

De complexe interactie tussen paracetamol en ethanol

Merel van der Meulen^a, Kris. L.L. Movig^b, Ruben J. Schuinder^c, Joost B. Masselink^b en Paola Mian^{d*}

^a Apotheeker, Scheperapotheek, Emmen.

^b Ziekenhuisapotheeker Medisch Spectrum Twente, Enschede.

^c Internist i.o., Medisch Spectrum Twente, Enschede.

^d Ziekenhuisapotheeker i.o., klinisch farmacoloog Medisch Spectrum Twente, Enschede.

* Correspondentie: p.mian@umcg.nl.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Citeer als: van der Meulen M, Movig KLL, Schuinder RJ, Masselink JB, Mian P. De complexe interactie tussen paracetamol en ethanol. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2022;7:a1748.

KERNPUNTEN

- Het effect van ethanol op de hepatotoxiciteit van paracetamol (PCM) is een ingewikkelde interactie, waarbij het moment van inname van beide substanties, evenals de tijdsduur van het gebruik van ethanol cruciaal is.
- Acut ethanolgebruik lijkt, zowel in dieren als in mensen, beschermend te werken tegen PCM-geïnduceerde hepatotoxiciteit door inhibitie van cytochroom P450 (CYP)-enzymen.
- Chronisch ethanolgebruik lijkt daarentegen het risico op PCM-geïnduceerde hepatotoxiciteit in dieren en mensen te verhogen. Bij dieren door inductie van CYP2E1, terwijl bij mensen de depletie van glutathion een grotere rol lijkt te spelen. Dit mechanisme moet echter beter worden onderzocht.

INLEIDING

Paracetamol (PCM) is een veel gebruikt geneesmiddel dat in Europa zonder recept verkrijgbaar is [1]. Het overgrote deel van de vragen die het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC) jaarlijks ontvangt, heeft betrekking op intoxicaties met PCM [2]. Inname van toxische doses van PCM kan ernstige hepatotoxiciteit veroorzaken [1,3]. Om de kans op leverschade als gevolg van de PCM-intoxicatie in te schatten, is het Rumack-Matthew-nomogram ontwikkeld. Deze is weer-

gegeven in figuur 1. De zwarte lijn in de grafiek geeft de behandellijn weer waarboven het risico op hepatotoxiciteit zodanig groot is, dat behandeling met N-acetylcysteïne (NAC) wordt geadviseerd in Nederland. Deze lijn wordt de 150-lijn genoemd, omdat deze is gebaseerd op een paracetamolspiegel van > 150 mg/L 4 uur na inname [4]. In Nederland wordt een lagere behandellijn (grijze lijn) gehanteerd wanneer het een patiënt betreft met één of meerdere risicofactoren die het risico op hepatotoxiciteit als gevolg van de PCM-intoxicatie vergroten. Mogelijke risicofactoren zijn leverinsufficiëntie, ondervoeding en inductie van cytochroom P450 2E1 (CYP2E1) [5,6]. Tevens is chronisch ethanolgebruik een mogelijke risicofactor die de hepatotoxiciteit ten gevolge van een overdosis PCM kan vergroten, vanwege het effect van ethanol op het metabolisme van PCM [7,8]. Metabolisme van PCM vindt voornamelijk plaats in de lever, volgens het mechanisme dat is weergegeven in figuur 2. Kortweg gezegd wordt PCM in jonge, gezonde volwassenen gemetaboliseerd tot PCM-glucuronide en PCM-sulfaat, de belangrijkste metabolieten (85-90%). PCM wordt voor 5% onveranderd uitgescheiden via urine en 5-9% wordt geoxideerd door CYP2E1 tot de toxische metaboliet N-acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI). Bij therapeutische doseringen wordt NAPQI vervolgens geneutraliseerd door glutathion en uitgescheiden als de metabolieten cysteine en mercapturaat. Wanneer glutathion uitgeput is, zoals het geval kan zijn bij een overdosis, kan dit leiden tot leverschade. Om de concentratie glutathion voor de binding aan NAPQI te vergroten, kan N-acetylcysteïne (NAC), een precursor van glutathion (GSH), worden toegepast. De interactie tussen PCM en ethanol is complex en wordt beïnvloed door verschillende factoren (zoals acut versus chronisch ethanolgebruik en tijdsduur van inname beide substanties ten opzichte van elkaar), welke zullen worden besproken in deze beschouwing.

In dit artikel gaan we, naar aanleiding van een casus, vooral dieper in op de hiervoor genoemde interactie

ABSTRACT

The complex interaction between paracetamol and ethanol

Introduction

This case report describes a disturbed paracetamol (PCM) clearance in a patient with a history of chronic ethanol abuse and triggered us to elaborate on the possible effects of ethanol on PCM induced hepatotoxicity and the mechanism of the interaction between PCM and ethanol in both animals and humans.

Description

A 54-year old female presented with a PCM (approximately 250 mg/kg) and ethanol (1 litre of whisky) related autointoxication. She received intravenous N-acetylcysteine. Four and a half hours after ingestion of PCM and ethanol, blood levels of PCM and ethanol were 90.2 mg/L and 4.2 g/L, respectively, whereas liver values (aspartate aminotransferase [ASAT], alanine aminotransferase [ALAT], gamma-glutamyltransferase [GGT], alkaline phosphatase [AP]) were normal. After 10 hours, PCM blood level had decreased to 36.9 mg/L with a prolonged half-life ($t_{1/2}$) of 4.3 hours; liver values remained normal. After 17 hours, $t_{1/2}$ had decreased to 2.4 hours and PCM blood level to 5 mg/L.

Discussion and conclusion

Acute ethanol use seems to protect against PCM induced hepatotoxicity in animals and humans by inhibiting cytochrome P450 (CYP) enzymes. Chronic ethanol use, on the other hand, seems to increase the risk on PCM induced hepatotoxicity in both. In animals, through induction of CYP2E1 whereas in humans depletion of glutathione seems to play a role.

In this case report, disturbed PCM clearance could be caused by a simultaneous intake of an acute dose ethanol and PCM. One of the hypotheses for causing an increased $t_{1/2}$ of PCM could be the partly inhibited metabolism of PCM by CYP2E1 through ethanol. Whereas after total clearance of ethanol, PCM was no longer inhibited and metabolism was restored. It has to be noted that this cannot be the complete explanation, as the CYP2E1-pathway is a minor route within the PCM metabolism. However, the contribution of the CYP2E1-route to the metabolism of PCM increases after an overdose, due to saturation of the glucuronide and sulfation route.

tussen PCM en ethanol. We beschrijven hierbij de mogelijke effecten van ethanol op de door PCM geïnduceerde hepatotoxiciteit en het mechanisme van de interactie tussen PCM en ethanol bij zowel dieren, in dit geval voornamelijk ratten en muizen, als mensen. Met behulp van de verkregen informatie proberen we een verklaring te vinden voor de verandering in klaring bij deze patiënt.

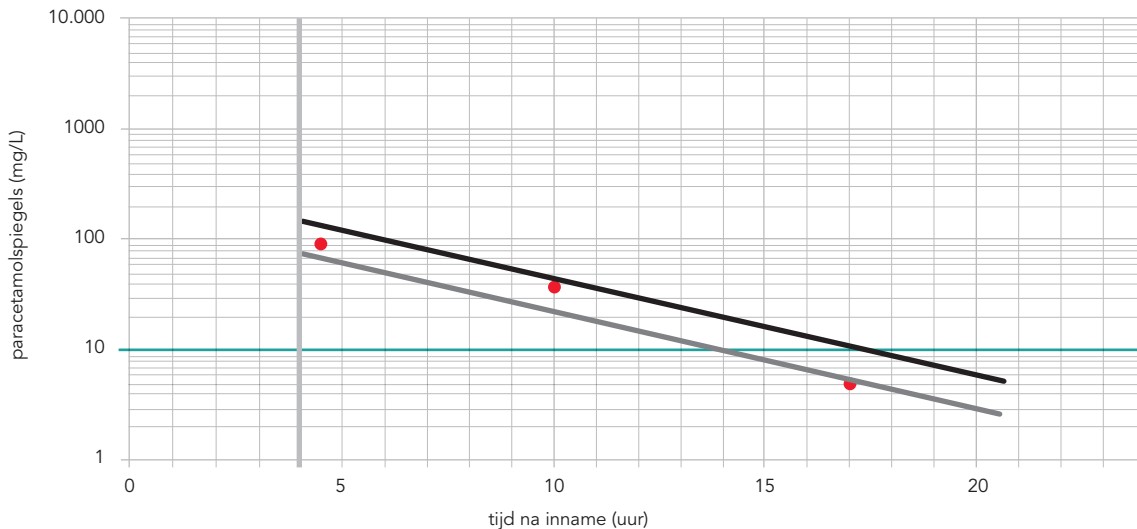
CASUSBESCHRIJVING

De patiënt (vrouw, 54 jaar, 50 kg) presenteerde zich om 2:30 uur op de spoedeisende hulp (SEH), na inname van een overdosis PCM van naar schatting 250 mg/kg en 1 liter whisky. De patiënt had een geschiedenis van chronisch ethanolgebruik en epilepsie waarvoor zij geen medicatie gebruikte. Medicatie die mevrouw op dat moment gebruikte was tramadol, domperidon en macrogol.

Bezoek aan de SEH vond ongeveer 4,5 uur na inname van de PCM plaats. Bij opname werd bloed afgenomen voor laboratoriumonderzoek en het bepalen van ethanol- en PCM-spiegels; deze waren respectievelijk 4,2 g/L en 90,2 mg/L. Zoals weergegeven in figuur 1 ligt de genoemde PCM-spiegel boven de 75 mg/L behandellijn en werd om deze reden gestart met intraveneuze NAC, 150 mg/kg opgelost in 200 mL, toegediend in 1 uur, gevolgd door 50 mg/kg gedurende 8 uur. De 75 mg/L behandellijn was de lijn die in het verleden werd gehanteerd als behandellijn voor patiënten met risicofactoren voor leverschade door PCM. Tegenwoordig wordt bij deze patiënten de 100 mg/L behandellijn gehanteerd. Hoewel de patiënt bij opname niet aangaf chronisch ethanol te gebruiken, werd vanwege haar bekende voorgeschiedenis met ethanol tevens gestart met thiamine 50 mg tweemaal daags, vitamine B complex en lorazepam 1 mg driemaal daags.

In tabel 1 staan de belangrijkste uitkomsten van het laboratoriumonderzoek en de bijbehorende referentiewaarden weergegeven. Er bleek ook sprake te zijn van een macrocytair bloedbeeld zonder anemie met een vitamine B12- en een foliumzuurtekort. Chronisch ethanolgebruik in het verleden is mogelijk de oorzaak van de verhoogde waarde van gamma-glutamyltransferase (GGT). Het electrocardiogram en lichamelijk onderzoek vertoonden geen afwijkingen. Haar lichaamstemperatuur was 36,3 °C, hartfrequentie 77 per minuut, bloed-

FIGUUR 1 RUMACK-MATTHEW-NOMOGRAM



Zwarte lijn: 150 mg/L behandellijn.

Grijze lijn: 75 mg/L behandellijn.

De rode punten geven de paracetamolspiegels van de patiënt in de tijd weer.

druk 122/79 mmHg en perifere zuurstofsaturatie 99%. De patiënt vertelde ruim 1,5 jaar geen ethanol te hebben gebruikt.

Een tweede PCM-spiegel is 10 uur na inname van PCM bepaald inclusief labparameters (tabel 1); deze was 36,9 mg/L, nog steeds boven de behandelgrens (figuur 1). Op basis van de PCM-spiegels werd een verlengde halfwaardetijd van 4,3 uur berekend. Bij een halfwaardetijd van meer dan 4 uur is het risico op hepatotoxiciteit sterk verhoogd [5]. Hierop werd besloten nogmaals, 17 uur na inname, de PCM-spiegel te bepalen en intraveneuze NAC-therapie in ieder geval tot 24 uur na aanvang voort te zetten. Laboratoriumonderzoek toonde aan dat de leverfunctie stabiel was (tabel 1). De PCM-spiegel was 17 uur na inname snel gedaald naar 5 mg/L. Deze waarde lag onder de behandelgrens van 10 mg/L (figuur 1). De $t_{1/2}$ was verder afgenomen naar slechts 2,4 uur. De volgende ochtend waren er geen afwijkingen bij lichamelijk onderzoek en werd de patiënt na consultatie van de psychiater in klinisch stabiele toestand ontslagen uit het ziekenhuis.

BESCHOUWING

De toxicologische casus was de aanleiding voor het onderzoeken van de interactie tussen PCM en ethanol. In dit manuscript wordt voornamelijk ingegaan op de hierboven genoemde interactie en het onderliggende mechanisme. In de beschouwing wordt niet tot in detail ingegaan op de toxicokinetiek van PCM, vanwege niet dusdanig hoge spiegels bij deze patiënt.

De interactie tussen PCM en ethanol is complex aangezien acute of chronische consumptie van ethanol kan leiden tot tegengestelde effecten op mogelijke hepatotoxiciteit ten gevolge van een overdosis PCM.

In deze beschouwing wordt allereerst de literatuur besproken omtrent het effect van acute consumptie van ethanol op PCM-geïnduceerde hepatotoxiciteit en het potentiële mechanisme achter deze interactie in zowel dier als mens. Deze bovenstaande punten worden achtereenvolgens ook besproken voor het effect van chronisch ethanolgebruik op PCM-geïnduceerde hepatotoxiciteit. Ten slotte wordt er een terugkoppeling gemaakt naar de casus en aan de hand van de besproken literatuur een

mogelijke verklaring gegeven voor de in eerste instantie vertraagde, maar daarna versnelde klaring van PCM bij deze patiënt.

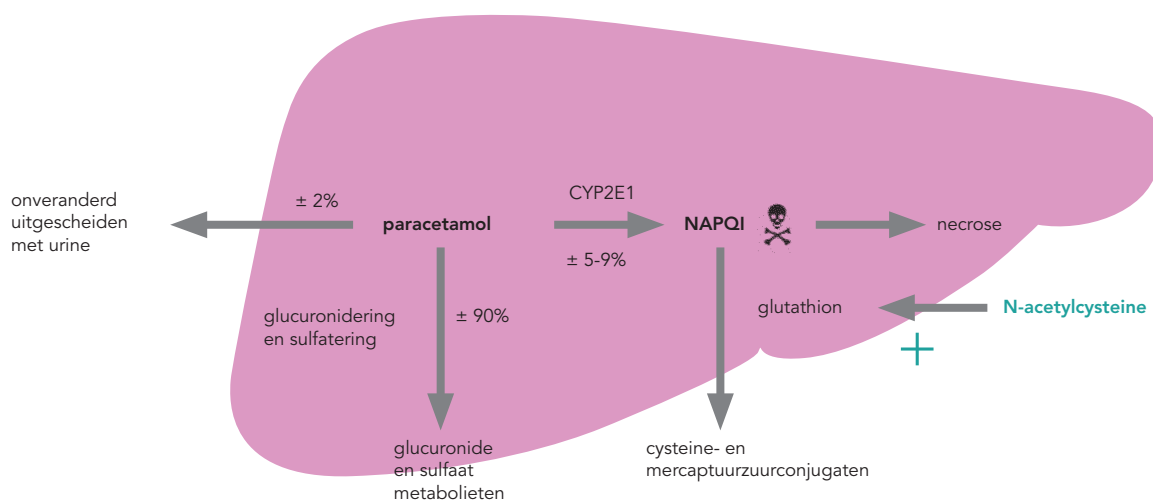
INTERACTIE PARACETAMOL EN ACUUT ETHANOLGEBRUIK

Uit onderzoek in muizen is gebleken dat bij gelijktijdige toediening van een toxische dosis PCM en ethanol, ethanol volledige bescherming biedt tegen PCM-geïnduceerde hepatotoxiciteit. In de studie bleek toediening van een toxische dosis PCM (250 mg/kg) te leiden tot een 10- tot 40-voudige toename in de plasmatransaminasewaarden aspartaat-aminotransferase (ASAT) en alanine-aminotransferase (ALAT) in muizen. Gelijktijdige toediening van deze toxische dosis PCM met ethanol (1 of 3 g/kg) veroorzaakte geen significante toename in bovengenoemde leverwaarden. Tevens werd de urinaire excretie van de verschillende metabolieten gemeten, waarbij na gelijktijdige toediening van PCM en ethanol significant minder cysteïne- en mercapturaatconjugaten wer-

den gemeten [10]. Deze waarnemingen werden ondersteund door een andere studie met muizen, waarin een dosis ethanol (43,5 mmol/kg) werd toegediend 30 minuten voor toediening van een dosis PCM (3,64 mmol/kg = 550 mg/kg), de muizen ook volledige bescherming bood tegen PCM-geïnduceerde hepatotoxiciteit. Bescherming vond echter alleen plaats zolang ethanol nog in het lichaam aanwezig was. Het beschermend effect nam af naarmate de tijd tussen de toediening van de twee middelen toenam. Ook in deze studie werd ALAT bepaald (24 uur na PCM toediening) als marker voor leverschade [11]. In muizen zou dit beschermende effect niet langer optreden bij een doseringsinterval van 6 uur tussen de twee middelen. PCM-geïnduceerde hepatotoxiciteit neemt zelfs sterk toe wanneer PCM 16 tot 18 uur na de inname van ethanol wordt toegediend [12-14]. Niet alleen is het tijdstip van inname, maar ook de tijdsduur van inname van ethanol van belang.

In een studie met ratten werd het effect van continue infusie van ethanol gedurende 9 uur op PCM-geïndu-

FIGUUR 2 METABOLISME VAN PARACETAMOL IN DE LEVER VAN JONG GEZONDE VOLWASSENEN NA THERAPEUTISCHE DOSERINGEN MET PARACETAMOL



CYP2E1: cytochrom P450 2E1, NAPQI: N-acetyl-p-benzoquinone imine.

ceerde hepatotoxiciteit onderzocht. De toxische PCM dosis (600 mg/kg) werd een uur na aanvang van de infusie met ethanol toegediend. Bij de ratten die continu ethanol kregen toegediend werd na 12, 18 en 24 uur significant minder ALAT in het plasma gemeten. Er werd na 24 uur geen significant verschil waargenomen in de mate van levernecrose (op basis van histologisch onderzoek) in vergelijking met de controlegroep [15].

Er bestaan drie hypothesen over het mechanisme dat mogelijk verantwoordelijk is voor de beschermende werking van een acute dosis ethanol op PCM-geïnduceerde hepatotoxiciteit. Dit beschermende effect is het meest waarschijnlijk toe te schrijven aan een indirect mechanisme, waarbij ethanol een depletie van vrij nicotinamide-adenine-dinucleotide-fosfaat (NADPH) in het cytosol veroorzaakt [16]. Ethanol leidt tot een verminderd transport van NADPH vanuit de mitochondriën naar het cytosol. CYP450-enzymen hebben dit cytosolische NADPH nodig om metabolieten te kunnen oxideren. Door depletie van NADPH kan PCM niet door CYP450-enzymen worden omgezet in NAPQI [15]. Daarnaast is er de hypothese dat ethanol zorgt voor inhibitie van het metabolisme door CYP2E1, omdat ethanol ook door dit enzym wordt gemetaboliseerd. De derde gaat ervan uit dat oxidatie van ethanol tot acetaldehyde en van acetaldehyde tot azijnzuur, gekatalyseerd door respectievelijk alcohol dehydrogenase en aldehyde dehydrogenase, leidt tot de productie van NADH en tot een toename van de vrije concentraties van NADH/NAD⁺ in de hepatocyten. NADH zorgt voor een afname van NAPQI. Deze drie hypothesen werden in ratten onderzocht, waarbij voor de laatste twee hypothesen slechts minimaal bewijs werd gevonden [15].

Hoewel er meer onderzoek is gedaan in dieren dan in mensen, lijkt bij mensen een acute dosis ethanol ook beschermend te werken tegen PCM-geïnduceerde hepatotoxiciteit wanneer PCM en ethanol gelijktijdig worden ingenomen [11]. In een studie werd gebruikgemaakt van menselijke levermicrosomen, geïncubeerd met radioactief gelabeld 14C-PCM (0,1 tot 3,5 mM) en ethanol (4,8 en 48 mM) of zoutoplossing (controle). De oxidatie (via CYP-enzymen tot NAPQI) van PCM is gemeten aan de hand van de hoeveelheid covalent gebonden 14C aan microsomale eiwitten. In aanwezigheid van ethanol (48 mM) werd 25-50% minder vorming van reactieve metabolieten (NAPQI) waargenomen. De verwachting is

dat het bovenstaande effect bij mensen met name is toe te schrijven aan indirecte inhibitie van het CYP2E1-enzym, via uitputting van cytosolisch NADPH [11].

INTERACTIE PARACETAMOL EN CHRONISCH ETHANOLGEBRUIK

Uit onderzoek met muizen is gebleken dat chronisch ethanolgebruik (> 3 weken) de hepatotoxiciteit (uitgedrukt in significante toename in ASAT) van PCM (doseringsen tussen 250-1200 mg/kg) verhoogt [17]. Ook een recentere studie met muizen toonde aan dat een toxische dosis PCM (200, 400 en 600 mg/kg) meer hepatotoxiciteit (histologisch onderzoek; bepaling CYP2E1, GSH) veroorzaakt bij muizen die gedurende 10 dagen ethanol kregen toegediend, ten opzichte van controlemuizen die water kregen. Het belangrijkste mechanisme achter de interactie tussen PCM en chronisch ethanolgebruik lijkt in dieren voornamelijk de inductie van het CYP2E1-enzym [12,17]. Daarnaast moet opgemerkt worden dat mogelijk ook een ander mechanisme ten grondslag ligt aan de verhoogde hepatotoxiciteit (gemeten in de vorm van verhoogde mortaliteit in muizen, leververgroting, levercongestie) in muizen die chronisch ethanol kregen. Het mechanisme hierachter lijkt verhoogde gevoeligheid van de hepatocyten voor schade door veranderingen in het celmembraan als gevolg van chronisch ethanolgebruik [18].

Ook voor het effect van chronisch ethanolgebruik op de hepatotoxiciteit van PCM geldt dat er meer onderzoek is gedaan bij dieren dan bij mensen. Er zijn een aantal beschreven casussen van leverschade veroorzaakt door een PCM overdosis bij chronisch ethanolgebruik. Markers voor leverschade in deze casuïstiek waren voornamelijk verhoging van de leverparameters (ALAT, ASAT, protrombinetijd [PT]); maar ook fibrose, necrose en ontsteking van de lever op basis van afgenomen biopsen [19]. Een grotere studie naar het effect van ethanol op de hepatotoxiciteit van PCM toonde aan dat chronisch ethanolgebruik ook in mensen de hepatotoxiciteit (uitgedrukt in significante toename ALAT, ASAT, PT, bilirubine) van een overdosis PCM lijkt te vergroten [20]. Het risico op hepatotoxiciteit door PCM zou het grootst zijn bij recentelijk abstinente alcoholisten, omdat er dan sprake is van CYP2E1-inductie zonder dat dit enzym wordt geïnhibeerd door ethanol [12]. Hoewel de mogelijkheid bestaat dat chronisch ethanolgebruik het risico

TABEL 1 BELANGRIJKSTE UITKOMSTEN VAN HET LABORATORIUMONDERZOEK EN DE BIJBEHORENDE REFERENTIEWAARDEN, AFKOMSTIG VAN HET NVKC [9]

bepaling [eenheid]	labparameters 4,5 uur na PCM-inname	labparameters 10 uur na PCM-inname	referentiewaarden
creatinine [$\mu\text{mol/L}$]	54	52	45-80
nierfunctie CKD-EPI [mL/minuut]	> 90	> 90	> 60
MCV [fL]	107	-	80-100
Hb [mmol/L]	8,2	-	7,5-10
ALAT [U/L]	21	20	< 34
ASAT [U/L]	30	29	< 31
AF [$\mu\text{mol/L}$]	67	56	< 98
bilirubine [$\mu\text{mol/L}$]	< 17	< 17	< 20
protrombinetijd [seconden]	10,3	-	11-14
GGT [U/L]	41	36	< 38
LD [U/L]	186	189	

Naar aanleiding van het macrocytaire bloedbeeld werden vitamine B12 en foliumzuur bepaald:

vitamine B12 [pmol/L]	39	39	150-700
foliumzuur [nmol/L]	< 5,0	< 5,0	5-23

NVKC: Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde, PCM: paracetamol, CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*, MCV: *mean corpuscular volume*, gemiddelde grootte van de rode bloedcellen, fL: femtoliter, Hb: hemoglobine, ALAT: alanine-aminotransferase, ASAT: aspartaat-aminotransferase, AF: alkalisch fosfatase, GGT: gamma-glutamyltransferase, LD: lactaat dehydrogenase.

op PCM hepatotoxiciteit in mensen vergroot, is bewijs hiervoor voornamelijk gevonden in dieren en geëxtrapoleerd naar mensen. Bovengenoemde onderzoeken in mensen bevatten vaak vele limitaties, omdat het meestal retrospectieve studies zijn die uitgaan van betrouwbare informatie vanuit de patiënt, betreffende de dosis en de tijdsduur van inname van zowel ethanol als PCM. Daarnaast zouden de ingenomen hoge doseringen PCM, zoals in de beschreven casussen met alcoholisten, ook in gezonde personen ernstige leverschade aanrichten [12]. Ook worden alcoholisten met een PCM-intoxicatie vaak later in het ziekenhuis opgenomen [12]. Een latere aanvang van behandeling is van grote invloed op de prognose, ongeacht de ethanolinname [16]. Tevens zijn alco-

holisten eerder geneigd tot het nemen van overdoseringen, wat in combinatie met mogelijke leverschade door hun chronische ethanolgebruik tot bias kan leiden [21]. In dieren ligt CYP2E1-inductie ten grondslag aan de interactie tussen chronisch ethanolgebruik en PCM hepatotoxiciteit [22]. In mensen veroorzaakt chronische ethanolinname echter slechts een bescheiden (ongeveer tweevoudig) en kortdurende (5-10 dagen) inductie van CYP2E1 [12]. Belangrijker lijkt de invloed van chronisch ethanolgebruik op de GSH-voorraad. Door chronisch ethanolgebruik neemt de GSH-voorraad met 50% af ten opzichte van gezonde vrijwilligers. Of deze verlaging in GSH volledig aan chronisch ethanolgebruik is toe te schrijven blijft de vraag, aangezien ook ondervoeding,

wat veel voorkomt bij chronisch ethanolgebruik, een rol kan spelen bij de afname van GSH [23-25].

Opgemerkt moet worden, dat de data uit de hierboven besproken dierexperimenten (ratten en muizen) met zorg geïnterpreteerd en geëxtrapoleerd moeten worden naar mensen. Ratten metaboliseren PCM bijna op dezelfde manier als mensen en muizen. Ratten onder vinden echter ten opzichte van muizen in het algemeen beperktere hepatotoxische schade veroorzaakt door PCM-intoxicatie, vanwege hun relatief resistente gevoeligheid [26].

In dit artikel beschreven we een mevrouw met een verstoorde PCM-klaring bij een geschiedenis van chronische ethanolgebruik. Vanwege het complexe mechanisme achter de interactie tussen ethanol en PCM kunnen we over de verstoorde (eerst vertraagde, daarna versnelde) klaring alleen hypothetiseren. Hierbij moet tevens in acht worden genomen dat de halfwaardetijden zijn berekend op basis van twee metingen, waardoor de halfwaardetijd in werkelijkheid mogelijk minder verlengd was. Waarschijnlijk betrof het hier een acute dosis ethanol bij PCM-inname, waarbij het metabolisme van PCM door CYP2E1 (gedeeltelijk) geremd werd door de ethanol. Dit resulteerde in een verlengde halfwaardetijd van PCM. Na een overdosis PCM raken de glucuronidering en sulfatering verzadigd, waardoor een groter gedeelte van de PCM via CYP450 wordt gemetaboliseerd. Wanneer deze route wordt geïnhibeerd, kan dit mogelijk de

verlengde halfwaardetijd (gedeeltelijk) verklaren. Na ongeveer 12 uur is het mogelijk dat alle ethanol geklaard was, waardoor niet langer inhibitie van het PCM-metabolisme plaatsvond en waardoor het metabolisme van PCM weer versneld op gang kwam. Dit kan echter niet met zekerheid gezegd worden, omdat er geen ethanolspiegel meer is bepaald.

CONCLUSIE

De interactie tussen PCM en ethanol is complex; acuut en chronisch ethanolgebruik hebben tegengestelde effecten. Een acute dosis ethanol lijkt zowel in dieren als mensen beschermend te werken tegen PCM-geïnduceerde hepatotoxiciteit via directe inhibitie van het metabolisme door CYP2E1. In ratten lijkt dit effect daarbij ook te zijn toe te schrijven aan een afname van NADPH in het cytosol, wat indirect het metabolisme door CYP2E1 remt. Het effect van chronisch ethanolgebruik is ingewikkelder. In dieren lijkt chronisch ethanolgebruik het risico op PCM-geïnduceerde hepatotoxiciteit te vergroten door inductie van CYP2E1. Hoewel er aanwijzingen zijn dat ook in mensen chronisch ethanolgebruik het risico op PCM hepatotoxiciteit vergroot, niet zozeer via CYP2E1 inductie maar mogelijk via het verstoren van de GSH-synthese, is meer bewijs nodig om deze hypothese te ondersteunen. ■

Zie voor literatuurreferenties: NPFO.nl.