

Een uitgave van NPN Media  
nr. 3 | jaargang 2 | november 2007

#### DISCLAIMER

Medische kennis is continu aan veranderingen onderhevig. Iedere dag komt er weer nieuwe informatie beschikbaar met betrekking tot behandelingen, procedures, etc. Redactie en medewerkers trachten informatie zoveel mogelijk correct weer te geven. De lezer wordt aangeraden om informatie te toetsen aan meeste recente wetgeving en behandelingen.

Deze uitgave is mede mogelijk gemaakt en wordt aangeboden door Zambon Nederland b.v.

#### AUTEUR

Dr. A.W. Boots | Afd. Farmacologie en Toxicologie  
Universiteit Maastricht | Universiteitssingel 50  
6211 ER Maastricht | a.boots@farmaco.unimaas.nl

#### REDACTIERAAD

Prof. dr. M. Drent, longarts | Afd. longziekten azM  
Hoofd ild care team | Maastricht  
m.drent@lung.azm.nl

#### UITGEVER

NPN Media | Postbus 5648 | 4801 EA Breda  
T 076 572 10 40 | F 076 572 10 45  
info@nnpmedia.nl

#### DOELGROEP

Longartsen  
Longartsen i.o.  
Stadsapothekers

Redactie en uitgever zijn niet aansprakelijk voor de inhoud van de onder auteursnaam opgenomen artikelen of van de advertenties.

#### INTERNET

[www.nnpmedia.nl/ResultsToday](http://www.nnpmedia.nl/ResultsToday)

#### DRUK

NPN Drukkers B.V.

© 2007 NPN Media

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag openbaar worden gemaakt door middel van druk, microfilm of op welke wijze ook, zonder schriftelijke toestemming van de uitgever.

## Sarcoïdose: een rol voor antioxidant therapie?

### Sarcoïdose

Sarcoïdose is een multisysteem aandoening, oftewel een ziekte die elk orgaan van het menselijk lichaam kan aantasten en waarvan bovendien de klinische kenmerken bijzonder verschillend kunnen zijn. In 90% van alle sarcoïdose patiënten zijn de longen bij het ziekteproces betrokken.<sup>(1-3)</sup> Indien de longen aangetast zijn betreft dat in de meerderheid van de gevallen een diffuse parenchymateuze longaandoening. Sarcoïdose wordt dan ook wel een interstitiële longaandoening (ILD) genoemd. Aangezien de exacte oorzaak van sarcoïdose nog altijd onbekend is, is het moeilijk een adequate definitie van dit ziektebeeld te geven. In het algemeen kan de ziekte het best beschreven worden als een systemische, granulomateuze en door antigenen gedreven ziekte met een onbekende oorzaak.<sup>(3-5)</sup> ■

### Epidemiologie en klinische kenmerken

Sarcoïdose is een ziektebeeld dat al meer dan honderd jaar bekend is. De dermatoloog Hutchinson heeft het voor het eerst beschreven in 1869 en zijn rapport werd gevolgd door een vergelijkbare bevinding van de dermatologen Besnier en Boeck een paar jaar later in 1888.<sup>(2)</sup> De ziekte komt wereldwijd

voor en treft mensen van elk geslacht, leeftijd of ras. De incidentie van de ziekte varieert echter wel tussen diverse gebieden van de wereld. Zo is de incidentie in Scandinavische landen hoger vergeleken met die van meer zuidelijk gelegen landen.<sup>(1)</sup> In Nederland en Duitsland is de incidentie geschat op ongeveer 20-25 per 100.000 inwoners.<sup>(1)</sup> De belangrijkste klinische kenmerken van sarcoïdose zijn onder meer extreme vermoeidheid en diverse respiratoire symptomen, zoals kortademigheid, hoesten en pijn op de borst. Daarnaast kunnen patiënten ook symptomen die gerelateerd zijn aan extrathoracale manifestatie van de ziekte vertonen. Sarcoïdose is een goedaardige aandoening met een gunstige prognose. Bij een deel van de patiënten verloopt de ziekte zonder dat ze daar symptomen van ondervinden. De aandoening is in die gevallen bij toeval ontdekt na het maken van een thoraxfoto om andere redenen. Bijna 30% vertoont een spontane remissie.<sup>(1)</sup> Een chronisch verloop van de ziekte, wat uiteindelijk kan resulteren in een significante afname van de longfuncties, treedt op bij 10 tot 30% van alle sarcoïdose patiënten. Bij een deel kan de ziekte zo progressief verlopen dat er uiteindelijk irreversibele longfibrose ontstaat.<sup>(6)</sup> ■

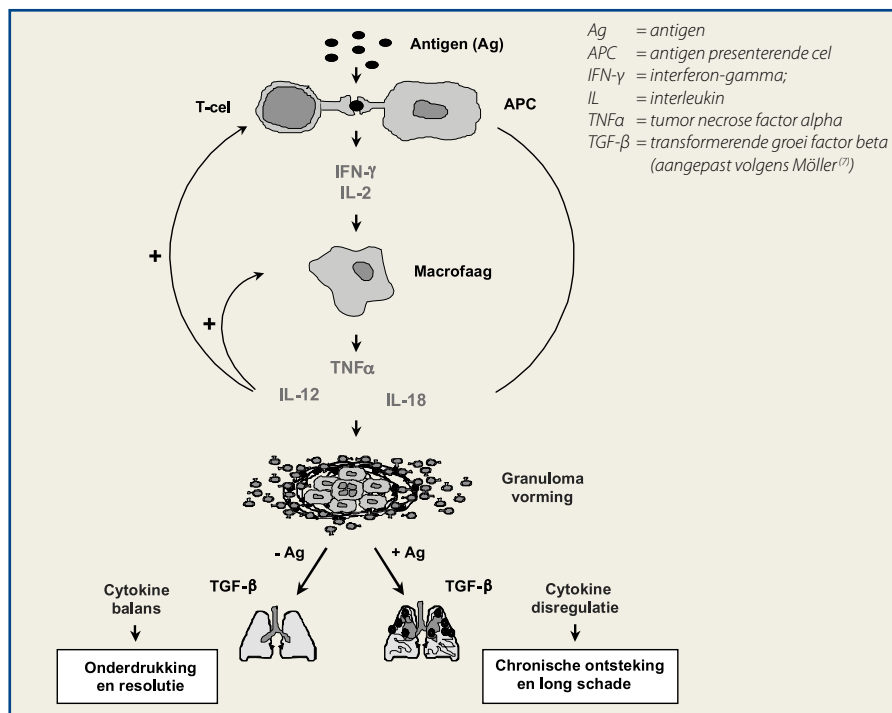
## Afkortingen

- APC - antigeen presenterende cel
- DLCO - diffuse longcapaciteit voor koolstofmonoxide
- FEV<sub>1</sub> - geforceerde expiratoire volume in 1 seconde
- IFN - interferon
- ILD - interstitiële longaandoeningen
- IL - interleukine
- NAC - N-acetylcysteïne
- NF-κB - nucleaire factor kappa B
- RZS - reactieve zuurstof species
- TNF - tumor necrose factor
- TGF - transformerende groeifactor
- VC - vitale capaciteit

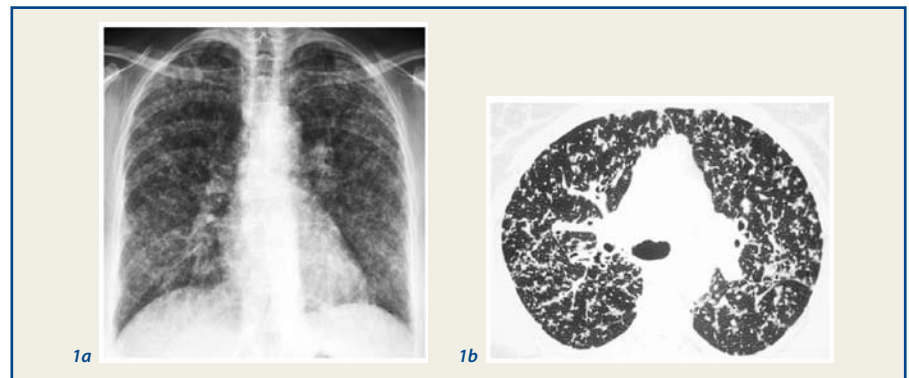
## Granuloom vorming

Het belangrijkste kenmerk van sarcoïdose is de vorming van zogeheten granulomen, oftewel kleine ophopingen van mononucleaire ontstekingscellen. In figuur 1 zijn diffuse afwijkingen zichtbaar van een sarcoïdose patiënt bij presentatie. De vorming van deze granulomen wordt gekarakteriseerd door een bijzonder gevoelige immuunreactie op een onbekend lichaamseigen of -vreemd antigeen en is schematisch weergegeven in Figuur 2.<sup>(6)</sup> Deze immuunreactie houdt de infiltratie van CD4+ lymfocyten (ook wel T-cellen) in, gevolgd door de herkenning, insluiting en presentatie van het onbekende antigeen door antigeen presenterende cellen (APC).<sup>(7)</sup>

Figuur 2. Schematische weergave van de vorming van granulomen in sarcoïdose.



Figuur 1. Diffuus interstitieel beeld zichtbaar op de röntgen foto van de thorax (1a) en micronodulaire afwijkingen op de hoge resolutie CT (HRCT)-scan (1b) van een sarcoïdose patiënt bij presentatie.



De hierop volgende binding van de APC met de T-cel leidt tot een gecoördineerde vrijlating van chemokines (met name interferon(IFN-γ) en cytokines (met name interleukine(IL-2)). Deze stoffen activeren vervolgens macrofagen die op hun beurt weer zorgen voor de vrijlating van meer chemo- en cytokines, met name IFN-γ, IL-12 en -18 en TNF-α. Deze chemo- en cytokines zullen vervolgens weer meer ontstekingscellen aantrekken (lymfocyten, macrofagen en fibroblasten), die weer zullen leiden tot extra productie van chemo- en cytokines enzovoorts. Op deze manier zal er een amplificatie cascade ontstaan die een

granulomateuze respons tot gevolg heeft, waarin vooral een grote rol is weggelegd voor TNF-α, IFN-γ en IL-12 en -18.<sup>(8-10)</sup> Recente studies suggereren dan ook dat chronische over-expressie van TNF-α en IFN-γ kan leiden tot aanhoudende inflammatie en daaruit ontstane weefschade bij sarcoïdose.<sup>(11,12)</sup> Bovendien lijkt het erop dat de individuele capaciteit van een patiënt om TNF-α te kunnen produceren gerelateerd is aan de progressie van de ziekte.<sup>(13)</sup> Als het antigeen verwijderd of vernietigd wordt, dan zullen immuno-onderdrukkende cytokines, zoals transformerende groeifactor (TGF-β), worden vrijgegeven. Zij zijn in staat om de optredende inflammatoire reactie te remmen, waardoor de daaropvolgende granuloom vorming eveneens zal afnemen. Als de antigeen stimulatie echter aanwezig blijft, dan zal er een chronisch ziektebeeld ontstaan.<sup>(5,10,14)</sup> In een klein aantal patiënten kan deze aanhoudende inflammatie uiteindelijk zelfs leiden tot de vorming van fibrotisch weefsel, als gevolg van een cytokine disregulatie (overexpressie van pro-fibrotische cytokines, zoals TNF-α en TGF-β).<sup>(10)</sup> ■

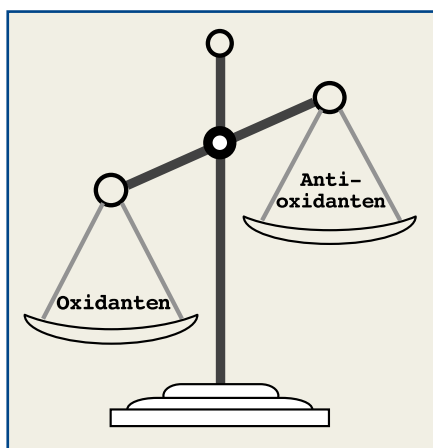
## Etiologie

Het huidige denkbeeld rondom de etiologie van sarcoïdose is dat een bijzonder gevoelige immuunreactie

betrokken is bij de pathogenese van dit ziektebeeld. Hoogstwaarschijnlijk is deze immunoreactie het gevolg van een omgeving- of werkgerelateerde blootstelling aan diverse soorten triggers, zoals virussen, mycobacteria, organische stoffen (bijvoorbeeld katoenstof en pollen van een dennenboom) en niet-organische stoffen (bijvoorbeeld metalen, isolatiemateriaal en talk).<sup>(15,16)</sup> Daarnaast spelen vermoedelijk ook genetische factoren en een excessieve productie van reactieve zuurstof species (RZS) een belangrijke rol in de ontwikkeling van sarcoïdose.<sup>(3,4)</sup>

RZS worden door alle levensvormen die zuurstof nodig hebben gevormd als mediator van vitale processen (bijvoorbeeld neurotransmissie of ontsteking) of als bijproduct dat geen speciale rol heeft in het proces zelf. RZS kunnen schade berokkenen aan macromoleculen zoals vetten, eiwitten, DNA en RNA.<sup>(17)</sup> Gelukkig beschikt het menselijk lichaam over een uitgebreid verdedigingsmechanisme tegen RZS-geïnduceerde schade.<sup>(18)</sup> Dit verdedigingsmechanisme bestaat uit zogenaamde antioxidanten, ofwel moleculen die RZS en andere vrije radicalen kunnen neutraliseren.<sup>(19)</sup> Teneinde maximale bescherming te kunnen bieden werken oxidanten samen in een uitgebreid en nauwkeurig afgesteld netwerk.<sup>(20,21)</sup> In

Figuur 3. Oxidatieve stress.

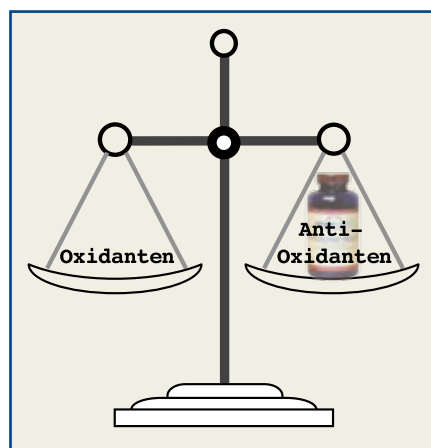


sommige situaties echter treedt een te grote RZS productie of een afname van geschikte antioxidanten op, waardoor dit antioxidant netwerk kan falen. Een dergelijke situatie, officieel gedefinieerd als een disbalans tussen de productie van en de bescherming tegen RZS, wordt ook wel oxidatieve stress genoemd (Figuur 3).<sup>(22)</sup> Oxidatieve stress kan leiden tot verhoogde oxidatieve schade en kan veroorzaakt worden door een overproductie van RZS of door een afname van het lichaamseigen antioxidant verdedigingsnetwerk.<sup>(20,23)</sup>

Diverse eerdere studies hebben de aanwezigheid van oxidatieve stress aangetoond in zowel het ontstaan als het verloop van sarcoïdose. Bewijs voor deze associaties zijn onder meer de lagere plasma antioxidantwaardes (Boots et al, submitted), de verhoogde activiteit van nuclear factor (NF)κB (transcriptiefactor)<sup>(24)</sup> en verhoogde waardes van diverse biomarkers van oxidatieve schade zoals uitgedaemde ethaan<sup>(25)</sup> en 8-isoprostaan<sup>(26,27)</sup> en geoxideerde eiwitten<sup>(28,29)</sup> in de bronchoalveolaire vloeistof van sarcoïdose patiënten.

Logischerwijs zou het versterken van het antioxidant verdedigingsmechanisme, middels toediening van exogene antioxidanten, kunnen leiden tot het terugdringen van de aanwezige hoeveelheid

Figuur 4. Mogelijk effect van antioxidant therapie op oxidatieve stress.



RZS en optredende oxidatieve stress, maar hopelijk ook van de bijbehorende symptomen van sarcoïdose (Figuur 4). Dergelijke antioxidant therapie zou vooral interessant zijn omdat de huidige behandeling van deze ziekte met bijvoorbeeld glucocorticoiden vaak niet volledig effectief blijkt te zijn.<sup>(24)</sup> Daarnaast is het een feit dat RZS in staat zijn om inflammatie te initiëren en te mediëren.<sup>(30,31)</sup> Deze interactie tussen RZS en de inflammatie speelt vermoedelijk een belangrijke rol in de etiologie van sarcoïdose en leidt tot aanhoudende oxidatieve stress, inflammatie en granuloomvorming. Vandaar dat antioxidant therapie ook een remmend effect zou kunnen hebben op de inflammatie en zelfs op de granuloomvorming bij sarcoïdose. ■

Figuur 5: Voedingsproducten verrijkt met antioxidanten zijn bijzonder populair, getuige ook deze reclame in de metro in New York.



### Antioxidant therapie

Antioxidanten hebben de afgelopen jaren veel aandacht gekregen vanwege hun gezondheidsbevorderende effecten.<sup>(32,33)</sup> Meerdere (epidemiologische) studies hebben aangetoond dat antioxidanten een beschermende werking kunnen hebben ►

tegen bijvoorbeeld hart- en vaatziekten, veroudering, osteoporose en zelfs bepaalde vormen van kanker.<sup>(34,35)</sup> Dergelijke gezondheidsclaims hebben er dan ook toe bijgedragen dat het gebruik van antioxidant-supplementen en voedingsproducten verrijkt met antioxidanten de afgelopen tijd aanzienlijk is toegenomen (Figuur 5). Tevens zijn er meerdere wetenschappelijke studies uitgevoerd om verder bewijs te vinden voor deze gezondheidsbevorderende effecten. Veel van deze studies zijn echter uitgevoerd in gezonde vrijwilligers, mensen met slechts lage niveaus van ontsteking en oxidatieve stress en een intact antioxidant netwerk. Het is dan ook niet verbazingwekkend dat veel van deze studies teleurstellende resultaten behaalden.<sup>(36,37)</sup> Immers, additionele suppletie met extra antioxidanten bij mensen die niet leiden aan oxidatieve stress (of ontsteking) is net zo nuttig als het voorschrijven van bloeddrukverlagende medicijnen bij iemand met een normale bloeddruk! Vandaar dat aanzienlijk betere resultaten te verwachten zijn wanneer de gezondheidsbevorderende effecten van antioxidanten onderzocht zullen worden in mensen die lijden aan een aandoening die geassocieerd is met verhoogde oxidatieve stress en ontsteking, zoals sarcoidose.

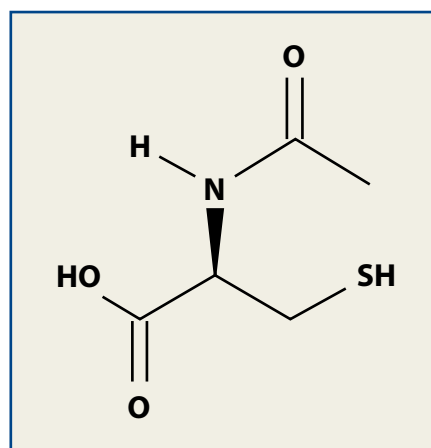
Een andere belangrijke reden waarom het waarschijnlijk is dat antioxidanttherapie succesvol zal zijn bij sarcoidose is het feit dat het een multisysteem aandoening is die zich door het hele lichaam kan manifesteren en daarbij diverse cascades kan beïnvloeden. Bij een dergelijk ziektebeeld kan namelijk verwacht worden dat een multi-factoriële behandeling, die de diverse aspecten weet te beïnvloeden, meer effect zal hebben dan alleen het aanpakken van een enkel optredend proces. Het is daarom ook niet verwonderlijk dat de huidige behandeling van sarcoidose met

alleen ontstekingsremmende middelen, zoals bijvoorbeeld glucocorticoiden, niet volledig effectief blijkt te zijn.<sup>(24)</sup> Antioxidanten beschikken, naast anti-oxidatieve en ontstekingsremmende eigenschappen, bijvoorbeeld ook over immuun-suppressieve, anti-fibrotische, anti-coagulatieve en anti-proliferatieve capaciteiten.<sup>(38-40)</sup> Een interessant gegeven is dat al deze activiteiten ook geassocieerd zijn met de behandeling van sarcoidose, waardoor antioxidanttherapie een bijzonder geschikte kandidaat wordt voor de behandeling van de ziekte. ■

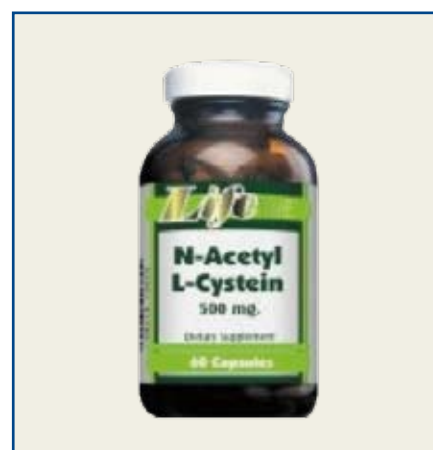
## Op zoek naar een geschikte kandidaat

Tot de dag van vandaag zijn er geen studies gepubliceerd die gekeken hebben naar het gezondheidsbevorderende effect van antioxidant-suppletie bij sarcoidose patiënten. Onlangs hebben we een korte pilot-studie uitgevoerd met het voedingsantioxidant quercetine waarin we hebben aangetoond dat een suppletie van 2 gram gedurende slechts één dag al leidt tot significant verlaagde markers van oxidatieve stress en ontsteking in niet behandelde sarcoidose patiënten (Boots et al, submitted). Helaas hebben we in deze studie geen onderzoek gedaan naar

Figuur 6. De structuur van N-acetylcysteïne (NAC)



Figuur 7. N-acetylcysteïne (NAC) is een bekend supplement.



het effect van de suppletie op klinische parameters van de ziekte, zoals extreme vermoeidheid en verminderde longfuncties. Bovendien heeft de suppletie in deze pilot-studie slechts één dag geduurd, terwijl bij een chronische ziekte zoals sarcoidose verwacht kan worden dat een substantiële verbetering in de gezondheidstoestand slechts bereikt kan worden indien antioxidant suppletie gedurende lange tijd toegediend zal worden. Daarom dient een langere en uitgebreidere quercetine suppletie studie te worden uitgevoerd bij sarcoidosepatiënten om (i) onze resultaten te bevestigen en (ii) onze data uit te breiden door het meten van het effect van deze suppletie op klinische parameters van het ziektebeeld. Aangezien bij sarcoidose, naast een verlaagde longfunctie, extreme vermoeidheid het belangrijkste symptoom is, is het belangrijk na te gaan of langdurige suppletie met quercetine zowel de longfunctie als de algemene lichamelijke toestand van sarcoidosepatiënten verbetert. Daarnaast zal de veiligheid van het lange termijn gebruik van een dergelijke hoge dosis quercetine onderzocht dienen te worden. Hier zijn namelijk tot op heden geen data beschikbaar over, waardoor aanvullend klinisch onderzoek nodig is alvorens quercetine gebruikt kan worden voor chronische antioxidant therapie.

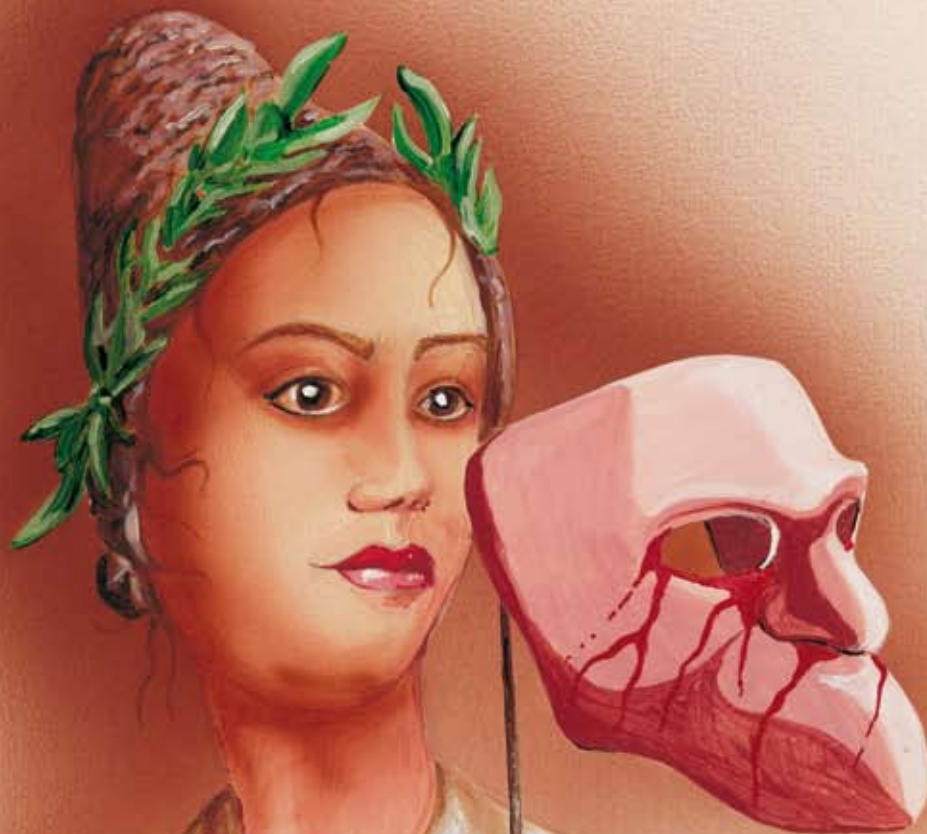
Een andere veelbelovende kandidaat ►

voor chronische antioxidanttherapie is N-acetylcysteïne (NAC) (Figuur 6). NAC is een precursor van glutathion, het meest voorkomende en één van de belangrijkste endogene antioxidanten. In tegenstelling tot quercetine is NAC wel al in meerdere lange termijn supplementie studies met longpatiënten gebruikt (Figuur 7) waarbij bovendien geen tekenen van toxiciteit of ernstige bijwerkingen werden gerapporteerd. Integendeel, meerdere studies hebben reeds aangetoond dat NAC gezondheidsbevorderende effecten heeft bij mensen die lijden aan interstitiële longziekten. Zo hebben een aantal studies laten zien dat een dagelijkse dosis van 1800 mg NAC (3 maal daags 600 mg) in staat is om de gedepleteerde glutathionlevels in de long weer te herstellen in zowel fibrotische alveolitis als longfibrose.<sup>(41-43)</sup> Daarnaast heeft Behr et al laten zien dat een supplementie met NAC (3 maal daags 600 mg, gecombineerd met een lage onderhoudsdosis prednisolon) gedurende 12 weken leidt tot een verbetering van de longfunctie bij patiënten die lijden aan longfibrose.<sup>(44)</sup>

Daarnaast heeft Demedts et al recent aangetoond dat een 24 maanden durende supplementie met NAC (3 maal daags 600 mg, toegevoegd aan de standaardtherapie met prednison en azathioprine) resulteerde in een significant langzamere afname van de VC (vitale capaciteit) en de DLCO (diffuse longcapaciteit voor koolstofmonoxide) en FEV<sub>1</sub> (geforceerde expiratoire volume in 1 seconde) bij patiënten die lijden aan idiopathische longfibrose.<sup>(45)</sup> Samengevat suggereren de resultaten van deze studies dat NAC gezondheidsbevorderende effecten kan uitoefenen in (long)ziekten die geassocieerd zijn met oxidatieve stress. Vandaar dat dit antioxidant een uitstekende kandidaat voor antioxidant supplementie bij sarcoïdosepatiënten zou kunnen zijn. ■

## Referenties

1. Thomeer M, Demedts M and Wuyts W. Epidemiology of sarcoidosis. *Eur Respir Mon* 2005;32:1-10
2. Sharma OP. Definition and history of sarcoidosis. *Eur Respir Mon* 2005; 1-13
3. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, Baughman R, Cordier JF, du Bois R, Eklund A, Kitaichi M, Lynch J, Rizzato G, Rose C, Selroos O, Semenzato G and Sharma OP. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/ World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous disorders. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999;16: 149-173
4. Newman LS, Rose CS and Maier LA. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 1997; 336: 1224-1234
5. Baughman RP, Lower EE and Du Bois RM. Sarcoidosis. *Lancet* 2003; 361:1111-1118
6. Semenzato G, Bortoli M, Brunetta E and Agostini G. Immunology and pathophysiology. *Eur Respir Mon* 2005; 10: 49-63
7. Moller DR. Cells and cytokines involved in the pathogenesis of sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999; 16: 24-31
8. James DG and Williams WJ. Immunology of sarcoidosis. *Am J Med* 1982; 72: 5-8
9. Baughman RP and Iannuzzi M. Tumour necrosis factor in sarcoidosis and its potential for targeted therapy. *Biodrugs* 2003; 17: 425-431
10. Moller DR. Treatment of sarcoidosis – from a basis science point of view. *J Intern Med* 2003; 253: 31-40
11. Baughman RP, Strohofer SA, Buchsbaum J and Lower EE. Release of tumor necrosis factor by alveolar macrophages of patients with sarcoidosis. *J Lab Clin Med* 1990; 115: 36-42
12. Agostini C, Zambello R, Sancetta R, Cerutti A, Milani A, Tassinari C, Facco M, Cipriani A, Trentin L and Sementazo G. Expression of tumor necrosis factor-receptor superfamily members by lung T lymphocytes in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1359-1367
13. Seitzer U, Swider C, Stuber F, Suchnicki K, Lange A, Richter E, Zabel P, Muller Quernheim J, Flad HD and Gerdes J. Tumor necrosis factor alpha promoter gene polymorphism in sarcoidosis. *Cytokine* 1997; 9: 787-790
14. Baughman RP, Judson MA, Teirstein AS, Moller DR and Lower EE. Thalidomide for chronic sarcoidosis. *Chest* 2002; 122: 227-232
15. Drent M, Bosmans PHH, van Suylen RJ, Lamers RJS, Bast A and Wouters EFM. Association of man-made mineral fibre exposure and sarcoidlike granulomas. *Respir Med* 2000; 94: 815-820
16. Newman LS. Aetiologies of sarcoidosis. *Eur Respir Mon* 2005; 10:23-48
17. Magder S. Reactive oxygen species: toxic molecules or spark of life? *Crit Care* 2006; 10: 208
18. Halliwell B. Antioxidant characterization. Methodology and mechanism. *Biochem Pharmacol* 1995; 49: 1341-1348
19. Sies H. Strategies of antioxidant defense. *Eur J Biochem* 1993; 215: 213-219
20. Chaudiere J and Ferrari-Iliou R. Intracellular antioxidants: from chemical to biochemical mechanisms. *Food Chem Toxicol* 1999; 37: 949-962
21. Vertuani S, Angusti A and Manfredini S. The antioxidants and pro-antioxidants network: an overview. *Curr Pharm Des* 2004; 10: 1677-1694
22. Bast A, Haenen GRMM and Doelman CJ. Oxidants and antioxidants: state of the art. *Am J Med* 1991; 91: 2S-13S
23. Halliwell B. The role of oxygen radicals in human disease, with particular reference to the vascular system. *Haemostasis* 1993; 23 Suppl 1: 118-126
24. Drent M, van den Berg R, Haenen GRMM, van den Berg H, Wouters EFM and Bast A. NF-kappaB activation in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2001; 18 :50-56
25. Kanoh S, Kobayashi H and Motoyoshi K. Exhaled ethane: an in vivo biomarker of lipid peroxidation in interstitial lung diseases. *Chest* 2005; 128: 2387-2392
26. Montuschi P, Ciabattini G, Paredi P, Pantelidis P, du Bois RM, Kharitonov SA and Barnes PJ. 8-Isoprostane as a biomarker of oxidative stress in interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1524-1527
27. Psathakis K, Papatheodorou G, Plataki M, Panagou P, Loukides S, Siafakas NM and Bouros D. 8-Isoprostane, a marker of oxidative stress, is increased in the expired breath condensate of patients with pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2004; 125: 1005-1011
28. Lenz AG, Costabel U and Maier KL. Oxidized BAL fluid proteins in patients with interstitial lung diseases. *Eur Respir J* 1996; 9: 307-312
29. Rottoli P, Magi B, Cianti R, Bargagli E, Vagaggini C, Nikiforakis N, Pallini V and Bini L. Carbonylated proteins in bronchoalveolar lavage of patients with sarcoidosis, pulmonary fibrosis associated with systemic sclerosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Proteomics* 2005; 5: 2612-2618
30. MacNee W. Oxidative stress and lung inflammation in airways disease. *Eur J Pharmacol* 2001; 429: 195-207
31. Rahman I. Oxidative stress, transcription factors and chromatin remodeling in lung inflammation. *Biochem Pharmacol* 2002; 64: 935-942
32. Diplock AT, Charleux JL, Crozier-Willi G, Kok FJ, Rice-Evans C, Roberfroid M, Stahl W and Vina-Ribes J. Functional food science and defense against reactive oxygen species. *Br J Nutr* 1998; 80 Suppl 1: S77-112
33. Halliwell B. Oxidative stress, nutrition and health. Experimental strategies for optimization of nutritional antioxidant intake in humans. *Free Radic Res* 1996; 25: 57-74
34. Block G, Patterson B and Subar A. Fruit, vegetables and cancer prevention: a review of the epidemiological evidence. *Nutr Cancer* 1992; 18: 1-29
35. Diplock AT. Antioxidants and disease prevention. *Mol Aspects Med* 1994; 15: 293-376
36. Rodrigo R, Guichard C and Charles R. Clinical pharmacology and therapeutic use of antioxidant vitamins. *Fundam Clin Pharmacol* 2007; 21: 111-127
37. Conquer JA, Maiani G, Azzini E, Raguzzini A and Holub BJ. Supplementation with quercetin markedly increases plasma quercetin concentration without effect on selected risk factors for heart disease in healthy subjects. *J Nutr* 1998; 128: 593-597
38. Read MA. Flavonoids: naturally occurring anti-inflammatory agents. *Am J Pathol* 1995; 147: 235-237
39. Cabrera C, Artacho R and Gimenez R. Beneficial effects of green tea – a review. *J Am Coll Nutr* 2006; 25: 79-99
40. Neri S, Signorelli SS, Torrisi B, Pulvirenti D, Mauceri B, Abate G, Ignaccolo L, Bordonaro F, Cilio D, Calvagno S and Leotta C. Effects of antioxidant supplementation on postprandial oxidative stress and endothelial dysfunction. *Clin Ther* 2005; 27: 1765-1773
41. Meyer A, Buhl R, Magnussen H. The effect of oral N-acetylcysteine on lung glutathione levels in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 1994;7:431-6.
42. Meyer A, Buhl R, Kampf S, Magnussen H. Intravenous N-acetylcysteine and lung glutathione of patients with pulmonary fibrosis and normals. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1055-60.
43. Behr J, Degenkolb B, Krombach F, Vogelmeier C. Intracellular glutathione and bronchoalveolar cells in fibrosing alveolitis: effects of N-acetylcysteine. *Eur Respir J* 2002;19:906-11.
44. Behr J, Maier K, Degenkolb B, Krombach F, Vogelmeier C. Antioxidative and clinical effects of high-dose N-acetylcysteine in fibrosing alveolitis: adjunctive therapy to maintenance immunosuppression. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1897-901.
45. Demedts M, Behr J, Buhl R, Costabel U, Dekhuijzen R, Jansen HM, MacNee W, Thomeer M, Wallaert B, Laurent F, Nicholson AG, Verbeke EK, Verschakelen J, Flower CD, Capron F, Petruzzelli S, de Vuyst P, van den Bosch JM, Rodriguez-Becerra E, Corvasce G, Lankhorst I, Sardina M, Montanari M. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005;353:2229-2242.



Elizera  
2006

# Fluimucil

Anti-oxidative  
power

## Fluimucil® Verkorte SPC

**Benaming:** Fluimucil® **Registratiehouder:** Zambon Nederland B.V., Basicweg 14B, 3821 BR Amersfoort **Samenstelling/Farmaceutische vorm:** Fluimucil bevat N-acetylcysteïne als werkzame stof; 200 mg: bruistabletten, capsules, sachets en pastilles; 600 mg: bruistabletten en FTABS (filmomhulde tabletten); 20 mg/ml: drank Junior; 40 mg/ml: drank Forte; 200 mg/ml: infusievloeistof conc. 400 mg/ml: inhalatievloeistof. **Farmacotherapeutische groep:** Acetylcysteïne is een mucolyticum en een precursor van glutathion **Indicaties:** Bij aandoeningen van de luchtwegen, waarbij een verlaging van de viscositeit van het bronchussecret wordt vereist om het ophoesten te vergemakkelijken, zoals bij bronchitis, emfyseem, mucoviscidose en bronchiëctasieën. **Dosering:** Volwassenen en kinderen vanaf 7 jaar: driemaal per dag 200 mg. Volwassenen kunnen ook eenmaal per dag een bruistablet of filmomhulde tablet van 600 mg innemen. Kinderen van 2 tot 7 jaar: tweemaal per dag 200 mg Zuigelingen tot 2 jaar: tweemaal per dag 100 mg. **Bijwerkingen:** Maagdarmklachten, zoals misselijkheid en braken. Bij een ulcus pepticum (actief of in de anamnese) kan acetylcysteïne een ongunstig effect op het maagslijmvlies hebben. Overgevoeligheidsreacties komen zelden voor. **Waarschuwingen:** Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ulcus pepticum, bij homozygote patiënten met fenylketonurie (de bruistablet bevat aspartaam). **Contra-indicaties:** Bekende overgevoeligheid voor acetylcysteïne; fenylketonurie bij kinderen en zwangere vrouwen. **RVG:** 09988 (bruistabletten 200 mg), 10701 (capsules 200 mg), 07289 (sachets 200 mg) 25408 (pastille 200 mg); 12151 (bruistabletten 600 mg), 29806 (FTABS); 25067=20870 Drank Junior 20 mg/ml en 29360 (Drank Forte 40 mg/ml); 10903 (infusievloeistof conc.); 06742 (inhalatievloeistof) **Afleverstatus:** U.A.D.; De infusie- en inhalatievloeistof U.R. **Datum:** September 2007 **Voor volledige productinformatie verwijzen wij naar de goedgekeurde samenvatting van de kenmerken van het product. Deze is op te vragen bij Zambon Nederland B.V. Tel.: 033 4504370**

 **Zambon**