Combined hepatic and renal injury in alcoholics during therapeutic use of acetaminophen. *Archives of Internal Medicine* 145:2019–2023. <https://doi.org/10.1001/archinte.1985.00360110089021>
62. Larson AM, Polson J, Fontana RJ, et al (2005) Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology* 42:1364–1372. <https://doi.org/10.1002/hep.20948>
63. Lee Y-P, Liao J-T, Cheng Y-W, et al (2013) Inhibition of human alcohol and aldehyde dehydrogenases by acetaminophen: assessment of the effects on first-pass metabolism of ethanol. *Alcohol* 47:559–565. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2013.09.001>
64. McClain CJ (1980) Potentiation of acetaminophen hepatotoxicity by alcohol. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 244:251. <https://doi.org/10.1001/jama.1980.03310030027020>
65. Moling O, Cairon E, Rimenti G, et al (2006) Severe hepatotoxicity after therapeutic doses of acetaminophen. *Clinical Therapeutics* 28:755–760. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2006.05.002>
66. Nelson EB (1995) Acetaminophen hepatotoxicity, fasting, and ethanol. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 274:301. <https://doi.org/10.1001/jama.1995.03530040027025>
67. O'Dell J. R., Zetterman R. K., Burnett DA (1986) Centrilobular hepatic fibrosis following acetaminophen-induced hepatic necrosis in an alcoholic. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 255:2636–2637. <https://doi.org/10.1001/jama.1986.03370190120036>

68. Oneta CM, Lieber CS, Li J, et al (2002) Dynamics of cytochrome P4502E1 activity in man: induction by ethanol and disappearance during withdrawal phase. *Journal of Hepatology* 36:47–52
69. Prescott LF, Critchley JA (1983) Drug interactions affecting analgesic toxicity. *The American Journal of Medicine* 75:113–116. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(83\)90241-3](https://doi.org/10.1016/0002-9343(83)90241-3)
70. Seeff L, Cuccherini B, Zimmerman H, et al (1986) Acetaminophen hepatotoxicity in alcoholics: a therapeutic misadventure. *Annals of Internal Medicine* 104:399–404. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-104-3-399>
71. Thummel KE, Slattery JT, Nelson SD (1988) Mechanism by which ethanol diminishes the hepatotoxicity of acetaminophen. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 245:129–136
72. Whitcomb DC (1994) Association of acetaminophen hepatotoxicity with fasting and ethanol use. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 272:1845. <https://doi.org/10.1001/jama.1994.03520230055038>
73. Zimmerman HJ, Maddrey WC (1995) Acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity with regular intake of alcohol: analysis of instances of therapeutic misadventure. *Hepatology* 22:767–773
74. Fachinformation Subutex® Subling Tabl 2 mg (2016) Indivior Schweiz AG. In: compendium.ch. <https://compendium.ch/prod/subutex-subling-tabl-2-mg/de>. Accessed 18 Nov 2018
75. Product information Suboxone® sublingual film CIII (2010) Reckitt Benckiser Pharmaceuticals Inc. In: U.S. food and drug administration. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022410Orig1s000R EMS.pdf. Accessed 19 Nov 2018
76. Clark NC, Dietze P, Lenné MG, Redman JR (2006) Effect of opioid substitution therapy on alcohol metabolism. *Journal of Substance Abuse Treatment* 30:191–196. <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2005.11.010>
77. Ferrant O, Papin F, Clin B, et al (2011) Fatal poisoning due to snorting buprenorphine and alcohol consumption. *Forensic Science International* 204:e8–e11. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2010.05.015>
78. Gueye PN (2002) Buprenorphine and midazolam act in combination to depress respiration in rats. *Toxicological Sciences* 65:107–114. <https://doi.org/10.1093/toxsci/65.1.107>
79. Häkkinen M, Launiainen T, Vuori E, Ojanperä I (2012) Benzodiazepines and alcohol are associated with cases of fatal buprenorphine poisoning. *European Journal of Clinical Pharmacology* 68:301–309. <https://doi.org/10.1007/s00228-011-1122-4>

80. Johnson F, Wagner G, Sun S, Stauffer J (2008) Effect of concomitant ingestion of alcohol on the in vivo pharmacokinetics of KADIAN (morphine sulfate extended-release) capsules. *The Journal of Pain* 9:330–336. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2007.11.009>
81. Kilicarslan T, Sellers EM (2000) Lack of interaction of buprenorphine with flunitrazepam metabolism. *American Journal of Psychiatry* 157:1164–1166. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.7.1164>
82. Kintz P (2002) A new series of 13 buprenorphine-related deaths. *Clinical Biochemistry* 35:513–516. [https://doi.org/10.1016/S0009-9120\(02\)00304-1](https://doi.org/10.1016/S0009-9120(02)00304-1)
83. Kintz P (2001) Deaths involving buprenorphine: a compendium of French cases. *Forensic Science International* 121:65–69. [https://doi.org/10.1016/S0379-0738\(01\)00454-6](https://doi.org/10.1016/S0379-0738(01)00454-6)
84. Martin HA (2011) The Possible consequences of combining lorazepam and buprenorphine/naloxone: a case review. *Journal of Emergency Nursing* 37:200–202. <https://doi.org/10.1016/j.jen.2010.11.013>
85. Pirnay S, Borron SW, Giudicelli CP, et al (2004) A critical review of the causes of death among post-mortem toxicological investigations: analysis of 34 buprenorphine-associated and 35 methadone-associated deaths. *Addiction* 99:978–988. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2004.00790.x>
86. Reynaud M, Petit G, Potard D, Courty P (2002) Six deaths linked to concomitant use of buprenorphine and benzodiazepines. *Addiction* 93:1385–1392. <https://doi.org/10.1046/j.1360-0443.1998.93913859.x>
87. Schuman-Olivier Z, Hoepfner BB, Weiss RD, et al (2013) Benzodiazepine use during buprenorphine treatment for opioid dependence: clinical and safety outcomes. *Drug and Alcohol Dependence* 132:580–586. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2013.04.006>
88. Sekar M, Mimpriss TJ (1987) Buprenorphine, benzodiazepines and prolonged respiratory depression. *Anaesthesia* 42:567–568. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.1987.tb04085.x>
89. Center for Substance Abuse Treatment (2004) Clinical guidelines for the use of buprenorphine in the treatment of opioid addiction. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (US), Rockville
90. Tracqui A, Kintz P, Ludes B (1998) Buprenorphine-related deaths among drug addicts in France: a report on 20 fatalities. *Journal of Analytical Toxicology* 22:430–434. <https://doi.org/10.1093/jat/22.6.430>
91. U.S. Food and Drug Administration (2016) FDA warns about serious risks and death when combining opioid pain or cough medicines with benzodiazepines; requires its strongest warning. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM518672.pdf>. Accessed 13 Nov 2018

92. Carson DJL, Carson ED (1977) Fatal dextropropoxyphene poisoning in Northern Ireland. *The Lancet* 309:894–897. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(77\)91212-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(77)91212-0)
93. Edwards C, Gard PR, Handley SL, et al (1982) Distalgesic and ethanol-impaired function. *The Lancet* 320:384. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(82\)90571-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(82)90571-2)
94. Girre C, Hirschhorn M, Bertaux L, et al (1991) Enhancement of propoxyphene bioavailability by ethanol: relation to psychomotor and cognitive function in healthy volunteers. *European Journal of Clinical Pharmacology* 41:147–152. <https://doi.org/10.1007/BF00265908>
95. Haberman PW, Noble JA, Dufour MC (1995) Alcohol use in combination with cocaine, heroin and methadone by medical examiner cases. *Journal of Studies on Alcohol* 56:344–347
96. Jover R, Ponsoda X, Gómez-lechón MJ, Castell JV (1992) Potentiation of heroin and methadone hepatotoxicity by ethanol: an in vitro study using cultured human hepatocytes. *Xenobiotica* 22:471–478. <https://doi.org/10.3109/00498259209046659>
97. Kiplinger GF, Sokol G, Rodda BE (1974) Effect of combined alcohol and propoxyphene on human performance. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie* 212:175–180
98. Kreek MJ (1984) Opioid interactions with alcohol. *Advances in Alcohol & Substance Abuse* 3:35–46. https://doi.org/10.1300/J251v03n04_04
99. Levine B, Saady J, Fierro M, Valentour J (1984) A hydromorphone and ethanol fatality. *Journal of Forensic Sciences* 29:11720J. <https://doi.org/10.1520/JFS11720J>
100. Linnoila M, Häkkinen S (1974) Effects of diazepam and codeine, alone and in combination with alcohol, on simulated driving. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 15:368–373. <https://doi.org/10.1002/cpt1974154368>
101. Meier PJ (1985) Alcohol, alcoholism and drugs. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift* 115:1792–1803
102. Poletini A, Groppi A, Montagna M (1999) The role of alcohol abuse in the etiology of heroin-related deaths. Evidence for pharmacokinetic interactions between heroin and alcohol. *Journal of Analytical Toxicology* 23:570–576
103. Rosser WW (1980) The interaction of propoxyphene with other drugs. *Canadian Medical Association Journal* 122:149–150
104. Ruttenber AJ, Kalter HD, Santinga P (1990) The role of ethanol abuse in the etiology of heroin-related death. *Journal of Forensic Sciences* 35:891–900

105. Sellers E, Hamilton C, Kaplan H, et al (1985) Pharmacokinetic interaction of propoxyphene with ethanol. *British Journal of Clinical Pharmacology* 19:398–401. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1985.tb02660.x>
106. Shah NG, Lathrop SL, Reichard RR, Landen MG (2008) Unintentional drug overdose death trends in New Mexico, USA, 1990-2005: combinations of heroin, cocaine, prescription opioids and alcohol. *Addiction* 103:126–136. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2007.02054.x>
107. Sturmer WQ (1973) Deaths involving propoxyphene. A study of 41 cases over a two-year period. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 223:1125–1130. <https://doi.org/10.1001/jama.223.10.1125>
108. Thaulow CH, Høiseith G, Andersen JM, et al (2014) Pharmacokinetic interactions between ethanol and heroin: a study on post-mortem cases. *Forensic Science International* 242:127–134. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2014.06.032>
109. Zacny JP, Drum M (2010) Psychopharmacological effects of oxycodone in healthy volunteers: roles of alcohol-drinking status and sex. *Drug and Alcohol Dependence* 107:209–214. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2009.10.012>
110. Fachinformation Tramadol® Mepha Kaps 50 mg (2018) Mepha Pharma AG. In: compendium.ch. <https://compendium.ch/prod/tramadol-mepha-kaps-50-mg/de>. Accessed 20 Nov 2018
111. Elkalioubie A, Allorge D, Robriquet L, et al (2011) Near-fatal tramadol cardiotoxicity in a CYP2D6 ultrarapid metabolizer. *European Journal of Clinical Pharmacology* 67:855–858. <https://doi.org/10.1007/s00228-011-1080-x>
112. Hua Gan S, Ismail R, Adnan WAW, Zulmi W (2007) Impact of CYP2D6 genetic polymorphism on tramadol pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Molecular Diagnosis & Therapy* 11:171–181. <https://doi.org/10.1007/BF03256239>
113. Kirchheiner J, Keulen J-THA, Bauer S, et al (2008) Effects of the CYP2D6 gene duplication on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of tramadol. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 28:78. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e318160f827>
114. Stamer UM, Musshoff F, Kobilay M, et al (2007) Concentrations of tramadol and O-desmethyltramadol enantiomers in different CYP2D6 genotypes. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 82:41–47. <https://doi.org/10.1038/sj.clpt.6100152>
115. Samer CF, Lorenzini KI, Rollason V, et al (2013) Applications of CYP450 testing in the clinical setting. *Molecular Diagnosis & Therapy* 17:165–184. <https://doi.org/10.1007/s40291-013-0028-5>
116. Fachinformation Briviact® Filmtabl 25 mg (2017) UCB-Pharma SA. In: compendium.ch. <https://compendium.ch/prod/briviact-filmtabl-25-mg/de>. Accessed 18 Nov 2018

117. Fachinformation Fycompa® Filmtabl 4 mg (2018) Eisai Pharma AG. In: compendium.ch. <https://compendium.ch/prod/fycompa-filmtabl-4-mg/de>. Accessed 18 Nov 2018
118. Fachinformation Paspertin® Filmtabl 10 mg (2017) BGP Products GmbH. In: compendium.ch. <https://compendium.ch/prod/paspertin-filmtabl-10-mg/de>. Accessed 18 Nov 2018
119. Fachinformation Sirdalud® Tabl 4 mg (2017) Novartis Pharma Schweiz AG. In: compendium.ch. <https://compendium.ch/prod/sirdalud-tabl-4-mg/de>. Accessed 18 Nov 2018
120. Fachinformation Vimpat® Filmtabl 100 mg (2018) UCB-Pharma SA. In: compendium.ch. <https://compendium.ch/prod/vimpat-filmtabl-100-mg/de>. Accessed 18 Nov 2018
121. Fachinformation Xyrem® Lös 500 mg/ml (2018) UCB-Pharma SA. In: compendium.ch. <https://compendium.ch/prod/xyrem-los-500-mg-ml/de>. Accessed 18 Nov 2018
122. Ferner RE (1998) Interactions between alcohol and drugs. *Adverse Drug Reaction Bulletin* 189:719–722
123. Fraser AG (1997) Pharmacokinetic interactions between alcohol and other drugs. *Clin Pharmacokinet* 33:79–90. <https://doi.org/10.2165/00003088-199733020-00001>
124. Mattila MJ (1990) Alcohol and drug interactions. *Annals of Medicine* 22:363–369
125. Paille F, Pissochet P, Pirollet P (1993) [Acute alcoholic intoxication and drugs]. *La Revue Du Praticien* 43:2075–2080
126. Fachinformation Rudotel® (2017) Teva GmbH. In: aponet.de. https://www.aponet.de/wissen/arzneimitteldatenbank/suchergebnis/arzneimittel/details/rudotel_3340608200/dosierung.html. Accessed 20 Nov 2018
127. Fachinformation Tavor® 1,0 mg (2018) Pfizer Pharma PFE GmbH. In: compendium.ch. https://www.aponet.de/wissen/arzneimitteldatenbank/suchergebnis/arzneimittel/details/tavor-1-0mg_3048050021/anwendungsgebiete.html#top. Accessed 20 Nov 2018
128. Fachinformation Taxotere® Inf Konz 20 mg/ml (2017) Sanofi-Aventis (Suisse) SA. In: compendium.ch. <https://compendium.ch/prod/taxotere-inf-konz-20-mg-ml/de>. Accessed 20 Nov 2018
129. Product information Zolpimist® zolpidem tartrate oral spray (2008) NovaDel Pharma Inc. In: U.S. food and drug administration. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/022196lbl.pdf. Accessed 19 Nov 2018

130. Allen D, Lader M (1992) The interactions of ethanol with single and repeated doses of suriclone and diazepam on physiological and psychomotor functions in normal subjects. *European Journal of Clinical Pharmacology* 42:499–505. <https://doi.org/10.1007/BF00314858>
131. Bond AJ, Silveira JC, Lader MH (1992) The effects of alprazolam alone and combined with alcohol on central integrative activity. *European Journal of Clinical Pharmacology* 42:495–498. <https://doi.org/10.1007/BF00314857>
132. Desmond PV, Patwardhan RV, Schenker S, Hoyumpa AM (1980) Short-term ethanol administration impairs the elimination of chlordiazepoxide (Librium®) in man. *European Journal of Clinical Pharmacology* 18:275–278. <https://doi.org/10.1007/BF00563011>
133. Divoll M, Greenblatt DJ, Lacasse Y, Shader RI (1981) Benzodiazepine overdose: Plasma concentrations and clinical outcome. *Psychopharmacology* 73:381–383. <https://doi.org/10.1007/BF00426470>
134. Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht (2013) Benzodiazepine. <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/benzodiazepine/de>. Accessed 14 Nov 2018
135. Held H (1977) Effect of alcohol on the heme and porphyrin synthesis interaction with phenobarbital and pyrazole. *Digestion* 15:136–146. <https://doi.org/10.1159/000197995>
136. Hollister L (1990) Interactions between alcohol and benzodiazepines. *Recent Developments in Alcoholism* 8:233—239
137. Juhl RP, Van Thiel DH, Dittert LW, Smith RB (1984) Alprazolam pharmacokinetics in alcoholic liver disease. *The Journal of Clinical Pharmacology* 24:113–119. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1984.tb02773.x>
138. Koski A, Ojanpera I, Vuori E (2002) Alcohol and benzodiazepines in fatal poisonings. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 26:956–959. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2002.tb02627.x>
139. Kunsman GW, Manno JE, Przekop MA, et al (1992) The effects of temazepam and ethanol on human psychomotor performance. *European Journal of Clinical Pharmacology* 43:603–611. <https://doi.org/10.1007/BF02284958>
140. Lichtor JL, Zacny J, Korttila K, et al (1991) Alcohol after midazolam sedation: does it really matter? *Anesthesia and analgesia* 72:661–666. <https://doi.org/10.1213/00000539-199105000-00016>
141. Linnoila M, Stapleton JM, Lister R, et al (1990) Effects of single doses of alprazolam and diazepam, alone and in combination with ethanol, on psychomotor and cognitive performance and on autonomic nervous system reactivity in healthy volunteers. *European Journal of Clinical Pharmacology* 39:21–28. <https://doi.org/10.1007/BF02657051>

142. MacLeod SM, Giles HG, Patzalek G, et al (1977) Diazepam actions and plasma concentrations following ethanol ingestion. *European Journal of Clinical Pharmacology* 11:345–349. <https://doi.org/10.1007/BF00566531>
143. Maxwell HG, Dubois S, Weaver B, Bédard M (2010) The additive effects of alcohol and benzodiazepines on driving. - PubMed - NCBI. *Canadian Journal of Public Health* 101:353–357
144. Nichols JM, Martin F, Kirkby KC (1993) A comparison of the effect of lorazepam on memory in heavy and low social drinkers. *Psychopharmacology* 112:475–482. <https://doi.org/10.1007/BF02244897>
145. Ochs HR, Greenblatt DJ, Arendt RM, et al (1984) Pharmacokinetic noninteraction of triazolam and ethanol. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 4:106–107. <https://doi.org/10.1097/00004714-198404020-00010>
146. Palva ES, Linnoila M, Saario I, Mattila MJ (2009) Acute and subacute effects of diazepam on psychomotor skills: interaction with alcohol. *Acta Pharmacologica et Toxicologica* 45:257–264. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1979.tb02391.x>
147. Scavone J, Greenblatt D, Harmatz J, Shader R (1986) Kinetic and dynamic interaction of brotizolam and ethanol. *British Journal of Clinical Pharmacology* 21:197–204. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1986.tb05175.x>
148. Sellers EM, Naranjo CA, Giles HG, et al (1980) Intravenous diazepam and oral ethanol interaction. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 28:638–645. <https://doi.org/10.1038/clpt.1980.215>
149. Sellers EM, Busto U (1982) Benzodiazepines and ethanol: assessment of the effects and consequences of psychotropic drug interactions. *J Clin Psychopharmacol* 2:249–262
150. Soo-ampon S, Wongwitdecha N, Plasen S, et al (2004) Effects of word frequency on recall memory following lorazepam, alcohol, and lorazepam alcohol interaction in healthy volunteers. *Psychopharmacology* 176:420–425. <https://doi.org/10.1007/s00213-004-1888-5>
151. Staak M, Raff G, Nusser W (1979) Pharmacopsychological investigations concerning the combined effects of dipotassium clorazepate and ethanol. *International journal of clinical pharmacology and biopharmacy* 17:205–212
152. Stead AH, Moffat AC (1983) Quantification of the interaction between barbiturates and alcohol and interpretation of fatal blood concentrations. *Human Toxicology* 2:05–14. <https://doi.org/10.1177/096032718300200101>
153. Tanaka E (2002) Toxicological interactions between alcohol and benzodiazepines. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology* 40:69–75. <https://doi.org/10.1081/CLT-120002887>

154. Van Steveninck AL, Gieschke R, Schoemaker RC, et al (2003) Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions of bretazenil and diazepam with alcohol. *British Journal of Clinical Pharmacology* 41:565–573. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.1996.38514.x>
155. van Steveninck AL, Gieschke R, Schoemaker HC, et al (1993) Pharmacodynamic interactions of diazepam and intravenous alcohol at pseudo steady state. *Psychopharmacology* 110:471–478. <https://doi.org/10.1007/BF02244655>
156. Whiting B, Lawrence J, Skellern G, Meier J (1979) Effect of acute alcohol intoxication on the metabolism and plasma kinetics of chlordiazepoxide. *British Journal of Clinical Pharmacology* 7:95–100. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1979.tb00903.x>
157. Wilkinson CJ (1998) The abuse potential of zolpidem administered alone and with alcohol. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 60:193–202. [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(97\)00584-4](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(97)00584-4)
158. Willumeit H, Ott H, Neubert W, et al (1984) Alcohol interaction of lormetazepam, mepindolol sulphate and diazepam measured by performance on the driving simulator. *Pharmacopsychiatry* 17:36–43. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1017405>
159. Fachinformation Atarax® Filmtabl 25 mg (2017) UCB-Pharma SA. In: compendium.ch. <https://compendium.ch/prod/atarax-filmtabl-25-mg/de>. Accessed 18 Nov 2018
160. Fachinformation Feniallerg® Tropfen 1 mg/ml (2017) GSK Consumer Healthcare Schweiz AG. In: compendium.ch. <https://compendium.ch/prod/feniallerg-tropfen-1-mg-ml/de>. Accessed 18 Nov 2018
161. Fachinformation Gitalun® Trinktabletten (2017) Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. In: Mein Sanofi. <https://mein.sanofi.de/Downloads?id=b14c6e50-65f5-49e2-a854-9ebdc78ed676>. Accessed 20 Nov 2018
162. Fachinformation Grippostad® Erkältungsbalsam mild (2015) Stada GmbH. In: SRZ Fachinformationsdienst. <http://fachinformation.srz.de/pdf/stada/grippostaderkaltungsbalsammild.pdf>. Accessed 20 Nov 2018
163. Fachinformation Tavegyl® Tabl 1 mg (2018) GSK Consumer Healthcare Schweiz AG. In: compendium.ch. <https://compendium.ch/prod/tavegyl-tabl-1-mg/de>. Accessed 18 Nov 2018
164. Fachinformation Zaditen® (2017) Novartis Pharma Schweiz AG. In: compendium.ch. <https://compendium.ch/mpro/mnr/3918/html/de>. Accessed 20 Nov 2018

165. Barbanoj MJ, García-Gea C, Antonijoan R, et al (2006) Evaluation of the cognitive, psychomotor and pharmacokinetic profiles of rupatadine, hydroxyzine and cetirizine, in combination with alcohol, in healthy volunteers. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* 21:13–26. <https://doi.org/10.1002/hup.741>
166. Burns M, Moskowitz H (1980) Effects of diphenhydramine and alcohol on skills performance. *European Journal of Clinical Pharmacology* 17:259–266. <https://doi.org/10.1007/BF00625799>
167. Cohen AF, Hamilton MJ, Peck AW (1987) The effects of acrivastine (BW825C), diphenhydramine and terfenadine in combination with alcohol on human CNS performance. *European Journal of Clinical Pharmacology* 32:279–288. <https://doi.org/10.1007/BF00607576>
168. Franks HM, Hensley VR, Hensley WJ, et al (1979) The interaction between ethanol and antihistamines: 2. clemastine. *The Medical Journal of Australia* 1:185–186
169. Hindmarch I, Bhatti JZ (1987) Psychomotor effects of astemizole and chlorpheniramine, alone and in combination with alcohol. *International Clinical Psychopharmacology* 2:117–119
170. Moser L, Hüther KJ, Koch-Weser J, Lundt PV (1978) Effects of terfenadine and diphenhydramine alone or in combination with diazepam or alcohol on psychomotor performance and subjective feelings. *European Journal of Clinical Pharmacology* 14:417–423. <https://doi.org/10.1007/BF00716383>
171. Fachinformation Elontril® 150 mg Tabl.m.veränd.Wirkst.Freisetz. (2017) GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. In: [apotheken-umschau.de](https://www.apotheken-umschau.de). <https://www.apotheken-umschau.de/Medikamente/Beipackzettel/ELONTRIL-150-mg-Tabl.m.veraend.Wirkst.Freisetz.-2084774.html>. Accessed 20 Nov 2018
172. Fachinformation Saroten® Retard Ret Kaps 25 mg (2014) Lundbeck (Schweiz) AG. In: compendium.ch. <https://compendium.ch/prod/saroten-retard-ret-kaps-25-mg/de>. Accessed 18 Nov 2018
173. Fachinformation Trevilor® retard 37,5/ 75/ 150 mg Hartkapseln, retardiert (2018) Pfizer Pharma PFE GmbH. In: [pfizerpro.de](https://www.pfizermed.de). https://www.pfizermed.de/fileadmin/produktdatenbank/pdf/004226_freigabe.pdf. Accessed 20 Nov 2018
174. Berlin I, Cournot A, Zimmer R, et al (1990) Evaluation and comparison of the interaction between alcohol and moclobemide or clomipramine in healthy subjects. *Psychopharmacology* 100:40–45. <https://doi.org/10.1007/BF02245787>
175. Castaneda R, Sussman N, Westreich L, et al (1996) A review of the effects of moderate alcohol intake on the treatment of anxiety and mood disorders. *The Journal of clinical psychiatry* 57:207–212

176. Ciraulo DA, Alderson LM, Chapron DJ, et al (1982) Imipramine disposition in alcoholics. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2:2–5. <https://doi.org/10.1097/00004714-198202000-00002>
177. Ciraulo DA, Barnhill JG, Jaffe JH (1988) Clinical pharmacokinetics of imipramine and desipramine in alcoholics and normal volunteers. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 43:509–518. <https://doi.org/10.1038/clpt.1988.66>
178. Ciraulo DA, Barnhill JG, Jaffe JH, et al (1990) Intravenous pharmacokinetics of 2-hydroxyimipramine in alcoholics and normal controls. *Journal of Studies on Alcohol* 51:366–372. <https://doi.org/10.15288/jsa.1990.51.366>
179. Dorian P, Sellers EM, Reed KL, et al (1983) Amitriptyline and ethanol: pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction. *European Journal of Clinical Pharmacology* 25:325–331. <https://doi.org/10.1007/BF01037943>
180. Frewer LJ, Lader M (1993) The effects of nefazodone, imipramine and placebo, alone and combined with alcohol, in normal subjects. *International Clinical Psychopharmacology* 8:13–20
181. Hamilton MJ, Bush MS, Peck AW (1984) The effect of bupropion, a new antidepressant drug, and alcohol and their interaction in man. *European Journal of Clinical Pharmacology* 27:75–80. <https://doi.org/10.1007/BF00553158>
182. Hindmarch I, Harrison C (1989) The effects of paroxetine and other antidepressants in combination with alcohol on psychomotor activity related to car driving. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 80:45–45. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1989.tb07170.x>
183. Hyatt MC, Bird MA (1987) Amitriptyline augments and prolongs ethanol-induced euphoria. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 7:277. <https://doi.org/10.1097/00004714-198708000-00032>
184. Geywitz C, Graw M, Mallach HJ (1991) Epidemiologische Untersuchungen über den Einfluss von Alkohol und Arzneimitteln auf die psychophysische Leistungsfähigkeit. *Blutalkohol* 28:193–209
185. Immonen S, Valvanne J, Pitkälä KH (2013) The prevalence of potential alcohol–drug interactions in older adults. *Scandinavian Journal of Primary Health Care* 31:73–78. <https://doi.org/10.3109/02813432.2013.788272>
186. Masuda Y (2006) Intrahepatic flow disturbance: possibility of a hidden cause of drug toxicity. *Journal of Pharmacological Sciences* 100:167–174. <https://doi.org/10.1254/jphs.CPJ05005X>
187. Posner J, Bye A, Jeal S, et al (1984) Alcohol and bupropion pharmacokinetics in healthy male volunteers. *European Journal of Clinical Pharmacology* 26:627–630. <https://doi.org/10.1007/BF00543497>

188. Sandoz M, Vandell S, Vandell B, et al (1983) Biotransformation of amitriptyline in alcoholic depressive patients. *European Journal of Clinical Pharmacology* 24:615–621. <https://doi.org/10.1007/BF00542210>
189. Seppälä T, Linnoila M, Elonen E, et al (1975) Effect of tricyclic antidepressants and alcohol on psychomotor skills related to driving. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 17:515–522. <https://doi.org/10.1002/cpt1975175515>
190. Seppälä T, Linnoila M, Mattila MJ (1979) Drugs, alcohol and driving. *Drugs* 17:389–408. <https://doi.org/10.2165/00003495-197917050-00008>
191. Seppälä T, Strömberg C, Bergman I (1984) Effects of zimeldine, mianserin and amitriptyline on psychomotor skills and their interaction with ethanol a placebo controlled cross-over study. *European Journal of Clinical Pharmacology* 27:181–189. <https://doi.org/10.1007/BF00544043>
192. Strömberg C, Mattila MJ (1987) Acute comparison of clovoxamine and mianserin, alone and in combination with ethanol, on human psychomotor performance. *Pharmacology & Toxicology* 60:374–379. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1987.tb01530.x>
193. Strömberg C, Suokas A, Seppälä T (1988) Interaction of alcohol with maprotiline or nomifensine: echocardiographic and psychometric effects. *European Journal of Clinical Pharmacology* 35:593–599. <https://doi.org/10.1007/BF00637594>
194. Strömberg C, Suokas A, Seppälä T, Kupari M (1991) Echocardiographic and psychometric effects of amitriptyline or imipramine plus alcohol. *European Journal of Clinical Pharmacology* 40:349–354. <https://doi.org/10.1007/BF00265842>
195. Troy SM, Turner MB, Unruh M, et al (1997) Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of the potential drug interaction between venlafaxine and ethanol. *The Journal of Clinical Pharmacology* 37:1073–1081. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1997.tb04290.x>
196. Warrington S, Ankier S, Turner P (1984) An evaluation of possible interactions between ethanol and trazodone or amitriptyline. *British Journal of Clinical Pharmacology* 18:549–557. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1984.tb02503.x>
197. Warrington SJ, Ankier SI, Turner P (1986) Evaluation of possible Interactions between ethanol and trazodone or amitriptyline. *Neuropsychobiology* 15:31–37. <https://doi.org/10.1159/000118284>
198. Weathermon R, Crabb DW (1999) Alcohol and medication interactions. *Alcohol Research & Health: The Journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism* 23:40–54
199. Fachinformation Ritalin®/-SR/-LA (2018) Novartis Pharma Schweiz AG. In: compendium.ch. <https://compendium.ch/mpro/mnr/1338/html/de>. Accessed 20 Nov 2018

200. Izco M, Orio L, O'Shea E, Colado MI (2006) Binge ethanol administration enhances the MDMA-induced long-term 5-HT neurotoxicity in rat brain. *Psychopharmacology* 189:459–470. <https://doi.org/10.1007/s00213-006-0602-1>
201. Koehm M, Kauert GF, Toennes SW (2011) Influence of ethanol on the pharmacokinetics of methylphenidate's metabolites ritalinic acid and ethylphenidate. *Arzneimittelforschung* 60:238–244. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1296279>
202. Pacifici R, Zuccaro P, Farré M, et al (1999) Immunomodulating properties of MDMA alone and in combination with alcohol: a pilot study. *Life Sciences* 65:PL309–PL316. [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(99\)00555-X](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(99)00555-X)
203. Patrick KS, Straughn AB, Reeves OT, et al (2013) Differential influences of ethanol on early exposure to racemic methylphenidate compared with dexmethylphenidate in humans. *Drug Metabolism and Disposition* 41:197–205. <https://doi.org/10.1124/dmd.112.048595>
204. Dumont GJH, Wezenberg E, Valkenberg MMGJ, et al (2008) Acute neuropsychological effects of MDMA and ethanol (co-)administration in healthy volunteers. *Psychopharmacology* 197:465–474. <https://doi.org/10.1007/s00213-007-1056-9>
205. Hernandez-Lopez C (2002) 3,4-methylenedioxymethamphetamine (ecstasy) and alcohol interactions in humans: psychomotor performance, subjective effects, and pharmacokinetics. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 300:236–244. <https://doi.org/10.1124/jpet.300.1.236>
206. Jiao X, Velez S, Ringstad J, et al (2009) Myocardial infarction associated with adderall XR and alcohol use in a young man. *The Journal of the American Board of Family Medicine* 22:197–201. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2009.02.080003>
207. Mendelson J, Jones RT, Upton R, Jacob P (1995) Methamphetamine and ethanol interactions in humans. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 57:559–568. [https://doi.org/10.1016/0009-9236\(95\)90041-1](https://doi.org/10.1016/0009-9236(95)90041-1)
208. Ramaekers JG, Kuypers KPC (2006) Acute Effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on behavioral measures of impulsivity: alone and in combination with alcohol. *Neuropsychopharmacology* 31:1048–1055. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300894>
209. Fachinformation Alcover-Sirup (2015) D&A PHARMA GmbH. In: [nanopdf.com](https://nanopdf.com/download/gebrauchsinformation-information-fr-patienten-124_pdf). https://nanopdf.com/download/gebrauchsinformation-information-fr-patienten-124_pdf. Accessed 20 Nov 2018
210. Caldicott DG, Chow FY, Burns BJ, et al (2004) Fatalities associated with the use of gamma-hydroxybutyrate and its analogues in Australasia. *The Medical journal of Australia* 181:310–313

211. Couper FJ, Thatcher JE, Logan BK (2004) Suspected GHB overdoses in the emergency department. *Journal of Analytical Toxicology* 28:481–484. <https://doi.org/10.1093/jat/28.6.481>
212. Kim SY, Anderson IB, Dyer JE, et al (2007) High-Risk Behaviors and Hospitalizations Among Gamma Hydroxybutyrate (GHB) Users. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse* 33:429–438. <https://doi.org/10.1080/00952990701312316>
213. Thai D, Dyer JE, Benowitz NL, Haller CA (2006) Gamma-hydroxybutyrate and ethanol effects and interactions in humans. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 26:524–529. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000237944.57893.28>
214. Fachinformation Circadin® Ret Tabl 2 mg (2017) Neurim Pharmaceuticals AG. In: compendium.ch. <https://compendium.ch/prod/circadin-ret-tabl-2-mg/de>. Accessed 18 Nov 2018
215. Czarnecka E, Kubik-Bogucka E, Strzelec JS (1999) Interaction between central effects of ethanol and melatonin in mice. *Neuro Endocrinology Letters* 20:379–383
216. Eryshev OF, Anipchenko AV, Andreeva NE, Andrianov FV (2013) [An open-label non-comparative study of the efficacy and safety of melaxen in treatment of sleep disorders in alcohol dependent patients during the period of abstinence]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni SS Korsakova* 113:47–53
217. Peres R, do Amaral FG, Madrigrano TC, et al (2011) Ethanol consumption and pineal melatonin daily profile in rats: ethanol consumption and melatonin production daily profile. *Addiction Biology* 16:580–590. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2011.00342.x>
218. Fachinformation Distraneurin® Kaps (2017) CPS Cito Pharma Services GmbH. In: compendium.ch. <https://compendium.ch/prod/distraneurin-kaps/de>. Accessed 18 Nov 2018
219. Benkert O, Anghelescu I, Fehr C, et al (2010). In: *Pocket Guide Psychopharmaka von A bis Z*. Springer, Heidelberg, pp 50–52
220. Bury RW, Desmond PV, Mashford ML, et al (1983) The effect of ethanol administration on the disposition and elimination of chlormethiazole. *European Journal of Clinical Pharmacology* 24:383–385. <https://doi.org/10.1007/BF00610059>
221. Caspari D, Wappler M, Bellaire W (1992) [Treatment of delirium tremens—a comparison between clomethiazole and clorazepate with reference to effectiveness and rate of side effects]. *Psychiatrische Praxis* 19:23–27
222. Dittmar G, Lincke HO (2008) Therapie beim Alkoholdelir. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift* 112:1947–1949. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1068360>

223. Horder JM (1978) Fatal chlormethiazole poisoning in chronic alcoholics. *British Medical Journal* 1:693–694
224. Illingworth RN, Stewart MJ, Jarvie DR (1979) Severe poisoning with chlormethiazole. *British Medical Journal* 2:902–903
225. Lutz U, Batra A (2010) Diagnostik und Therapie des Alkoholentzugssyndroms: Fokus auf Delirium tremens und Entzugskrampfanfall. *Psychiatrische Praxis* 37:271–278. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1248443>
226. McInnes GT (1987) Chlormethiazole and alcohol: a lethal cocktail. *British Medical Journal (Clinical research ed)* 294:592
227. Majumdar SK (1991) Chlormethiazole: Current status in the treatment of the acute ethanol withdrawal syndrome. *Drug and Alcohol Dependence* 27:201–207. [https://doi.org/10.1016/0376-8716\(91\)90001-F](https://doi.org/10.1016/0376-8716(91)90001-F)
228. Masche UP (1988) Therapie des Alkoholentzugssyndroms. *pharma-kritik* 10:76–80
229. May F (1986) [Inpatient detoxification of alcoholic patients]. *Psychiatrische Praxis* 13:128–133
230. Pentikäinen PJ, Neuvonen PJ, Tarpila S, Syvälahti E (1978) Effect of cirrhosis of the liver on the pharmacokinetics of chlormethiazole. *British Medical Journal* 2:861–863. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.6141.861>
231. Wilby MJ, Hutchinson PJ The pharmacology of chlormethiazole: a potential neuroprotective agent? *CNS Drug Reviews* 10:281–294. <https://doi.org/10.1111/j.1527-3458.2004.tb00028.x>
232. Product information Amaryl® glimepiride tablets (2009) sanofi-aventis U.S. LLC. In: U.S. food and drug administration. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020496s021lbl.pdf. Accessed 20 Nov 2018
233. Product information Diabeta® tablets (2016) sanofi-aventis Canada Inc. In: U.S. food and drug administration. <http://products.sanofi.ca/en/diabeta.pdf>. Accessed 19 Nov 2018
234. Product information Diabinese® chlorpropamide tablets (2008) Pfizer Labs. In: U.S. food and drug administration. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/011641s064lbl.pdf. Accessed 20 Nov 2018
235. Product information Glucotorl® glipizide tablet (2008) Roerig. In: U.S. food and drug administration. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/017783s019lbl.pdf. Accessed 19 Nov 2018

236. American Diabetes Association (2002) Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care* 25:202. <https://doi.org/10.2337/diacare.25.1.202>
237. Barnett AH, Spiliopoulos AJ, Pyke DA, et al (1983) Metabolic studies in chlorpropamide-alcohol flush positive and negative Type 2 (non-insulin dependent) diabetic patients with and without retinopathy. *Diabetologia* 24:213–215. <https://doi.org/10.1007/BF00250165>
238. Burge MR, Zeise TM, Sobhy TA, et al (1999) Low-dose ethanol predisposes elderly fasted patients with type 2 diabetes to sulfonylurea-induced low blood glucose. *Diabetes Care* 22:2037–2043. <https://doi.org/10.2337/diacare.22.12.2037>
239. Hartling SG, Faber OK, Wegmann M-L, et al (1987) Interaction of ethanol and glipizide in humans. *Diabetes Care* 10:683–686. <https://doi.org/10.2337/diacare.10.6.683>
240. Jerntorp P, Almér L-O, Öhlin H, et al (1983) Plasma chlorpropamide: a critical factor in chlorpropamide-alcohol flush. *European Journal of Clinical Pharmacology* 24:237–242. <https://doi.org/10.1007/BF00613824>
241. Jerntorp P, Almér L-O (2009) Chlorpropamide-alcohol flushing in relation to macroangiopathy and peripheral neuropathy in non-insulin dependent diabetes. *Acta Medica Scandinavica* 210:33–36. <https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1982.tb07698.x>
242. Lao B, Czyzyk A, Szutowski M, Szczepanik Z (1993) [Alcohol tolerance in patients with non-insulin-dependent diabetes (type 2) treated orally with drugs--derivatives of sulphonylurea]. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 89:463–479
243. Pietraszek A, Gregersen S, Hermansen K (2010) Alcohol and type 2 diabetes. A review. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 20:366–375. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2010.05.001>
244. Skillman TG, Feldman JM (1981) The pharmacology of sulfonylureas. *The American Journal of Medicine* 70:361–372. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(81\)90773-7](https://doi.org/10.1016/0002-9343(81)90773-7)
245. White JR, Hartman J, Campbell RK (1993) Drug interactions in diabetic patients: the risk of losing glycemic control. *Postgraduate Medicine* 93:131–139. <https://doi.org/10.1080/00325481.1993.11701626>
246. Fachinformation Arilin® 500 mg (2017) Alcina AG. In: compendium.ch. <https://compendium.ch/mpro/mnr/21222/html/de>. Accessed 20 Nov 2018
247. Fachinformation Flagyl® Filmtabl 500 mg (2017) Sanofi-Aventis (Suisse) SA. In: compendium.ch. <https://compendium.ch/prod/flagyl-filmtabl-500-mg/de>. Accessed 20 Nov 2018

248. Fachinformation Ketoconazole HRA® 200 mg Tabletten (2017) HRA Pharma Deutschland GmbH. In: gelbe-liste.de. https://www.gelbe-liste.de/produkte/Ketoconazole-HRA-200-mg-Tabletten_880740/fachinformation. Accessed 28 Nov 2018
249. Product information Flagyl® metronidazole tablets (2003) G.D. Searle LLC, a subsidiary of Pharmacia Corporation. In: U.S. food and drug administration. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2004/12623slr059_flagyl_lbl.pdf. Accessed 20 Nov 2018
250. Product information Tindamax® (2007) Presutti Laboratories, Inc. https://www.missionpharmaceutical.com/sites/default/files/package_inserts/tindamax.pdf. Accessed 19 Nov 2018
251. Alexander I (1985) “Alcohol-antabuse” syndrome in patients receiving metronidazole during gynaecological treatment. *The British journal of clinical practice* 39:292–293
252. Alper MM, Barwin BN, McLean WM, et al (1985) Systemic absorption of metronidazole by the vaginal route. *Obstetrics and gynecology* 65:781–784
253. Cina SJ, Russell RA, Conradi SE (1996) Sudden death due to metronidazole/ethanol interaction. *The American Journal of Forensic Medicine and Pathology* 17:343–346. <https://doi.org/10.1097/00000433-199612000-00013>
254. Davies GC (2010) Letter to the editor, severe headaches - metronidazole. *The Pharmaceutical Journal* 285:684
255. Edwards DL, Fink PC, Van PD (1986) Disulfiram-like reaction associated with intravenous trimethoprim-sulfamethoxazole and metronidazole. *Clinical pharmacy* 5:999–1000
256. Giannini AJ, DeFrance DT (1983) Metronidazole and alcohol—potential for combinative abuse. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology* 20:509–515. <https://doi.org/10.3109/15563658308990616>
257. Guler S, Aytar H, Soyuduru M, Ramadan H (2015) Disulfiram-like reaction with ornidazole. *The American Journal of Emergency Medicine* 33:1330.e7–1330.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2015.03.022>
258. Harries DP, Teale KFH, Sunderland G (1990) Metronidazole and alcohol: potential problems. *Scottish Medical Journal* 35:179–180. <https://doi.org/10.1177/003693309003500608>
259. Krulewitch CJ (2003) An unexpected adverse drug effect. *Journal of Midwifery & Women’s Health* 48:67–68. [https://doi.org/10.1016/S1526-9523\(02\)00361-6](https://doi.org/10.1016/S1526-9523(02)00361-6)
260. Plosker GL (1987) Possible interaction between ethanol and vaginally administered metronidazole. *Clinical Pharmacy* 6:189, 192–193

261. Tunguy-Desmarais GP (1983) Interaction between alcohol and metronidazole. *South African Medical Journal* 63:836–836
262. Sharma P, Nampoothiri R, Sharma P, et al (2009) Leukemic conversion of hepatosplenic T-cell lymphoma with pleomorphic morphology and an aggressive course. *Journal of Postgraduate Medicine* 55:292–293. https://doi.org/10.4103/IJPM.IJPM_495_17
263. Visapää J-P, Tillonen JS, Kaihovaara PS, Salaspuro MP (2002) Lack of disulfiram-like reaction with metronidazole and ethanol. *Annals of Pharmacotherapy* 36:971–974. <https://doi.org/10.1345/aph.1A066>
264. Williams CS, Woodcock KR (2000) Do ethanol and metronidazole interact to produce a disulfiram-like reaction? *Annals of Pharmacotherapy* 34:255–257. <https://doi.org/10.1345/aph.19118>
265. Fachinformation Mandokef® (2017) Teva Pharma AG. In: [compendium.ch](https://compendium.ch/mpro/mnr/1993/html/de). <https://compendium.ch/mpro/mnr/1993/html/de>. Accessed 20 Nov 2018
266. Fachinformation Coumadin® 5 mg Tabletten (2018) Bristol-Myers Squibb. In: [PatientenInfoService](https://www.patienteninfo-service.de/a-z-liste/c/coumadinR-5-mg-tabletten/). <https://www.patienteninfo-service.de/a-z-liste/c/coumadinR-5-mg-tabletten/>. Accessed 20 Nov 2018
267. Fachinformation Marcumar® Tabl 3 mg (2017) MEDA Pharma GmbH. In: [compendium.ch](https://compendium.ch/mpro/mnr/20055/html/de). <https://compendium.ch/mpro/mnr/20055/html/de>. Accessed 20 Nov 2018
268. Breckenridge A (1975) Clinical implications of enzyme induction. *Enzyme Induction* 6:273–301. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-8954-9_9
269. Havrda DE, Mai T, Chonlahan J (2005) Enhanced antithrombotic effect of warfarin associated with low-dose alcohol consumption. *Pharmacotherapy* 25:303–307. <https://doi.org/10.1592/phco.25.2.303.56955>
270. Karlson B, Leijd B, Hellström K (2009) On the Influence of vitamin K-rich vegetables and wine on the effectiveness of warfarin treatment. *Acta Medica Scandinavica* 220:347–350. <https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1986.tb02776.x>
271. Meegaard PM, Holck LH, Pottegård A, et al (2012) Excessive anticoagulation with warfarin or phenprocoumon may have multiple causes. *Danish Medical Journal* 59:A4383–A4383
272. Mukamal KJ, Smith CC, Karlamangla AS, Moore AA (2006) Moderate alcohol consumption and safety of lovastatin and warfarin among men: the post-coronary artery bypass graft trial. *The American Journal of Medicine* 119:434–440. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.09.038>
273. O'Reilly RA (1979) Lack of effect of mealtime wine on the hypoprothrombinemia of oral anticoagulants. *The American Journal of the Medical Sciences* 277:189–194

274. O'Reilly RA (1981) Lack of effect of fortified wine ingested during fasting and anticoagulant therapy. *Archives of Internal Medicine* 141:458. <https://doi.org/10.1001/archinte.1981.00340040054017>
275. The Pharmacy Guild of Australia (2018) [Medicines.org.au](https://www.medicines.org.au). <http://www.medicines.org.au/listing.cfm?type=cmi>. Accessed 20 Nov 2018
276. Udall JA (1969) Drug interference with warfarin therapy. *The American Journal of Cardiology* 23:143. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(69\)90359-2](https://doi.org/10.1016/0002-9149(69)90359-2)
277. Fachinformation Cibacen® (2018) Novartis Pharma Schweiz AG. In: compendium.ch. <https://compendium.ch/mpro/mnr/3441/html/de>. Accessed 20 Nov 2018
278. Sternbach H (1991) Fluoxetine-associated potentiation of calcium-channel blockers. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 11:390. <https://doi.org/10.1097/00004714-199112000-00019>
279. Peng SJ, Jin YT, Li D, Huang AQ (2005) [Influence of alcohol consumption on effectiveness of antihypertensive in male patients with essential hypertension]. *Wei Sheng Yan Jiu* 34:698–700
280. Fachinformation Acicutan® Kaps 10 mg (2018) Dermapharm AG. In: compendium.ch. <https://compendium.ch/prod/acicutan-kaps-10-mg/de>. Accessed 20 Nov 2018
281. Product information Soriatane® acitretin capsules (2004) Connetics Corporation. In: U.S. food and drug administration. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2004/19821s011lbl.pdf. Accessed 19 Nov 2018
282. Grønhøj Larsen F, Jakobsen P, Knudsen J, et al (1993) Conversion of acitretin to etretinate in psoriatic patients is influenced by ethanol. *Journal of Investigative Dermatology* 100:623–627. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12472293>
283. Grønhøj Larsen F, Steinkjer B, Jakobsen P, et al (2000) Acitretin is converted to etretinate only during concomitant alcohol intake. *British Journal of Dermatology* 143:1164–1169. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2000.03883.x>
284. Wiegand U-W, Chou RC (1998) Pharmacokinetics of acitretin and etretinate. *Journal of the American Academy of Dermatology* 39:S25–S33. [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(98\)70441-4](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(98)70441-4)
285. Fachinformation Dacin® (2015) Lipomed AG. In: compendium.ch. <https://compendium.ch/mpro/mnr/14973/html/de?Platform=Desktop>. Accessed 20 Nov 2018
286. Paschke R, Heine M, Braun S, Usadel KH (1993) Mechanisms of hepatotoxicity caused by dacarbazine in rats. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 119:475–481. <https://doi.org/10.1007/BF01215928>

287. Fachinformation Antabus® Dispergetten Tabl 400 mg (2016) Teva Pharma AG. In: compendium.ch. <https://compendium.ch/prod/antabus-dispergetten-tabl-400-mg/de>. Accessed 20 Nov 2018
288. Chick J (1999) Safety issues concerning the use of disulfiram in treating alcohol dependence. *Drug Safety* 20:427–435. <https://doi.org/10.2165/00002018-199920050-00003>
289. Ellis CN (1979) Tar gel interaction with disulfiram. *Archives of Dermatology* 115:1367–1368. <https://doi.org/10.1001/archderm.1979.04010110059030>
290. Haddock NF (1982) Cutaneous reactions to lower aliphatic alcohols before and during disulfiram therapy. *Archives of Dermatology* 118:157–159. <https://doi.org/10.1001/archderm.1982.01650150019013>
291. Jones R (1949) Death following the ingestion of alcohol in an antabuse treated patient. *Canadian Medical Association journal* 60:609–612
292. Moreels SE, Neyrinck A, Desmet W (2012) Intractable hypotension and myocardial ischaemia induced by co-ingestion of ethanol and disulfiram. *Acta Cardiologica* 67:491–493. <https://doi.org/10.1080/AC.67.4.2170696>
293. Park CW, Riggio S (2001) Disulfiram–ethanol induced delirium. *Annals of Pharmacotherapy* 35:32–35. <https://doi.org/10.1345/aph.10038>
294. Peachey JE, Brien JF, Roach CA, Loomis CW (1981) A comparative review of the pharmacological and toxicological properties of disulfiram and calcium carbimide. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1:21–26. <https://doi.org/10.1097/00004714-198101000-00005>
295. Prancheva M, Krasteva S, Tufkova S, et al (2010) Severe hypotension and ischemic stroke after disulfiram-ethanol reaction. *Folia Medica* 52:. <https://doi.org/10.2478/v10153-010-0009-y>
296. Sande MK, Thompson DK, Schaeffer TH, Monte AA (2010) Fomepizole for severes disulfiram-ethanol reactions. *Clinical Toxicology* 48:604–667. <https://doi.org/10.3109/15563650.2010.493290>
297. Savas MC, Güllü İH (1997) Disulfiram–ethanol test reaction: significance of supervision. *Annals of Pharmacotherapy* 31:374–375. <https://doi.org/10.1177/106002809703100325>
298. Stoll D (1980) Disulfiram-alcohol skin reaction to beer-containing shampoo. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 244:2045. <https://doi.org/10.1001/jama.1980.03310180015010>
299. Tayyareci Y, Acarel E (2009) Acute myocardial infarction associated with disulfiram-alcohol interaction in a young man with normal coronary arteries. *Türk Kardiyol Dern Ars* 37:48–50

300. Tummers-de RL van W, Havenith T, Hurkens KP, et al (2013) [A patient with a life-threatening disulfiram-ethanol reaction]. *Ned Tijdschr Geneesk* 157:A5240–A5240
301. van Ieperen L (1984) Sudden death during disulfiram-ethanol reaction. *South African Medical Journal* 66:165
302. Zapata E, Orwin A (1992) Severe hypertension and bronchospasm during disulfiram-ethanol test reaction. *British Medical Journal* 305:870–870. <https://doi.org/10.1136/bmj.305.6858.870-a>
303. Wicht F, Fisch H-U, Nelles J, et al (1995) Divergence of ethanol and acetaldehyde kinetics and of the disulfiram-alcohol reaction between subjects with and without alcoholic liver disease. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 19:356–361. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1995.tb01515.x>

9 Anhang

Analoga der aufgelisteten Substanzen

Acetylsalicylsäure und Analoga (NSAR)

Analoga: Aceclofenacum; Acemetacinum; Acidum acetylsalicylicum; Acidum mefenamicum; Acidum tiaprofenicum; Alumini acetylsalicylas; Calcii acetylsalicylas; Celecoxibum; Dexibuprofenum; Dexketoprofenum; Dexketoprofenum trometamolium; Diclofenacum; Diclofenacum ad resinam adsorbatum; Diclofenacum diethylaminum; Diclofenacum epolaminum; Diclofenacum kalicum; Diclofenacum natricum; DL-Lysini acetylsalicylas; DL-Lysini acetylsalicylas glycinas; Etoricoxibum; Flurbiprofenum; Ibuprofenum; Ibuprofenum argininum; Ibuprofenum lysinum; Ibuprofenum natricum dihydricum; Indometacinum; Indometacinum megluminum; Indometacinum natricum trihydricum; Ketoprofenum; Ketorolacum; Ketorolacum trometamolium; Lornoxicamum; Meloxicamum; Nabumetonum; Naproxcinodum; Naproxenum; Naproxenum natrium; Natrii parecoxibum; Nimesulidum; Parecoxibum; Phenylbutazonum; Phenylbutazonum calcicum; Phenylbutazonum natricum; Phenylbutazonum piperazinicum; Piroxicamum; Piroxicamum betadexum; Proglumetacinum; Tenoxicamum

Analoga: Zentraldämpfende Stoffe (ausser Benzodiazepine)

Analoga: Acidum 4-hydroxybutyricum; Acidum valproicum; Alfentanili hydrochloridum; Alfentanilum; Alizapridum; Apraclonidini hydrochloridum; Apraclonidinum; Baclofenum; Biperideni hydrochloridum; Biperideni lactas; Biperidenum; Bornaprinum; Bornaprinum hydrochloricum; Brimonidini tartras; Brimonidinum; Brivaracetamum; Buprenorphini hydrochloridum; Buprenorphinum; Buspironi hydrochloridum; Buspironum; Carbamazepinum; Clonidini hydrochloridum; Clonidinum; Codeini 10-camsilas; Codeini hydrobromidum; Codeini hydrochloridum; Codeini phosphas hemihydricus; Codeini resinas; Codeinum; Dextromethorphani hydrobromidum; Dextromethorphani hydrobromidum monohydricum; Dextromethorphanum; Diamorphini hydrochloridum anhydricum; Diamorphini hydrochloridum hydricum; Diamorphinum; Dihydrocodeini hydrochloridum; Dihydrocodeini tartras; Dihydrocodeini thiocyanas; Dihydrocodeinum; Dropropizinum; Esketamini hydrochloridum; Esketaminum; Ethosuximidum; Ethylmorphini 10-camsilas; Ethylmorphini hydrochloridum; Ethylmorphinum; Etomidatum; Fentanyli citras; Fentanylum; Flupirtini maleas; Flupirtinum; Guanfacinum; Guanfacinum hydrochloridum; Hydromorphani hydrochloridum; Hydromorphonum; Kalii bromidum; Kava-Kava; Kava-Kava extractum; Kava-Kava

rhizoma; Ketamini hydrochloridum; Ketaminum; Lacosamidum; Levodropropizin;
Levomethadoni hydrochloridum; Levomethadonum; Magnesii valproas (2:1);
Meptazinoli hydrochloridum; Meptazinolum; Mesuximidum; Methadoni hydrochloridum;
Methadonum; Methocarbamolium; Methohexitalum; Methohexitalum natricum;
Methyldopum; Methyldopum hydratum; Metoclopramidi dihydrochloridum;
Metoclopramidi hydrochloridum anhydricum; Metoclopramidi hydrochloridum
monohydricum; Metoclopramidum; Morphini hydrochloridum; Morphini hydrochloridum
trihydricum; Morphini sulfas anhydricum (2:1); Morphini sulfas pentahydricus (2:1);
Morphinum; Moxonidinum; Nalbuphini hydrochloridum; Nalbuphinum; Natrii oxybas;
Natrii valproas; Noscapini hydrochloridum; Noscapinum; Opii extractum siccum; Opii
pulvis normatus; Opii tinctura normata; Opium; Orphenadrini citras; Orphenadrini
hydrochloridum; Orphenadrinum; Oxcarbazeperinum; Oxycodoni hydrochloridum;
Oxycodonum; Pentoxyverini dihydrogenocitras; Pentoxyverinum; Perampanelum;
Pethidini hydrochloridum; Pethidinum; Phenobarbitalum; Phenobarbitalum natricum;
Piritramidum; Pramipexoli dihydrochloridum monohydricum; Pramipexolum;
Pregabalinum; Pridinoli mesilas; Pridinolum; Primidonum; Procyclidini hydrochloridum;
Procyclidinum; Propiverinum; Propofolum; Remifentanili hydrochloridum;
Remifentanium; Reserpinum; Retigabinum; Rilmenidini dihydrogenophosphas;
Rilmenidinum; Scopolamini hydrobromidum; Scopolaminum; Sufentanili citras;
Sufentanium; Sultiamum; Tapentadoli hydrochloridum; Tapentadolium;
Tetrabenazinum; Thalidomidum; Thiopentalum; Thiopentalum natricum; Tiapridi
hydrochloridum; Tiapridum; Tilidini hydrochloridum; Tilidini hydrochloridum
hemihydricum; Tilidinum; Tizanidini hydrochloridum; Tizanidinum; Topiramatum;
Tramadoli hydrochloridum; Tramadolium; Trihexyphenidyli hydrochloridum;
Trihexyphenidylum; Valproatum seminatricum; Zaleplonum; Zolpidemi tartras (2:1);
Zolpidemum; Zopiclonum;

Diazepam und Analoga (Benzodiazepine)

Analoga: Alprazolamum; Bromazepamum; Brotizolamum; Chlordiazepoxidum;
Clobazamum; Clonazepamum; Clorazepat; Cloxazolamum; Diazepamum; Dikalii
clorazepas; Flunitrazepamum; Flurazepamum monohydrochloridum; Flurazepamum;
Ketazolamum; Loprazolamum; Lorazepamum; Lormetazepamum; Medazepamum;
Midazolami hydrochloridum; Midazolami maleas; Midazolamum; Nitrazepamum;
Nordazepamum; Oxazepamum; Prazepamum; Temazepamum; Triazolamum

Imipramin und Analoga (tri- und tetrazyklische Antidepressiva)

Analoga: Bupropioni hydrochloridum; Dosulepini hydrochloridum; Imipramini hydrochloridum; Maprotilini hydrochloridum; Maprotilini mesilas; Melitraceni hydrochloridum; Mianserini hydrochloridum; Mirtazapinum; Nortriptylini hydrochloridum; Opipramoli dihydrochloridum; Trazodoni hydrochloridum; Trimipramini maleas; Trimipramini mesilas; Venlafaxini hydrochloridum

MDMA und andere Psychostimulantien (Amphetamine)

Analoga: Amphetaminum; Dexamphetamini sulfas; Dexamphetaminum; Dexmethylphenidati hydrochloridum; Dexmethylphenidatum; Lisdexamfetaminum; Lisdexamphetamini dimesylas; Methylphenidati hydrochloridum; Methylphenidatum

Diphenhydramin und Analoga (Antihistaminika)

Analoga: Chlorphenamini maleas; Chlorphenaminum; Clemastini fumaras; Clemastinum; Cyproheptadini hydrochloridum; Cyproheptadinum; Dimenhydrinatum; Dimetindeni maleas; Dimetindenum; Diphenhydramini hydrochloridum; Diphenhydramini metilsulfas; Diphenhydraminum; Doxylamini hydrogenosuccinas; Doxylaminum; Hydroxyzini dihydrochloridum; Hydroxyzinum; Ketotifeni hydrogenofumaras; Ketotifenum; Meclozini hydrochloridum; Meclozinum; Pheniramini maleas; Pheniraminum

Glimepirid und Analoga (Sulfonylharnstoffe)

Analoga: Glibenclamidum, Glibornuridum, Glipizidum, Gliclazidum

Metronidazol und Analoga

Analoga: Ketoconazolium; Metronidazoli benzoas; Metronidazolium; Ornidazolium; Tinidazolium

Phenprocoumon und Analoga

Analoga: Acenocoumarolum; Phenprocoumonum; Warfarinum