

Interacties tussen geneesmiddelen en alcohol

- **Interacties** tussen geneesmiddelen en alcohol met **potentieel ernstige gevolgen** worden in dit artikel besproken. Het is belangrijk de patiënt te waarschuwen voor deze interacties.

- **Interacties** die belangrijk kunnen zijn **bij elke inname van alcohol** (occasioneel of chronisch) zijn onder andere: interferentie met de **centrale effecten** (o.a. versterkte sedatie bij inname van geneesmiddelen met sederend effect), een **"disulfiram-effect"**, en een verhoogd risico van **hypotensie** (o.a. met nitraten en antihypertensiva) en van **hypoglykemie** (met antidiabetica).

- **Interacties** die vooral belangrijk zijn **bij chronisch alcoholisme of excessief alcoholgebruik** zijn onder andere een verhoogd risico van **levertoxiciteit** (o.a. met methotrexaat en paracetamol) en van **gastro-intestinale bloedingen** (met acetylsalicylzuur en NSAID's). Bij chronisch alcoholgebruik is **enzyminductie** beschreven (met daling van de plasmaconcentratie van o.a. fenytoïne tot gevolg), maar eens leveraantasting is opgetreden kan de **afbraak** van geneesmiddelen in min of meerdere mate vertraagd zijn.

- Er bestaan **limieten voor "veilig" alcoholgebruik**, maar deze geven een **vals gevoel van veiligheid wanneer geneesmiddelen met sederend effect worden genomen**. Zo neemt het risico van ernstig trauma door verkeersaccidenten disproportioneel toe wanneer de bestuurder rijdt onder invloed van een combinatie van alcohol met een centraal deprimerend geneesmiddel.

Epidemiologisch onderzoek toont dat drinken van alcohol tijdens behandeling met een potentieel interagerend geneesmiddel frequent gebeurt, en dat er zich dus waarschijnlijk regelmatig interacties met klinisch belangrijke gevolgen voordoen.

Zie Alcoholism: Clinical and Experimental Research 2015;39:371-9 (doi:10.1111/acer.12633)

In dit artikel wordt getracht de belangrijkste interacties van alcohol met geneesmiddelen op te sommen, zonder daarbij exhaustief te zijn; interacties met drugs voor recreationeel gebruik komen niet aan bod.

1. Interacties die belangrijk kunnen zijn bij elke alcoholinname (occasioneel of chronisch)

1.1. Interferentie met de centrale effecten

- Meerdere geneesmiddelen kunnen, bij drinken van alcohol, het psychomotorisch functioneren verder verminderen (zie [Tabel 1](#)), meestal door een bijkomend sederend effect. Dit kan belangrijke gevolgen hebben bij het besturen van voertuigen en het bedienen van gevaarlijke machines. Er bestaan limieten voor de

wettelijk toegelaten alcoholbloedconcentraties bij het besturen van voertuigen, alsook grenswaarden voor wat beschouwd wordt als "veilig" en "risicovol" alcoholgebruik.

- De momenteel in België maximale wettelijk toegelaten alcoholconcentratie in het bloed bij een verkeerstest bedraagt 0,5 g/l (= 0,5 promille) voor niet-beroepschauffeurs, en 0,2 g/l (= 0,2 promille) voor beroepschauffeurs (situatie op 01/06/16).

- Voor het aantal eenheden alcohol per dag die gebruikt worden om de langetermijnrisico's van alcoholgebruik in te schatten (bv. misbruik en afhankelijkheid, leverlijden), verwijzen we naar een artikel in N Engl J Med [2005;352:597-607].

Het dient echter beklemtoond dat deze limieten en grenswaarden een vals gevoel van veiligheid geven wanneer ook geneesmiddelen met sederend effect worden genomen. Het risico van ernstig trauma door verkeersaccidenten neemt al toe van als er meer dan 0,1 g/l alcohol aanwezig is in het bloed, en dit risico neemt disproportioneel toe wanneer de bestuurder rijdt onder invloed van een combinatie van alcohol met een centraal deprimerend geneesmiddel.

Uit Europees onderzoek blijkt dat de combinatie van alcohol + een centraal deprimerend geneesmiddel het risico van een ernstig verkeersaccident (d.w.z. met ernstige verwondingen of met fatale afloop) zeer sterk doet toenemen, zelfs wanneer de ingenomen hoeveelheid alcohol niet erg uitgesproken is: relatief risico van 20 tot 200 ten opzichte van nuchter rijden. Dit is te vergelijken met het risico dat gezien wordt bij een alcoholconcentratie in het bloed van $\geq 1,2$ g/l (d.w.z. $\geq 1,2$ promille) zonder inname van centraal deprimerende geneesmiddelen. Ter vergelijking: het relatief risico van een ernstig verkeersaccident bij inname van alcohol alleen (dus zonder een centraal deprimerend geneesmiddel) ten opzichte van nuchter rijden bedraagt 1 tot 3 bij een alcoholconcentratie tussen 0,1 en 0,5 g/l (d.w.z. tussen 0,1 en 0,5 promille); 2 tot 10 bij een alcoholconcentratie tussen 0,5 en 0,8 g/l (d.w.z. tussen 0,5 en 0,8 promille), en 5 tot 30 bij een alcoholconcentratie tussen 0,8 en 1,2 g/l (d.w.z. tussen 0,8 en 1,2 promille). [Bron: Druid, final report, 2012; via www.druid-project.eu/Druid/EN/Dissemination/downloads_and_links/Final_Report.pdf]

- Methylfenidaat kan een vals gevoel geven van niet onder invloed te zijn van alcohol, maar het vermindert de toxische effecten van alcohol niet.

Tabel 1. Geneesmiddelen die bij drinken van alcohol het psychomotorisch functioneren verder kunnen verslechteren

- Geneesmiddelen met anticholinerg effect (zie [Inl.6.2.3. in Repertorium](#))
- Cardiovasculair stelsel
 - Centraal werkende antihypertensiva: clonidine, methyldopa, moxonidine
 - Piracetam

- Gastro-intestinaal stelsel
 - Gastroprokinetica: alizapride, metoclopramide
- Pijn en koorts
 - Narcotische analgetica
- Zenuwstelsel
 - Hypnotica, sedativa en anxiolytica: benzodiazepines, Z-producten
 - Antipsychotica
 - Antidepressiva met sederend effect (vooral amitriptyline, doxepine, imipramine, maprotiline, mianserine, mirtazapine, trazodon)
 - Centrale stimulantia: o.a. oxybaat
 - Guanfacine
 - Bupropion, varenicline
 - Levodopa en dopamine-agonisten
 - Anti-epileptica
 - Spierrelaxantia: baclofen, dantroleen, tizanidine, cannabis
 - Antimigrainemiddelen: flunarizine, methysergide
- Immuniteit
 - H₁-antihistaminica (vooral de sederende antihistaminica; de negatieve effecten van alcohol op het rijvermogen lijken minimaal beïnvloed door de weinig sederende antihistaminica)
- Varia: dapoxetine, isoniazide, thalidomide

1.2. Disulfiram-effect

- Disulfiram leidt bij inname van alcohol, door interferentie met het metabolisme van alcohol, tot een aantal onaangename reacties: o.a. flushing in het aangezicht, kloppende hoofdpijn, hartkloppingen, nausea en braken. Bij grote hoeveelheden alcohol kan een potentieel fatale cardiovasculaire collaps optreden. Deze reacties met alcohol kunnen zelfs tot 2 weken na de laatste inname van disulfiram optreden.
- Ook voor enkele andere geneesmiddelen zijn bij inname van alcohol disulfiram-achtige reacties beschreven: zie [Tabel 2](#). De incidentie van dergelijke reacties is laag, en de reacties zijn meestal niet ernstig.

Tabel 2. Geneesmiddelen met disulfiram-effect

- Disulfiram
- Nitro-imidazoolderivaten: metronidazol (risico lager maar niet uit te sluiten bij vaginaal gebruik), ornidazol, tinidazol
- Tacrolimus lokaal (zelden met pimecrolimus lokaal): bij

applicatie t.h.v. het aangezicht: verhoogd risico van flushing en erytheem in het aangezicht

1.3. Verhoogd risico van orthostatische hypotensie

Bepaalde geneesmiddelen verhogen bij inname van alcohol het risico van orthostatische hypotensie: zie [Tabel 3](#).

Tabel 3. Geneesmiddelen die bij inname van alcohol het risico van orthostatische hypotensie verhogen

- Antihypertensiva
- Levodopa en dopamine-agonisten
- Dapoxetine
- Fosfodiësterase-inhibitoren (avanafil, sildenafil, tadalafil, vardenafil)
- Fenelzine
- Nitraten
- Olanzapine

1.4. Verhoogd risico van hypoglykemie

Alcohol kan hypoglykemie door antidiabetica verergeren, en maskeert daarenboven de symptomen van hypoglykemie. Diabetici moeten zich niet per se volledig onthouden van alcohol, maar op zijn minst wordt een gematigd gebruik aanbevolen. Alcoholinname op een nuchtere maag wordt bij diabetici afgeraden.

1.5. Verhoogd risico van convulsies (zie ook 2.3.)

Hoewel patiënten met epilepsie zich niet per se volledig moeten onthouden van alcohol, dient gewaarschuwd dat bij epilepsiepatiënten die 3 à 4 of meer eenheden alcohol drinken, het risico van convulsies kan zijn verhoogd, vooral 7 tot 48 uur na de laatste drink.

1.6. Diverse interacties

- Acitretine: de omzetting van acitretine naar etretinaat is meer uitgesproken bij inname van alcohol; etretinaat is nog teratogener dan acitretine, en heeft daarenboven een langere halfwaardetijd. Om bijkomende omzetting naar etretinaat te vermijden, moeten vrouwen in de vruchtbare leeftijd alcohol vermijden gedurende de behandeling met acitretine, alsook gedurende 2 maanden na stoppen van de behandeling. Sowiezo dient zwangerschap vermeden te worden gedurende de behandeling met acitretine, en tot 3 jaar na stoppen.
- Niclosamide: alcohol verhoogt de resorptie ervan, met verhoogd risico van ongewenste effecten (vooral gastro-intestinale reacties).
- Verapamil: bij drinken van alcohol kan de alcoholconcentratie in het bloed meer dan verwacht verhoogd zijn, en kan langer verhoogd blijven.
- Zoals het geval is met bepaalde kazen, bevatten

bepaalde bieren en wijnen voldoende tyramine om bij inname van fenelzine, een niet-selectieve MAO-inhibitor, ernstige hypertensieve crises uit te lokken. Het is evenwel moeilijk om een eenduidig advies te geven, o.a. door de variabele hoeveelheden tyramine binnen eenzelfde bier- of wijnsoort. Met moclobemide, een reversibele MAO-inhibitor, is het risico van interactie met tyramine veel lager dan met fenelzine, en interactie met tyraminerijke alcoholische dranken is onwaarschijnlijk. De MAO-B-inhibitoren rasagiline, safinamide en selegiline, gebruikt bij de ziekte van Parkinson, interageren niet met tyramine.

2. Interacties die vooral belangrijk zijn bij chronisch alcoholisme of excessief alcoholgebruik

2.1. Verhoogde levertoxiciteit

- Bij chronisch alcoholisme of excessief alcoholgebruik is met een aantal geneesmiddelen een verhoogd risico van levertoxiciteit beschreven: zie [Tabel 4](#). De gegevens zijn evenwel meestal beperkt en vooral gesteund op casuïstiek.
- Voor paracetamol dient bij patiënten met leverlijden - door bv. chronisch alcoholgebruik - de maximale dosis beperkt te worden tot 3 gram per dag; aangezien vasten en chronische ondervoeding het risico van levertoxiciteit verder verhogen, wordt bij patiënten < 50 kg met leverlijden de maximale dosis best beperkt tot 2 gram per dag. Tijdens de fase van alcoholontwenning, kan het risico van levertoxiciteit door paracetamol verhoogd zijn, en wordt liefst maximaal 2 gram per dag toegediend. Na een overdosis paracetamol is bij chronische alcoholinname het risico van levertoxiciteit nog verder verhoogd.

Tabel 4. Geneesmiddelen die potentieel levertoxisch zijn en waarbij chronisch alcoholisme of excessief alcoholgebruik de levertoxiciteit potentialiseert.

- Azathioprine
- Duloxetine
- Leflunomide
- Mefloquine
- Methotrexaat
- Methoxsaleen
- Paracetamol
- Teriflunomide
- Trabectedine
- Tuberculostatika: bedaquiline, isoniazide, pyrazinamide, rifampicine
- Vitamine A

2.2. Verhoogd risico van bloedingen

- Alcohol, acetylsalicylzuur en NSAID's hebben een additief schadelijk effect op de maagmucosa. Vooral bij chronisch alcoholisme of excessief alcoholgebruik is er een sterk verhoogd risico van gastro-intestinale bloedingen.
- Bij chronische, overmatige drinkers kunnen hoger dan verwachte doses vitamine K-antagonist nodig zijn (waarschijnlijk door inductie van de afbraak in de lever). Bij patiënten met leverlijden die *binge*-drinken, zijn uitgesproken schommelingen in de INR beschreven; de verminderde synthese van de stollingsfactoren, dit ten gevolge van het leverlijden, kan hierbij een rol spelen. Bij afwezigheid van leverlijden lijkt beperkt of matig drinken het effect van de vitamine K-antagonisten niet te beïnvloeden.
- Het effect van alcohol op de effecten van de directe orale anticoagulantia (DOAC's) is niet onderzocht. Er werden geen verontrustende gegevens gevonden bij normaal alcoholgebruik. Bij chronisch of excessief alcoholgebruik, is een voorzichtige houding aangewezen.

2.3. Verhoogd risico van convulsies (zie ook 1.5.)

Plots stoppen van het alcoholgebruik bij patiënten met alcoholmisbruik- of afhankelijkheid kan leiden tot convulsies. Geneesmiddelen die de convulsiedrempel verlagen (bv. bupropion; zie ook [Inl.6.2.8. in Repertorium](#)) kunnen dit risico verder verhogen.

2.4. Enzyminductie ten gevolge van chronisch overmatig alcoholgebruik


Eenzijds kan chronisch alcoholgebruik leiden tot enzyminductie; onder andere voor doxycycline, fenytoïne en vitamine K-antagonisten [zie ook [2.2.](#)] is een daling van de plasmaconcentraties beschreven, en dit is niet uit te sluiten met o.a. carbamazepine. Anderzijds kan, eens alcohol-geïnduceerde leveraantasting is optreden, de afbraak van geneesmiddelen vertraagd zijn, maar de graad daarvan is moeilijk voorspelbaar.

2.5. Diverse interacties

- Antihypertensiva: chronisch matig tot overmatig drinken verhoogt de bloeddruk, wat de werkzaamheid van antihypertensiva kan beïnvloeden.
- Metformine: excessief alcoholgebruik wordt beschouwd als een van de risicofactoren voor optreden van lactaatacidose tijdens metforminebehandeling.
- Cyproteron: excessief alcoholgebruik vermindert de anti-androgene effecten die bij de behandeling van hyperseksualiteit worden betracht.

Enkele commentaren

- In het algemeen is zowel de patiënt, de arts als de apotheker te weinig alert voor interacties met alcohol: waarschuwingen rond interacties met alcohol worden weinig beklemtoond, en de mate van alcoholgebruik komt maar zelden aan bod in een gesprek tussen arts en patiënt, of tussen apotheker en patiënt.
- Voor de in dit artikel vermelde geneesmiddelen is het



belangrijk de patiënt te waarschuwen voor potentieel gevaarlijke interacties met alcohol. Dit is zeker belangrijk bij het opstarten van de behandeling wanneer de individuele gevoeligheid voor bv. het sederend effect nog niet beoordeeld kan worden.

- Er moet gestreefd worden naar volledige alcoholabstinentie bij gebruik van sederende geneesmiddelen, zeker wanneer gepland wordt een taak uit te voeren die waakzaamheid vereist (zoals autorijden).
- Men moet erop bedacht zijn dat bij zware drinkers het plots stoppen van het alcoholgebruik kan leiden tot ontweningsverschijnselen die ernstig kunnen zijn en

behandeling noodzaken [zie “Geneesmiddelen bij alcoholmisbruik en alcoholafhankelijkheid. Deel 1: de alcoholontwenning” in Folia maart 2016].

- In hoeverre voor een individuele patiënt een potentiële interactie klinische gevolgen zal hebben, blijft moeilijk te voorspellen. Naast risicofactoren zoals hoge leeftijd, lever- of nierinsufficiëntie, speelt vanzelfsprekend ook de mate van alcoholgebruik een rol.

Belangrijke bronnen

- Stockley's Drug Interactions (elektronische versie), laatste maal geraadpleegd op 01/04/16.
- Commentaren Medicatiebewaking (editie 2014-2015, 29ste editie): de tabel over alcoholinteracties.