



‘LANGDURIG GEBRUIK VAN
PARACETAMOL KAN EVENGOED
DE MAAG BESCHADIGEN EN ZOU
NAUWELIJKS BETER WERKEN DAN
EEN PLACEBO’



Gabriël Devriendt heeft vanaf 1976 ruim twintig jaar voor diverse medische specialismen gewerkt waarvan de laatste tien jaar als universitair productspecialist in de oncologie. In deze jaren heeft hij zich vergaand ontwikkeld op het terrein van de farmacologie en biochemie.

Het probleem met de octopus paracetamol

In mei 2014 stond op de cover van het wetenschappelijk tijdschrift 'The New Scientist' een artikel met de titel: 'The Dark Side of Paracetamol'. Eigenaardig te horen dat er problemen zijn met de meest, zonder voorschrift, verkochte pijnstiller. Voor een relatief groot aantal mensen is paracetamol zelfs een dagelijks gebruikt 'geneesmiddel'. Blijkbaar zijn maar weinig mensen op de hoogte van de mogelijke problemen van paracetamol.^[1]

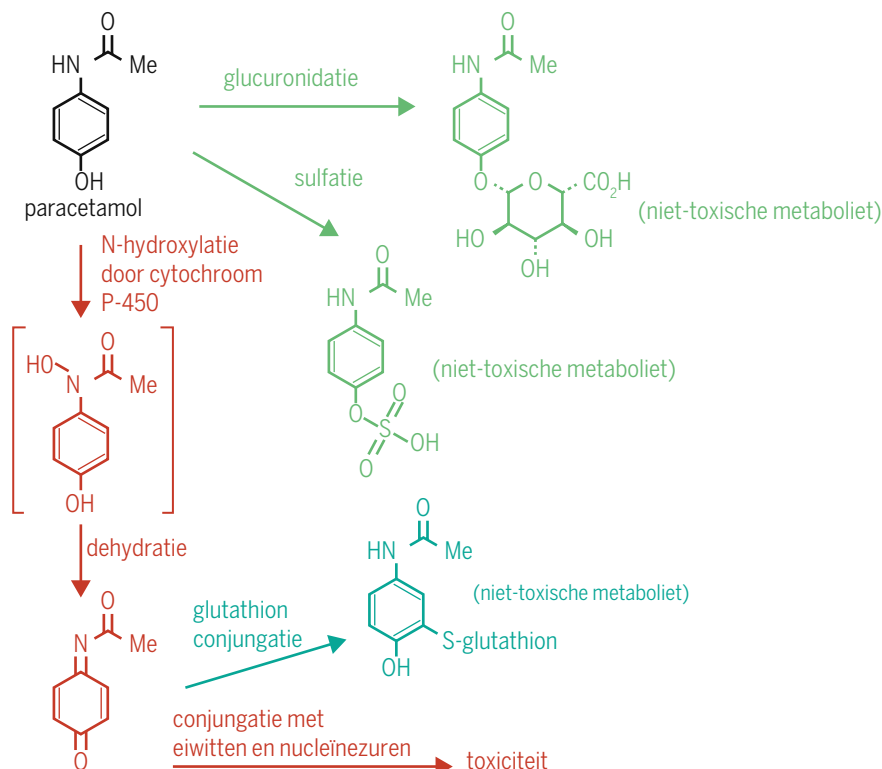
>

'Is paracetamol een mysterieuze drug?'

‘Op spoeddiensten is de acute leverontsteking door hoge dosering van paracetamol gekend’

FIGUUR 1: Paracetamol en haar fase 2 bio-transformatieprocessen

BRON: CHEM RES TOXICOL. 1997 APR;10(4):470-6



Cijfers:

35 procent van de zwangere vrouwen heeft minstens éénmaal paracetamol genomen gedurende hun zwangerschap in de VS.^[16] Paracetamolgebruik geeft 30 procent meer kans op autisme doordat dit de neurologische ontwikkeling en de ontwikkeling van het immuunsysteem kan verstoren.^[17]

Maternaal gebruik van paracetamol in de 18e en 32e week van de zwangerschap was geassocieerd met hyperactiviteitproblemen bij het kind op latere leeftijd. Bij langdurig gebruik van paracetamol werd eveneens afvlakking van emotie vastgesteld.^[17]

In Cuba, waar paracetamol alleen op voorschrift verkocht kan worden en daardoor weinig gekocht wordt, is de incidentie van autisme 298 keer lager dan in de VS, waar paracetamol courant wordt gebruikt.^[18]

Over welke problemen gaat het hier? Paracetamol, ook bekend als ‘acetaminophen’ (of onder de merknamen zoals *Tylenol*, *Dafalgan*, *Panadol*), wordt algemeen gebruikt als eerstekeusbehandeling van elke vorm van pijn en koorts. Paracetamol wordt namelijk als veilig bestempeld, doordat het niet de bijwerking van verhoogde kans op maagbloeding heeft, zoals bijvoorbeeld de pijnstillers ibuprofen^[2] en aspirine^[3]. Bij zwangerschap worden deze laatste ook vermeden, wegens hun mogelijk verhoogd risico op hartafwijkingen^[4], waardoor paracetamol de voorkeur krijgt. In het artikel van de *New Scientist* wordt gesteld dat langdurig gebruik van paracetamol evengoed de maag kan beschadigen en dat het nauwelijks beter werkt dan een placebo. Dit is niet wat men zou verwachten van een product dat vrij verkrijgbaar is en als veilig wordt beschouwd. In 2011 publiceerde Michael Doherty van het Nottingham City Hospital (UK) een studie waarbij hij patiënten met osteoartritis behandelde met ofwel paracetamol, ofwel ibuprofen. Hij stelde van beide middelen vast dat het gehalte aan hemoglobine heel snel verminderde en dat de rode bloedcellen kleiner werden. Bovendien bleek de pijnbestrijding bij ibuprofen beter dan bij de paracetamolgroep: tien punten^[5, 6, 7, 8]. (10 punten reductie op pijnschaal versus 13 punten op pijnschaal bij ibuprofen). Niet betrokken onderzoekers opperden dat ‘op basis van dit onderzoek toch niet kan worden besloten om geen parace-

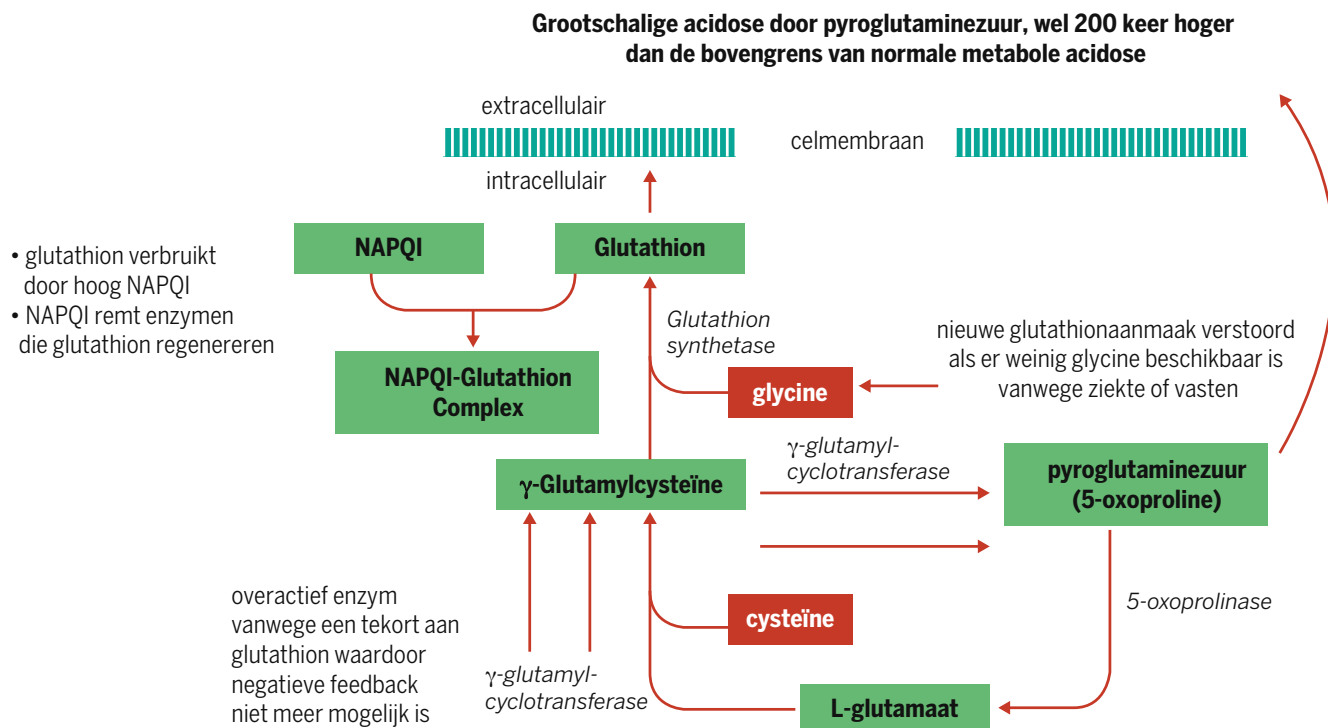
tamol meer voor te schrijven’ en dat ‘er meer bewijs en ook onderzoek onder andere populaties nodig is’. Conclusie: we zijn terug bij af.

Is paracetamol een mysterieuze drug? Probleem is dat het exacte werkingsmechanisme van paracetamol niet volledig gekend is. Het vermindert de pijn weliswaar via remming van het cyclo-oxygenase (COX)-enzym, net zoals de NSAID’s (*non steroidale anti-inflammatoire drugs*), maar dit in mindere mate. Dat wil zeggen dat het minder op de inflammatie inwerkt dan de NSAID’s zoals aspirine en ibuprofen. Een hypothese voor het werkingsmechanisme van paracetamol is dat het op het serotonerge systeem inwerkt. Bij ratten werd aangetoond dat bij paracetamoltoediening de informatieoverdracht tussen enerzijds de zenuwcellen, die pijn ervaren, en anderzijds het brein wordt verstoord.

De relatie tussen paracetamol/acetaminophen en leverbeschadiging is bekend. Een éénmalige overdosis heeft afsterven van levercellen tot gevolg.^[9] Op spoeddiensten is de acute leverontsteking door hoge dosering van paracetamol gekend. Acetylcysteïne wordt dan als antidotum toegediend via het infuus. Indien men de 4 g/dag regelmatig overschrijdt, komt men op gevaarlijk terrein. Door het standaard gebruik wordt er echter snel overgedoseerd. Dit

FIGUUR 2: *Glutathionmetabolisme na blootstelling aan de hoge doseringen paracetamol*

BRON: AM J KIDNEY DIS. 2005 JUL;46(1):143-6. HUMPHREYS BD



probleem wordt onvoldoende erkend: in de VS is ‘paracetamol poisoning’ goed voor 80.000 spoedopnames/jaar.^[10] Paracetamol is tot op heden één van de meest gebruikte drugs om zelfvergiftiging en zelfdoding tot stand te brengen, met zowel een hoge morbiditeit als mortaliteit.

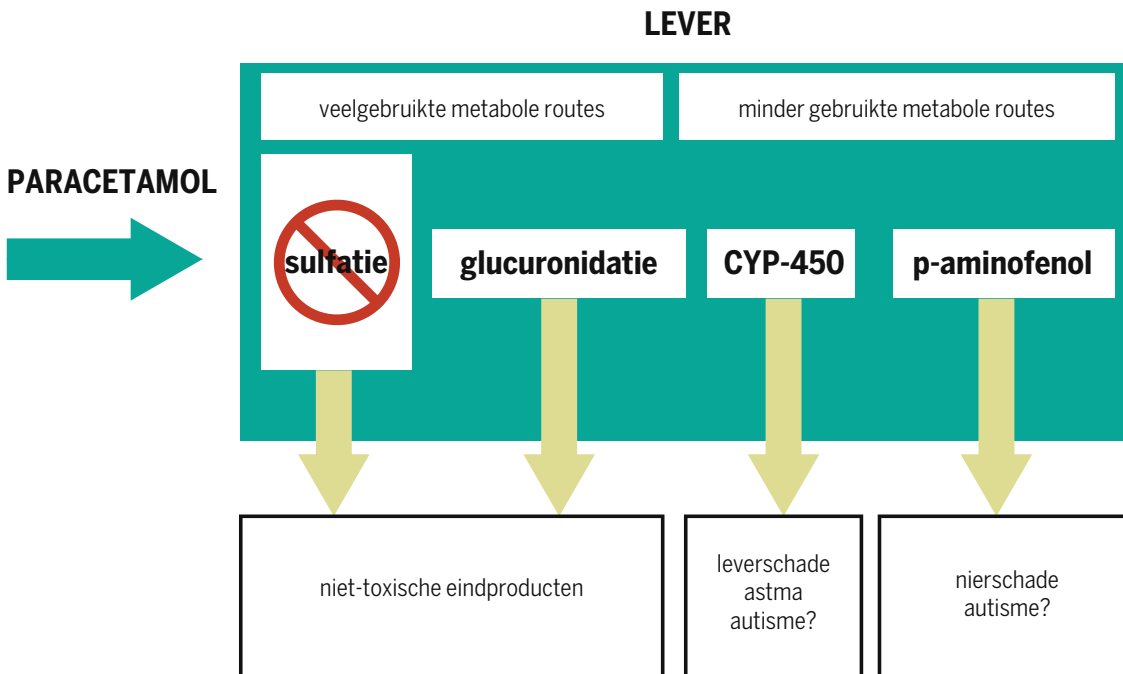
Deze problemen zijn te verklaren door bijvoorbeeld bio-transformatie en toxiciteit van paracetamol. Synthetische moleculen moeten na hun werking in het lichaam afgebroken worden (*metabolisatie*) om uitgescheiden te kunnen worden. Het grootste deel van paracetamol wordt via systemen als glucuronidatie en sulfatie omgezet tot een niet-toxische metaboliet. Een klein gedeelte wordt omgezet tot een toxische metaboliet (*NAPQI of N-acetyl-p-benzoquinone imine*). Deze wordt daarna normaliter geneutraliseerd via een volgend systeem, namelijk glutathionconjugatie. Deze normale sulfaat- en glucuronideafbraakroutes kunnen echter verzadigd raken, bijvoorbeeld bij chronische inname van andere medicatie die eveneens via deze twee pathways worden geneutraliseerd (*ranitidine = maagzuurremmer, warfarine = bloedverdunner*), of bij overdosis aan paracetamol. Dan accumuleert de toxische metaboliet en moet alle beschikbare glutathion hiervoor worden opgebruikt. Zo kan regelmatig gebruik van paracetamol een langzame opstapeling van toxische metabolieten veroorzaken, net zoals intoxicatie voorkomt bij langdurig alcoholgebruik. Uit onderstaand figuur

wordt duidelijk dat een fractie van het NAPQI eveneens met proteïnen en de nucleïnezuren van lever en niercellen conjugeert en cytotoxische en genotoxische effecten veroorzaakt.

Van het chronisch gebruik van paracetamol bij kinderen (*bijvoorbeeld Perdolan*) blijken er weinig studies te bestaan. Bestaande studies concentreren zich bovendien slechts op een enkele inname van paracetamol, namelijk oraal.^[10] Een belangrijk aspect wordt nergens belicht: de uitscheidingsweg van paracetamol blijkt bij kinderen niet te verlopen zoals bij volwassenen met vooral glucuronidatie en daarnaast sulfatie. Bij kinderen gebeurt de detoxificatie van paracetamol voornamelijk via sulfatie, en kan vergaande gevolgen hebben voor de ontwikkeling van hersens, waarin zwavel een belangrijke rol speelt.

Misschien nog het belangrijkste onderbelichte feit hierbij is, dat bij het ondermaats werken van de metabolisatie pathways glucuronidatie, sulfatie en glutathionconjugatie geleidelijk het toxische NAPQI aangemaakt wordt en de 5-oxoprolinurie stijgt. Indien dit aanhoudt heeft het lever- en niertoxiciteit, en zelfs nierfalen tot gevolg. Een algemeen verhoogde productie van lactaten via metabole acidosis is vaak een voorbode van nierfalen. Eén van de potentieel ondergediagnoseerde oorzaken van nierfalen is metabole acidosis door excessieve 5-oxoprolinu- >

Kinderen met een afwijking in het autistisch spectrum hebben een verlaagd vermogen voor sulfatie, hetgeen leidt tot een toename in minder gebruikte metabole routes



FIGUUR 3: Vereenvoudigd model voor de metabole afbraak van paracetamol bij kinderen
BRON: ENVIRONMENTAL HEALTH 2013,12:41 BAUER EN KRIEBEL

rie, veroorzaakt door continu acetaminophengebruik. Opstapeling van gamma-glutamyl cysteïne, een voorloper van 5-oxoprolin 5-oxoprolin zuur, is bij gebrek aan glutathion namelijk één van de problemen die hieruit ontstaat.^[12,13]

Paracetamol, zwangerschap en autisme worden met regelmaat samen genoemd

Een studie in Med. Hypotheses (jan. 2010) stelde een verhoogde incidentie vast van autisme bij kinderen waarvan hun moeders acetaminophen (Dafalgan) hadden gebruikt gedurende hun zwangerschap. Is dit een hypothese of is dit gebaseerd op feitelijk materiaal? Er blijkt een duidelijk verhoogd risico voor autisme bij kinderen uit moeders die paracetamol gebruikt hebben gedurende de zwangerschap, evenals bij kinderen die paracetamol kregen tegen koorts door infectie of geprovoceerd door vaccinatie. Dat de blokkade van koorts door bepaalde antipyretica interfereert met de normale immunologische ontwikkeling in de hersenen, en dat dit op zijn beurt de neurologische ontwikkeling kan verstoren bij een significant aantal kinderen, is een hypothese die blijkbaar meer en meer gewicht krijgt. Ook wordt steeds duidelijker dat een dergelijke verstoring gebeurt via beschadiging van een bepaald uitscheidingsysteem, met name de sulfatie detoxificatie. Sulfatie

is een specifieke maar essentiële fase van detoxificatie voor vele synthetische moleculen. Uitputting van de voorradige sulfatiestoffen (= zwavelhoudende stoffen) leidt uiteindelijk ook tot uitputting van de glutathionvoorraad, omdat glutathion zwavel bevat. Glutathion is echter onder meer ook nodig voor vele metabole processen, die bij uitputting van glutathion ook in het gedrang komen.

Wat vaak wordt vergeten is dat de meeste natuurlijke stoffen voor meerdere functies gebruikt worden in het lichaam. Sulfatie is, zoals vernoemd, de voornaamste detoxificatie pathway bij kinderen voor paracetamol en heel wat andere ‘geneesmiddelen’ en omgevingscontaminanten. Zwavel (sulfaat) is echter zowel pre- als postnataal ook cruciaal voor de vorming van hersenweefsel.^[14, 15, 16] Bij tekorten van zwavel leidt dit tot foute neurale connecties en latere dysfunctie.^[14,15] Karakteristiek voor autisme is het verlies van Purkinje cellen in de hersenen. Dit is consistent met hersen-glutathion-depletie.^[14, 15, 16]

Paracetamol en andere COX-inhibitors staan in relatie tot seksuele ontwikkeling

De neurale basis van seksueel gedrag is meer en meer een onderwerp van interesse.^[19] Amateau en McCarthy rapporteerden dat prostaglandine-E2 (PGE2) noodzakelijk is voor de ontwikkeling voor het typisch mannelijk

seksueel gedrag. Mannelijke ratten, die gedurende de foetale en neonatale periode werden blootgesteld aan cyclooxygenase (=COX)-inhibitoren, en waarbij dus de inflammatoire PGE2-synthese werd geblokkeerd, vertoonden op volwassen leeftijd beschadigd copulatiegedrag. Vrouwelijke ratten die geïnjecteerd werden met PGE2 vertoonden mannelijk copulatiegedrag. COX-inhibitoren blijken het seksueel gedrag te beïnvloeden door het blokkeren van testosteron. Van testosteron weten we dat het via verschillende manieren de hersens in ontwikkeling vermannelijkt. Eén van de targets van testosteron is de preopticaire area (POA). Deze zone is sterk gerelateerd met de hypothalamus en brengt de seksueel dimorfe structuren (*mannelijke of vrouwelijke kernen*) tot expressie die verantwoordelijk zijn voor het seksueel gedrag, zowel bij dieren als bij mensen. Verstoring van het POA geeft duidelijke beïnvloeding van het seksueel gedrag. Amateau en McCarthy hebben in hun onderzoek aangetoond dat COX-remmers en vele andere ‘geneesmiddelen’ morfologische veranderingen kunnen geven in de POA, het softwareprogramma van ons seksueel gedrag.^[20]

Uit een grootschalige Canadese reviewstudie is gebleken dat paracetamolgebruik het risico van astma bij zowel kinderen als volwassenen vergroot.

De kans dat kinderen in hun eerste levensjaar astma ontwikkelen is 47 procent hoger bij moeders met paracetamolgebruik gedurende hun zwangerschap. Storingen in het bronchiaal epitheliaal weefsel, gestoorde macrofagen en mestcellen zouden aan de basis liggen van dit probleem. Paracetamol zou het niveau van glutathion verminderen en ook de Th2 allergische pathway stimuleren.^[21,22]

Ook paracetamolen (*ontstaan van*) leukemie worden in één adem genoemd. Bij chronisch gebrek aan glutathion, de belangrijkste antioxidant in het menselijk lichaam, kan de toxische paracetamol-metaboliet NAPQ1 niet voldoende uitgescheiden worden. NAPQ1 kan echter mitochondriale dna-mutaties veroorzaken en zo aan de basis liggen van het ontstaan van kanker. Een andere belangrijke taak van glutathion is dat het tevens een inductor is van het P53-gen. Dit gen heeft als functie dna-reparatie in de cel. De belangrijkste tumoren die hieruit kunnen ontstaan zijn bloedkankers zoals leukemie.^[23]

Paracetamol zou cognitieve beschadiging bij oudere patiënten geven door beschadiging van de sulfatie pathway.⁽²⁴⁾ Synthetische stoffen kunnen bij medisch gebruik acuut levensreddend zijn en hun belang staat niet ter discussie. De realiteit is hierbij evenwel dat elke

‘Het grootste deel van paracetamol wordt via systemen als glucuronidatie en sulfatie omgezet tot een niet toxische metaboliet’



Zwavel

synthetische stof de facto niet biocompatibel is, of anders gezegd: eigenlijk niet in het lichaam thuishoort. Hun andere aard verklaart meteen ook de vele bijwerkingen van synthetische stoffen, wat ook geldt voor geneesmiddelen. Ze zijn altijd in mindere of meerdere mate toxisch, aangezien ze altijd gedetoxificeerd moeten worden, en dit via specifieke metabolisatie pathways die voor elke synthetische stof welbepaald en eigen zijn. De vele mogelijke verstoringen, die kunnen optreden bij een probleem in één of meerdere van deze diverse uitscheidings pathways, verklaren dan ook de veelheid aan specifieke mogelijke bijwerkingen, net zoals de vele armen van een octopus. Af en toe is er een onderzoeker die de moed heeft om te stellen ‘not so safe as we thought’, zoals in BMJ 2015^[25].

Wat niet algemeen bekend is, is dat de meeste storingen van metabolisatie pathways bij paracetamolgebruik verhinderd kunnen worden of terug rechtgezet worden via nutritionele interventie, zoals supplementeren met cysteïne, MSM en glutathion. Deze welbepaalde stoffen maken het mogelijk dat de specifieke detoxpathways voor paracetamol werkzaam kunnen blijven.^[26] Zowel in de preventie als ter herstel zou in het algemeen ook het medisch gebruik van synthetische stoffen steeds vergezeld kunnen worden door extra ondersteuning met >

de daarvoor specifiek nodige natuurlijke stoffen voor hun metabolisatie pathway. Dit geldt zeker bij chronisch gebruik en acuut gebruik in hoge dosis.

Bestaat er alternatieve pijnbestrijding? Bij gebrek aan opleiding grijpt de arts naar de klassieke pijnstillers als paracetamol en NSAID's, maar er bestaan alternatieven die door EBM (*Evidence Based Medicine*) worden ondersteund, zoals MSM, Kurkuma en Boswellia.

MSM is een organische zwavelverbinding die bestaat uit zwavel en methylgroepen. Het wordt van nature in plant, dier en mens overvloedig aangetroffen. Als voedingssupplement is MSM vooral gekend als pijnstiller en ondersteunend middel bij aandoeningen van het bewegingsapparaat zoals osteoarthritis (*artrose*), (*reumatoïde*) arthritis, spierkramp, spierpijn en bij sport.^[27,28,29] Dosering voor volwassenen is doorgaans 1 à 4 gram/dag.

• **MSM als zwavel donor:**

Zwavel is een belangrijk structureel bestanddeel van bindweefsel zoals kraakbeen en huid en zorgt dat dit soepel en sterk blijft (*door disulfide-bruggen*). Deze zwavelbruggen staan ook in voor het samenhouden van cellen in diverse weefsels. Zwavel is ook belangrijk voor gezonde slijmvliezen, sterk haar en gezonde nagels. Verder is zwavel onder meer ook van belang voor de energiestofwisseling (*als onderdeel van co-enzym A*), (*lever*)detoxificatie, vorming van zwavelhoudende aminozuren, antioxidanten (*glutathion*), hormonen en enzymen.

• **MSM als methyl donor:**

MSM is als methyl donor van belang voor methyleringsprocessen in het lichaam. Talloze processen in het lichaam, waaronder de energieproductie en synthese van hormonen, is afhankelijk van de overdracht van methylgroepen. Dat MSM-inname in een aantal gevallen een daling van de homocysteïne-spiegel kan geven, bevestigt het vermoeden dat MSM kan fungeren als methyl donor in de homocysteïne-stofwisseling. De rol van een abnormaal verhoogd homocysteïne-gehalte is al aangetoond bij verschillende chronische ontstekingsziekten (*osteoporose, aderverkalking, alzheimer*) en als voorspellende factor van bepaalde acute aandoeningen (*cardiaal infarct*).

Kurkuma is als kruid reeds eeuwenlang onder meer gekend als een specerij die vaak wordt gebruikt in de Indiase en Aziatische keuken. De belangrijkste inhoudsstof is curcumine, een stof met krachtige anti-inflammatoire en opmerkelijke pijnbestrijdende eigenschappen. Kurkuma blijkt zelfs efficiënter te zijn dan veel andere pijnstillers bij het verlichten van arthritis, gewrichtspijn, stijfheid, spierspasmen en andere chronische aandoeningen. Dosering voor volwassenen is doorgaans 800 tot 1500 mg/dag.

Boswellia is een boom die bekend staat als bron voor wierook. Het is een opmerkelijke plant, die steeds beken-

der wordt omwille van zijn anti-inflammatoire eigenschappen. Zijn unieke zuren (*boswelliazuur*) blokkeren de overproductie van de cytokinetische activiteit in beschadigde weefsels en verbeteren tegelijk de bloedtoevoer naar de gewrichten. Boswellia blijkt met succes inflammatoire klachten, waaronder pijn, te kunnen verminderen in aandoeningen zoals Crohn, reumatoïde arthritis, osteoarthritis, zwerende colitis en in diverse andere pijnlijke pathologieën. Vele studies hebben aangetoond dat Boswellia even effectief is in de bedoelde symptoombestrijding als NSAID's, die de meest voorgeschreven geneesmiddelen zijn voor medische aandoeningen die met ontsteking en chronische pijn te maken hebben^[30,31].

Als besluit kan duidelijk gesteld worden dat praktisch alle problemen die zich voordoen bij inname van synthetische stoffen te wijten zijn aan detoxificatieproblemen. Specifieke detoxificatiesystemen zoals sulfatie, methylering, glutathionconjugatie en glucuronidatie kunnen overbelast en verstoord raken, doordat ze overmatig gedeeld moeten worden voor de eliminatie van een te veel of chronisch gebruik van vele 'genees'middelen en/of zware metalen die terug uit het lichaam moeten geraken. Met het gebruik van acetaminophen overbelast men zowel de sulfatie, glucuronidatie als de glutathionpathway. De belasting en verstoring door acetaminophen is dan ook meer dan de spreekwoordelijke druppel die de emmer doet overlopen, namelijk een halve emmer ineens.

BRONVERMELDING

1. New Scientist 31 mei 2014 en Ann Rheum Dis. 2016 Mar;75(3):552-9.
4. www.drug.com: Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs during the third trimester of pregnancy should be avoided due to effects on the fetal cardiovascular system (closure of the ductus arteriosus). In addition, high doses have been associated with increased perinatal mortality, intrauterine growth retardation, and teratogenic effects.
- 5) Annals of the Rheumatic Disease vol 70, p. 1534.
10. Toxicity:epidemiology, prevention and costs tot he health-care system QJM volume 95, number 9.
13. Am J Kidney Dis. 2005 Jul;46(1):143-6. Humphreys BD. Acetaminophen-induced anion gap metabolic acidosis and 5-oxoprolinuria (pyroglutamic aciduria) acquired in hospital.(13) Paracetamol in pregnancy linked to increased autism, ADHD risk international Journal of Epidemiology 2016.
16. Association of acetaminophen use during pregnancy with behavioral problems in Childhood. Jama Pediatr Oct 2016(17) Lee SS et al. Role of CYP2E1 in the hepatotoxicity of paracetamol J Biol Chem 1996;27(20):12063-7.
20. Fetal exposure to prescription drugs and adult sexual orientation. (LEE ELLIS & JILL HELMBERG / Personality and Individual Differences v.38, i.1, 1 jan. 2005.
22. Prenatal paracetamol exposure and risk of asthma and elevated immunoglobulin E in childhood. Cl. Exp Allergy 2005;5(1):18-25.

De volledige bronvermelding van dit artikel vind u op www.orthofyto.com bij het betreffende artikel.