

# Maagschade door acetylcysteïne?

S.B.W. Alberts <sup>a\*</sup> en E.N. van Roon <sup>bc</sup>

<sup>a</sup> Student farmacie, Rijksuniversiteit Groningen. Thans: Apotheek 't Hooge Zand, Hoogezand.

<sup>b</sup> Ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog, Afdeling Klinische Farmacie en Farmacologie, Medisch Centrum Leeuwarden.

<sup>c</sup> Afdeling Farmacotherapie en Farmaceutische Patiëntenzorg, Rijksuniversiteit Groningen.

\* Correspondentie: susannealberts@hotmail.com.

## KERNPUNTEN

- Acetylcysteïne is volgens de G-Standaard gecontraïndiceerd bij personen met een actief ulcus pepticum of met een ulcus pepticum in de anamnese.
- De bewijsvoering rondom deze contra-indicatie is zwak.
- Het advies aan WINap is om de contra-indicatie ulcus pepticum te schrappen bij acetylcysteïne.

## Inleiding

Acetylcysteïne is geregistreerd bij aandoeningen van de luchtwegen indien de viscositeit van het bronchussecreet moet worden verlaagd om het ophoesten te vergemakkelijken. Daarnaast is acetylcysteïne geregistreerd bij overdosering van paracetamol [1]. Bronchiaal slijm bestaat voor meer dan 95% uit water; de fysische eigenschappen van het slijm worden bepaald door glycoproteïnen. Deze glycoproteïnen binden aan elkaar door middel van disulfidebruggen, waardoor de viscositeit van het slijm toeneemt. Acetylcysteïne verbreekt deze disulfidebruggen, waardoor depolymerisatie plaatsvindt. Dit leidt tot een snelle verlaging van de viscositeit. Van acetylcysteïne is aangetoond dat het de taaiheid van het sputum vermindert, het ophoesten vergemakkelijkt en het sputumvolume verhoogt [2]. De effectiviteit van acetylcysteïne is in twijfel getrokken. Naar het oordeel van de Commissie Farmaceutische Hulp heeft acetylcysteïne geen gunstig effect op chronisch obstructief longlijden [3].

Mucus in de maag bestaat uit vier glycoproteïnesubunits, die zijn gekoppeld via disulfidebruggen [4]. Maagmucus dient ter bescherming van het maagslijmvlies (mucosa). Aantasting van de integriteit van maagmucus, die mogelijk wordt geacht door acetylcysteïne, zou kunnen leiden tot vermindering van zijn beschermende werking en dientengevolge tot maagschade. De G-Standaard geeft aan dat mucolytica gecontraïndiceerd zijn bij personen met een actief ulcus pepticum of met een ulcus pepticum in de anamnese [5]. Het statusrapport is gebaseerd op IB-teksten van Rhinatiol en Broomhexine PCH. Hierin wordt gewaarschuwd om terughoudend te zijn met de orale toediening

## ABSTRACT

### *Gastric damage by acetylcysteïne?*

Acetylcysteïne may induce gastric damage through the mucolytic effect on gastric mucus. Acetylcysteïne splits disulfide bonds that link glycoproteins in the mucus. This potential adverse effect is mentioned in the product leaflets of acetylcysteïne-containing presentations. We studied the evidence on this adverse effect through literature study and analysis of reported adverse events. Eight studies were retrieved, of which seven were conducted in rats. The only human study showed changes in integrity of the gastric mucosal layer, but no direct evidence for gastric damage. A reporting odds ratio based on reports from the World Health Organisation database showed no association between acetylcysteïne and gastric damage. No association between oral acetylcysteïne and gastric damage was found in studies or in a database with spontaneously reported adverse drug events.

*Alberts SBW, van Roon EN. Maagschade door acetylcysteïne? PW Wetenschappelijk Platform 2011;5:a1109.*

bij een actief ulcus pepticum of bij een ulcus pepticum in de anamnese. De in de G-Standaard genoemde contra-indicatie is de aanleiding om na te gaan wat de onderbouwing is voor de relatie tussen oraal acetylcysteïne en de integriteit van de maagmucus dan wel het optreden van maagschade.

## Methoden

Er is een literatuurstudie uitgevoerd in Medline en Embase, waarbij de volgende zoektermen zijn gehanteerd: acetylcysteïne AND gastric AND injury OR damage OR safety OR mucus; acetylcysteïne AND mucosal OR safety; acetylcysteïne AND mucus AND safety. Daarnaast is bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb en bij de WHO informatie opgevraagd over eventuele meldingen over acetylcysteïne en maagschade.

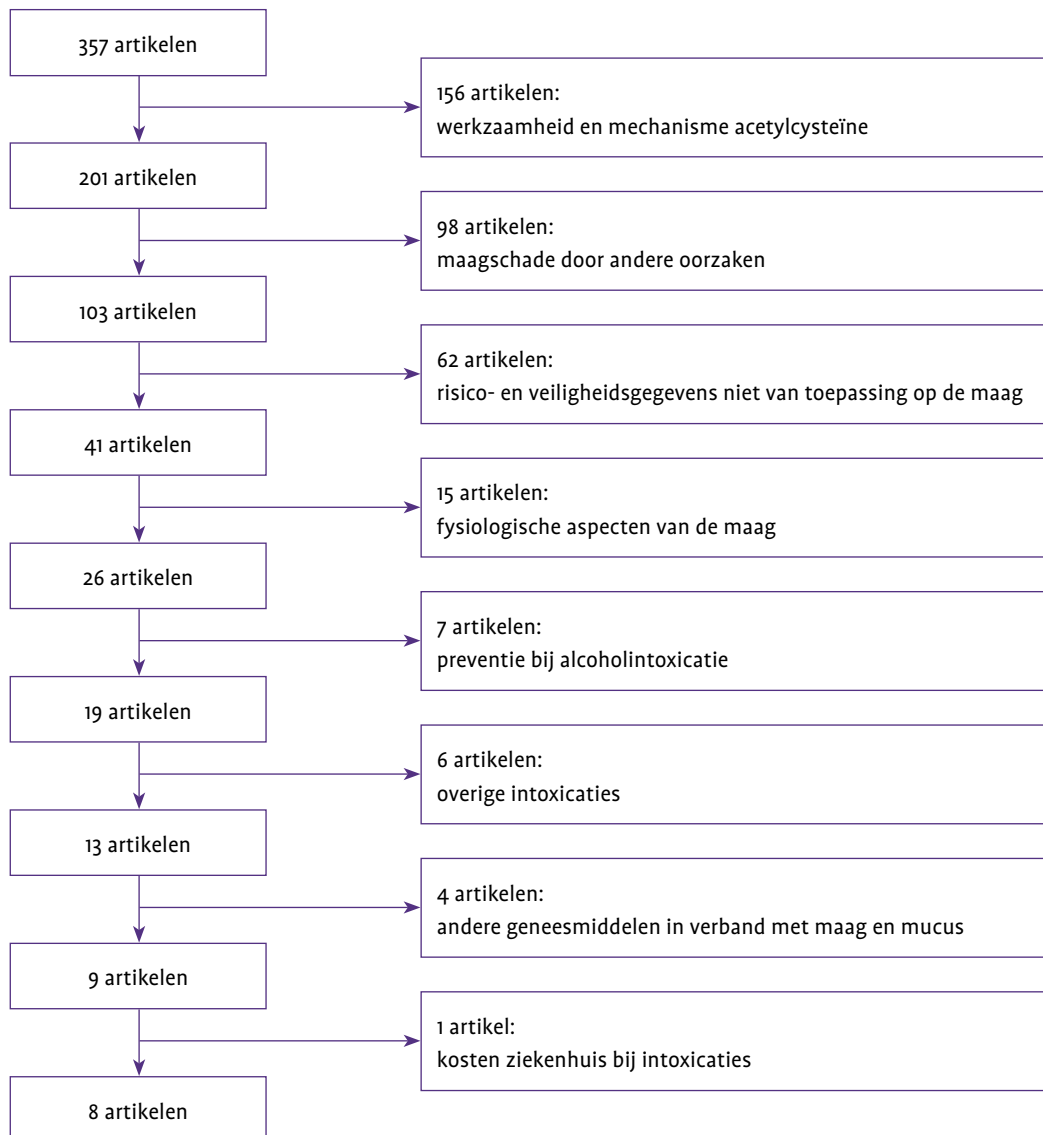
## Resultaten

Van de 356 gevonden artikelen bleken na selectie (figuur 1) 8 artikelen (tabel 1) relevant voor de vraagstelling. Van 4 artikelen was alleen een abstract beschikbaar. Van de 8 artikelen zijn 7 artikelen gebaseerd op dierexperimenteel onderzoek (rat) en is 1 artikel gebaseerd op humaan onderzoek.

## Onderzoekspopulatie rat

Diverse onderzoeken laten zien dat acetylcysteïne een verandering in maagmucus teweegbrengt. Volgens een aantal onderzoekers

**FIGUUR 1**  
**Exclusiecriteria voor de gevonden literatuur**



zou acetylcysteïne een beschermend effect hebben [7, 12, 13]. Andere onderzoekers spreken dit tegen en zeggen dat acetylcysteïne juist schade aan de maag toebrengt [10, 11]. De overige onderzoekers spreken wel van een verandering in maagmucus, maar laten zich er niet over uit of er sprake is van mogelijke maagschade [8, 9]. Een nadere omschrijving van de betrokken onderzoeken is opgenomen in tabel 1.

#### Onderzoekspopulatie mens

Sangaletti publiceerde het enige humane onderzoek. Het doel van dit onderzoek was het vergelijken van de veranderingen in de maagslijmvliesbarrière bij dyspeptische patiënten, na inname van oraal acetylcysteïne (eenmalig 200 mg gegranuleerd) of oraal S-carboxymethylcysteïne-lysinezout (eenmalig 200 mg gegranu-

leerd). Patiënten met een actief ulcus, met endoscopisch vastgestelde gastritis of met NSAID-gebruik in de voorgaande twee maanden werden geëxcludeerd. Op basis van deze criteria zijn 6 patiënten geselecteerd: 3 vrouwen en 3 mannen. De integriteit van de maagslijmvliesbarrière werd geëvalueerd door de *gastric mucosa potential difference* (GPD; daling daarvan wordt gerelateerd aan een verminderde integriteit van de maagwand) en de pH van de maag te meten. De pH in de maag werd niet beïnvloed door acetylcysteïne. De waargenomen veranderingen in GPD leken niet te zijn veroorzaakt door pH-veranderingen. Er vond wel een gemiddelde daling in GPD plaats door acetylcysteïne. Hieruit concludeerde men dat acetylcysteïne de maagwand kan beschadigen [14].

TABEL 1

## Overzicht inhoud gebruikte onderzoeken

| Referentie  | Niveau onderbouwing <sup>□</sup> [6] | Beschreven effect   |
|-------------|--------------------------------------|---|
| <b>Rat</b>  |                                      |   |
| [7]         | B                                    | de dikte van de barrière van de maagslijmlaag nam af, maar het maagslijmvlies werd beschermd  |
| [8]         | B                                    | de pH in de maag daalde bij 12 van de 18 ratten   |
| [9]         | B                                    | acetylcysteïne verminderde het maagslijmvolume in de controlegroep significant, na ischemie en na ischemie/reperfusie   |
| [10]        | C                                    | voorbehandeling met acetylcysteïne potentieerde dosisafhankelijk de door zuurstofradicalen geïnduceerde afgifte van chroom-51 (aanwijzing voor cytotoxiciteit)  |
| [11]        | C                                    | het maagslijmvolume nam sterk af bij zowel gestresste als niet-gestresste ratten; bij niet-gestresste ratten werden ulcera geïnduceerd; bestaande stressulcera verslechterden   |
| [12]        | B                                    | stressgeïnduceerde fosforylatie en activiteit van p38 werden geblokkeerd en stressgeïnduceerde verhoging van de concentratie malonaldehyde nam af, wat aangeeft dat acetylcysteïne een preventieve rol heeft bij stressgeïnduceerde oxidatiestress                |
| [13]        | C                                    | na een geïnduceerde ischemie in de maag bleek dat acetylcysteïne de maagschade en de apoptose van de slijmvliessen verminderde; de resultaten suggereren dat acetylcysteïne een beschermend effect kan hebben bij maagschade veroorzaakt door ischemie/reperfusie |
| <b>Mens</b> |                                      |   |
| [14]        | B                                    | de pH veranderde niet maar de <i>gastric mucosa potential difference</i> wel (waarde die de verandering in de maagslijmvliesbarrière ten opzichte van de passage van H <sup>+</sup> door maagmucus weergeeft)   |

<sup>□</sup> Indeling van de literatuur naar de mate van bewijskracht, conform CBO-richtlijnen [6]. Dierproeven zijn in deze beoordeling meegenomen. A1: systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn. A2: gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde studies) van voldoende omvang en consistentie. B: gerandomiseerde klinische studies van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiëntcontroleonderzoek). C: niet-vergelijkend onderzoek. D: meningen van deskundigen.

**Reporting odds ratio**

Het Lareb heeft een disproportionaliteitsanalyse uitgevoerd (hierbij wordt het spectrum van gemelde bijwerkingen vergeleken met dat van andere middelen die in de database opgenomen zijn) om een eventuele associatie tussen acetylcysteïne en maagschade op te sporen. Met behulp van de *reporting odds ratio* (ROR) kunnen dan associaties worden geïdentificeerd die vaker in de database voorkomen dan op grond van toeval mag worden verwacht, namelijk wanneer de ondergrens van het 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI95) van de ROR boven 1 ligt. Het minimum aantal meldingen voor een verantwoorde disproportionaliteitsanalyse is 4 [15]. In de database van Lareb krijgt deze mogelijke bijwerking een ROR van 6,68 (BI95 1,64-27,17), gebaseerd op 2 meldingen. De ROR ligt in de WHO-database lager, namelijk op 0,83 (BI95 0,53-1,23), gebaseerd op 20 meldingen [Lareb, 's-Hertogenbosch, persoonlijke mededeling].

eenduidig. Soms wordt op basis van de onderzoeksresultaten geconcludeerd tot geen, soms tot een negatief en soms tot een positief effect op de integriteit van de fysiologische functie van de maagmucosa. Slechts 1 onderzoek beschrijft de effecten van acetylcysteïne op de maagmucosa bij mensen. Dit onderzoek heeft echter als nadeel dat er geen klinisch eindpunt voor maagschade is gebruikt.

De ROR uit de Lareb-database geeft aan dat er een associatie is tussen acetylcysteïne en maagbloedingen. De ROR is echter gebaseerd op 2 meldingen, terwijl de ROR pas bij minimaal 4 meldingen een verantwoorde disproportionaliteitsanalyse mogelijk maakt. Op basis van dit gegeven is de ROR uit de WHO-database, gebaseerd op 20 meldingen, mogelijk van grotere waarde. Op basis van de WHO-database lijkt de conclusie gerechtvaardigd dat er geen sprake is van een associatie tussen oraal acetylcysteïne en maagschade.

Los van de veelal zwakke onderbouwing van de therapeutische rationaliteit van oraal acetylcysteïne, is de potentiële maagschade van oraal acetylcysteïne momenteel onvoldoende onderbouwd om hier actieve medicatiebewaking op uit te voeren. Om met grotere zekerheid te kunnen zeggen of oraal acetylcysteïne maagschade geeft, moet eerst bij de mens in vivo nader onderzoek worden

**Beschouwing**

De effecten van acetylcysteïne op de maagmucosa zijn vooral in dierexperimenteel onderzoek bestudeerd. In deze onderzoeken zijn verschillende eindpunten gebruikt voor het effect op de maagmucosa. De resultaten van deze onderzoeken zijn niet

verricht. Ons advies aan WINAp is om de contra-indicatie ulcus pepticum te schrappen bij acetylcysteïne. Tot die tijd adviseren wij, in kader van de preventie van 'signaalmoetheid' [16], deze onbewezen contra-indicatie te negeren.

## LITERATUUR

- 1 KNMP kennisbank. <http://kennisbank.knmp.nl/index.asp>. Geraadpleegd 24 maart 2010.
- 2 Micromedex 1.0. <http://www.thomsonhc.com>. Geraadpleegd 24 maart 2010.
- 3 van Loenen AC, Sitsen JMA, red. Farmacotherapeutisch Kompas. Diemen: College voor zorgverzekeringen; 2010. p. 551-2.
- 4 Medische chemie van de tr. digestivus. [www.everyoneweb.com/WA/DataFilesangga/blok16svMDLI.pdf](http://www.everyoneweb.com/WA/DataFilesangga/blok16svMDLI.pdf). Geraadpleegd 24 maart 2010.
- 5 KNMP kennisbank. <http://kennisbank.knmp.nl/index.asp> > Medicatiebewaking > G-Standaard Contraindicaties aandoeningen > ulcus pepticum: mucolytica (8). Geraadpleegd 24 maart 2010.
- 6 Richtlijnen. [www.cbo.nl/thema/Richtlijnen](http://www.cbo.nl/thema/Richtlijnen). Geraadpleegd 7 mei 2010.
- 7 Henagan JM, Smith GS, Schmidt KL, Miller TA. N-acetyl-cysteine and prostaglandin. Comparable protection against experimental ethanol injury in the stomach independent of mucus thickness. *Ann Surg.* 1986;204(6):698-704.
- 8 Ross IN, Bahari HM, Turnberg LA. The pH gradient across mucus adherent to rat fundic mucosa in vivo and the effect of potential damaging agents. *Gastroenterology.* 1981;81(4):713-8.
- 9 Mojzis J, Hegedúsová R, Mirossay L. Role of mucus in ischemia/reperfusion-induced gastric mucosal injury in rats. *Physiol Res.* 2000;49(4):441-6.
- 10 Hiraishi H, Terano A, Ota S, et al. Role for mucous glycoprotein in protecting cultured rat gastric mucosal cells against toxic oxygen metabolites. *J Lab Clin Med.* 1993;121(4):570-8.
- 11 Koo MW, Ogle CW, Cho CH. Effects of verapamil, carbenoxolone and N-acetylcysteine on gastric wall mucus and ulceration in stressed rats. *Pharmacology.* 1986;32(6):326-34.
- 12 Jia YT, Wei W, Ma B, et al. Activation of p38 MAPK by reactive oxygen species is essential in a rat model of stress-induced gastric mucosal injury. *J Immunol.* 2007;179(11):7808-19.
- 13 Zhou XY, DU DS, Ma XB, Zhang JF. [The protective mechanism of N-acetylcysteine against ischemia/reperfusion induced gastric injury in rats]. *Sheng Li Xue Bao.* 2010;62(1):69-72.
- 14 Sangaletti O, Petrillo M, Santalucia F, et al. Effect of mucoactive/mucolytic drugs on the integrity of the gastric mucosal barrier. A preliminary comparison between S-carboxymethylcysteine lysine salt and N-acetylcysteine. *Curr Ther Res.* 1994;55(4):480-6.
- 15 Diemont WL, van Puijenbroek EP, van Grootheest AC. Het duiden van een associatie. *Renale bijwerkingen van geneesmiddelen. Pharm Weekbl.* 2001;136(36):1354-8.
- 16 van der Sijs H, van Gelder T, Vulto A, et al. Understanding handling of drug safety alerts: a simulation study. *Int J Med Inform.* 2010;79(5):361-9.

## Effect voorspellen van eiwitadsorptie op circulatietijd liposomen

Suzanne Vink-Hermeling

De circulatietijd van liposomen wordt sterk beïnvloed door adsorptie van bloedeiwitten aan hun oppervlakte. Adsorptie kan leiden tot herkenning door macrofagen van het reticulo-endotheliale systeem (RES), wat de klaring van liposomen versnelt. Coating van liposomen met polyethyleenglycol (PEG) vermindert de klaring aanzienlijk, waarschijnlijk doordat er minder eiwitten adsorberen aan de liposomen en/of doordat de aggregatie van liposomen vermindert.

In deze studie is gekeken of er tussen eiwitbinding en klaring een relatie is die het mogelijk zou maken de circulatietijd van liposomen in vivo te voorspellen. Zulke voorspellingen zijn erg waardevol om de circulatie van liposomen gerichter te kunnen onderzoeken, wat minder tijd en geld kost en – nog belangrijker – het aantal proefdieren vermindert. Met *surface plasmon resonance* (SPR) en *fluorescence single particle tracking* (fSPT) zijn liposoom-eiwitinteracties en de door bloed geïnduceerde liposoomaggregatie bepaald. Met SPR kunnen in *real time* interacties tussen verschillende moleculen gemeten worden, zonder de noodzaak om tijdens de meting te wassen of te scheiden. SPR wordt hoofdzakelijk gebruikt voor het meten van interacties tussen eiwitten onderling en tussen eiwitten en kleine moleculen, maar is

ook bruikbaar om interacties tussen eiwitten en liposomen te meten. fSPT is een nieuwe techniek, die de beweeglijkheid van nanodeeltjes meet om hun grootte te berekenen; dit kan ook in fysiologische media zoals bloed.

Met SPR is de interactie gemeten tussen enkele bloedeiwitten en liposomen die waren gecoat met PEG in verschillende dichtheden. PEG-gecoate liposomen bleken minder interacties te vertonen met de bloedeiwitten; dit effect was sterker bij een grotere dichtheid van PEG op het liposoom. Daarnaast lieten de fSPT-resultaten zien dat de liposomen in bloed niet in grootte toenamen. Dit duidt erop dat aggregatie niet veel bijdraagt aan de klaring van liposomen. Verder is de circulatie van de liposomen in vivo vergeleken met de SPR- en fSPT-resultaten. De eiwit-liposoominteractie toonde een matige tot grote positieve correlatie met de klaring van de liposomen.

Crielaard B, Yousefi A, Schillemans J, Lammers T, Storm G. Interaction of liposomes with proteins measured by surface plasmon resonance correlates with their in vivo circulation time. *J Control Release.* 2010;148(1):e32-3.

Vink-Hermeling S. Effect voorspellen van eiwitadsorptie op circulatietijd liposomen. *PW Wetenschappelijk Platform.* 2011;5:e1119.