

# Grundlagen der antiinflammatorischen Wirkung von N-Acetylcystein und dessen therapeutische Einsatzmöglichkeiten

## Anti-Inflammatory Efficacy of N-Acetylcysteine and Therapeutic Usefulness

### Autor

A. Gillissen

### Institut

Klinik für Lungen- und Bronchialmedizin, Klinikum Kassel

**eingereicht** 16. 4. 2011  
**akzeptiert nach Revision**  
30. 5. 2011

### Bibliografie

**DOI** <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1256592>  
Online-Publikation: 14. 7. 2011  
Pneumologie 2011; 65:  
549–557 © Georg Thieme  
Verlag KG Stuttgart · New York  
ISSN 0934-8387

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. Adrian Gillissen**  
Klinik für Lungen- und  
Bronchialmedizin  
Klinikum Kassel  
Möncheberg-Str. 41–43  
34125 Kassel  
adrian.gillissen@klinikum-  
kassel.de

### Zusammenfassung

N-Acetylcystein (NAC) ist ein Thiol und wird seit den 60er-Jahren als Sekretolytikum in der Therapie der Bronchitis eingesetzt. Durch seine Sulfhydrylgruppen kann NAC sowohl die zelluläre Glutathionproduktion fördern als auch direkt reaktive Sauerstoffmetabolite reduzieren. Durch Hemmung pro-inflammatorischer redoxsensitiver Reaktionswege wirkt NAC antiinflammatorisch mit Beeinflussung der Apoptose, des Zellwachstums, der Transkription und der Zytokinantwort. Durch die antiinflammatorischen Eigenschaften wirkt NAC protektiv auf hepato- und nephrotoxische Stimuli sowie auf proinflammatorische Reaktionen in der Lunge, dem Herzen und in Gefäßen. Dieser positive NAC-Effekt ist bei der idiopathischen Lungenfibrose (IPF), der fibrosierenden Alveolitis und der Paracetamol-Intoxikation auch klinisch erkennbar. In dieser Übersicht wird die aktuelle Datenlage zu den verschiedenen Wirkungsweisen von NAC und die Möglichkeiten der klinischen Umsetzung zusammengefasst.

### Einleitung

N-Acetylcystein (NAC) wurde in den 60er-Jahren als Mukolytikum entwickelt. Das Molekulargewicht beträgt 163,2 g/M. NAC ist als Thiol ein Precursor (pro-drug) zur zellulären Bereitstellung von L-Cystein und Sulfhydrylgruppen. Es fördert damit die zelluläre Glutathionbildung und ist in der Lage, reaktive Sauerstoffmetabolite zu reduzieren [1, 2]. NAC hat eine weite Verbreitung in der Therapie der akuten und chronischen Bronchitis gefunden [3]. Zudem wurde es bei folgenden Erkrankungen klinisch-wissenschaftlich evaluiert bzw. als Therapeutikum eingesetzt: COPD (chronisch-obstruktive Lungenerkrankung), in-

### Abstract

N-acetylcysteine (NAC) is a thiol containing compound which by providing Sulfhydryl groups, can act both as a precursor or reduced glutathione and as a direct scavenger of reactive oxygen species. By regulation the redox status in cells, it can interfere with several signaling pathways that play a role in regulation apoptosis, angiogenesis, cell growth, nuclear transcription and cytokine production. In humans NAC had been proven to improve idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), various forms of alveolitis and to avoid hepatotoxic effects of paracetamol and paraquate through binding these compounds enabling biliary excretion. Overall, the anti-inflammatory action of NAC is well documented in vitro as well as in vivo. This review summarizes the biochemical effects of NAC and hints proven and likely diseases where NAC have or might have a beneficial effect.

terstitielle Lungenerkrankungen, maligne Erkrankungen sowie Ischämieereaktionen an Herz, Niere und Leber, Arteriosklerose, bei Patienten mit einer HIV-Infektion (human immunodeficiency virus) sowie bei Intoxikationen mit Paracetamol und Metallen [4, 5]. In dieser Übersicht werden die antiinflammatorischen Eigenschaften dieser Substanz mit Schwerpunkt auf die zellbiologischen Effekte exemplarisch und dessen mögliche therapeutische Einsatzorte erläutert.

## Antioxidative Wirksamkeit von NAC

Es gibt eine Fülle von In-vitro- und tierexperimentellen Studien, in denen die antioxidative Wirksamkeit von NAC zweifelsfrei belegt ist. Diese beruht

- auf direkt antioxidativen und
- auf der indirekt das Glutathionsystem stimulierenden Funktion.

### Direkte antioxidative Wirksamkeit

Das NAC-Molekül verfügt über eine SH-Gruppe, die leicht oxidiert werden kann, wobei sich über die sich dann bildende Disulfidbrücke eine Verbindung von zwei NAC-Molekülen ergibt. Dabei werden reaktive Sauerstoffmetabolite reduziert und verlieren ihre Reaktivität [6]. NAC reduziert (ähnlich wie reduziertes Glutathion = GSH) vorzugsweise Wasserstoffperoxid ( $H_2O_2$ ), Hydroxylradikale ( $OH\cdot$ ) und die unterchlorige Säure (Abb. 1).

Eigene Untersuchungen verdeutlichen, dass NAC in einem zellfreien Messsystem ab einer Konzentration von  $\geq 10^{-7}$  mol/l  $H_2O_2$  signifikant hemmt (Reduktion der  $H_2O_2$ -Aktivität  $\geq 20\%$ ) [4,6]. Die Reaktionskonstante für diese Reaktion der ersten Ordnung ist allerdings langsam ( $K \approx 0,03 \text{ min}^{-1}$ ) [7]. Die  $O_2^-$  inhibierende Wirkung von Thiolen ist vernachlässigbar [6]. Das  $OH\cdot$ -Radikal wird durch NAC dagegen schnell und effektiv reduziert. Die Reaktionskonstante zweiter Ordnung wurde mit  $1,36 \cdot 10^{-10} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$  berechnet [2,7]. Im Elastase- $\alpha_1$ -Antitrypsintest hemmt NAC bei einer Konzentration von  $10^{-4}$  mol/l über die Hemmung der HOCl vermittelten Oxidation von  $\alpha_1$ -Antitrypsin die Elastaseaktivität um ca. 95%, was einer entsprechenden Reduktion der HOCl-Aktivität entspricht. Die Reaktionsfreudigkeit dieses Thiols unterscheidet sich gegenüber den verschiedenen in der Lunge bedeutsamen Oxidantien wie folgt:  $OH\cdot > HOCl > H_2O_2$  [2].

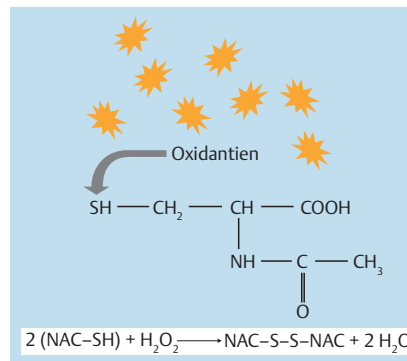
### Glutathion-Pro-drug-Wirkung

Fügt man NAC in steigenden Konzentrationen kultivierten und mit PMA (12-Myristate-13-Acetate)-aktivierten granulozytären bzw. monozytären Zellen hinzu, lässt sich schon in nanomolaren Konzentrationen das von diesen Zellen freigesetzte  $H_2O_2$  signifikant ( $p < 0,05$ ) reduzieren [4,6]. Diese gegenüber den zellfreien *In-vitro*-Untersuchungen noch besseren Ergebnisse sind auf die zusätzlich bestehende zelluläre Glutathion-Pro-drug-Wirkung zurückzuführen [6,7,26]. Aber auch bronchoepitheliale Zellen sind in der Lage, aus NAC Glutathion zu bilden. Dieser Effekt ist am besten in Zellen nachweisbar, die in einem Cystein/Cystin-freien Magermedium kultiviert wurden [4,6].

Eine intravenöse Gabe führt zu Blut-NAC-Konzentrationen, die kurzfristig mikromolare Konzentrationen erreichen. Systemisch appliziertes NAC wird überwiegend in der Leber deacetyliert, womit das dann frei werdende Cystein für die zelluläre Glutathionproduktion zur Verfügung steht. Da Glutathion ein wichtiges körpereigenes Antioxidans ist, trägt NAC somit zu einer indirekten Steigerung des antioxidativen Schutzes bei [7].

### Redoxsensitive biologische Reaktionen und deren Inhibition durch Thiole

ROS werden im Rahmen einer Entzündung sowohl in den Atemwegen im Rahmen einer unspezifischen Abwehrreaktion als auch im Lungengewebe freigesetzt. Bei folgenden Erkrankungen wurde NAC mit dem Ziel eingesetzt, durch die Reduzierung dieser reaktiven Sauerstoffmetabolite einen Heilungserfolg zu erzielen: chronische Bronchitis [8], COPD [9–13], idiopathische Lun-



**Abb. 1** Vereinfachte Darstellung der direkten antioxidativen Wirkung von N-Acetylcystein (NAC). Reaktive Sauerstoffmetabolite oxidieren die SH-Gruppe des NAC-Moleküls und werden dabei selbst reduziert.

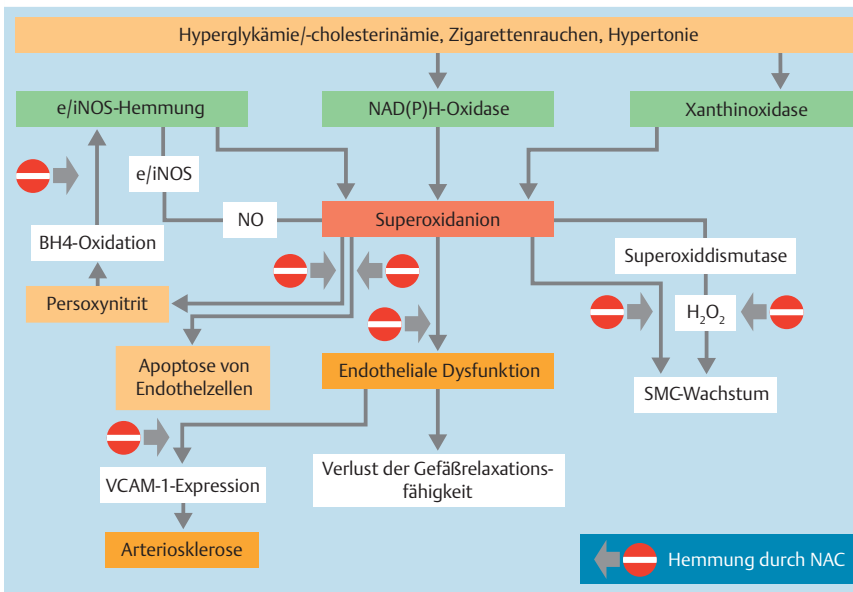
genfibrose (IPF) und andere fibrosierende Lungenerkrankungen [14–16], fibrosierende Alveolitis [17–19].

Reaktive Sauerstoffmetabolite (ROS) führen, sofern nicht durch Antioxidantien inhibiert, zu einer Dysfunktion des Endothels. Die Inaktivierung von Stickstoffmonoxid (NO) durch zytotoxisches Peroxynitrit ( $ONOO^-$ ) und erhöhte  $O_2^-$  (Superoxidationion)-Konzentrationen führen zu pro-arteriosklerotischen Effekten mit Steigerung der Expression von Adhäsionsproteinen, wie dem intrazellulären Adhäsionsmolekül-1 (ICAM-1) oder dem VCAM-1 (vaskuläres Zelladhäsionsmolekül-1). Wenn der NO-Spiegel sinkt, fehlt ein wichtiges biologisches Vasorelaxans. Monozyten und Makrophagen heften vermehrt an den Endothelzellen und fördern deren Migration in die Intima.  $O_2^-$  und Wasserstoffperoxid ( $H_2O_2$ ) erhöhen durch eine gesteigerte Phosphorylierung von Myosin und die Aktivierung der Myosinkinase die Kontraktilität der Endothelzellen, wodurch die zelluläre Integrität gestört und proliferative Prozesse in der Gefäßwand gesteigert werden [20]. ROS oxidieren LDL, welche ihrerseits die eNOS (endogene NO-Synthase)-Expression reduzieren und Endothelzellen zur proinflammatorischen Mediatorbildung und -freisetzung, wie z.B. Adhäsionsmoleküle, chemotaktische Mediatoren und prokoagulative Faktoren (z.B. Plasminogenaktivator-Inhibitor II, Aggregation von Thrombozyten) anregen [21].

Antioxidantien, wie NAC oder Pyrrolidin-Dithiocarbamat (PDTC), hemmen die durch Zytokine, wie z.B. dem  $TNF\alpha$  (Tumornekrosefaktor alpha) oder dem IL-1 (Interleukin-1) geförderte Expression von Adhäsionsmolekülen in Endothelzellen. Wahrscheinlich greift NAC über einen redoxsensitiven Mechanismus in die Genexpression ein, der z.B. zu einer Hemmung der Bindung des Transkriptionsfaktors NF- $\kappa$ B (nuclear factor kappa B) an den  $\kappa$ B-Bereich des VCAM-1-Promotors, nicht aber zu einer Beeinflussung der zytokinvermittelten E-Selektin-Expression führt [22]. Andere Thiole sind aber sehr wohl in der Lage, auch die E-Selektin-Expression zu inhibieren, weswegen Thiole noch andere antiinflammatorische Reaktionswege beeinflussen dürften als nur die Reduktion reaktiver Sauerstoffmetabolite [23,24].

Ungeachtet dessen hemmt NAC überwiegend redoxsensitive proinflammatorische Reaktionswege. Folgende Effekte wurden beschrieben (Auswahl):

- ▶ Reduktion der *rac1*-vermittelten  $O_2^-$ -Produktion und damit Hemmung der F-Actinbildung im Zytoskelett von Endothelzellen [25].
- ▶ Reduktion des Endothel-Relaxationsfaktor (EDRF/NO-Guanylatzyklase-cGMP)-induzierten oxidativen Stresses und der ICAM-1 Expression in Zigarettenrauch-exponierten Endothelzellen bis zu 37% [26]. In der Folge sank das proinflammatorische cGMP und der unter Rauchexposition beobachtbare Auflösung des Endothelzellverbandes.



**Abb. 2** Antientzündliche Wirkung von NAC (N-Acetylcystein) bei der endothelialen Dysfunktion und der Arteriosklerose. BH4 = Tetrahydrobiopterin NO = Stickstoffmonoxid VCAM-1 = vascular endothelial adhesion molecule-1 SMC = glatte Muskelzellen e/iNOS = endothelial/inducible nitric oxide synthase

- ▶ Hemmung des Leptin-aktivierenden c-Jun Kinase- und Stress-aktivierenden Proteinkinaseweges und der AP-1 DNA-Transkriptionsbindung [27]. NAC hemmt über diesen Mechanismus den redoxsensitiven Signalweg der Hyperleptinämie.
- ▶ In Rattenherzen reduzierte NAC die H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induzierte VEGF (vascular endothelial growth factor)-Expression [28].
- ▶ Stimulation von eNOS (endothelial nitric oxide synthase) und indirekte Bereitstellung des vasodilatativ wirksamen NO [29,30]. Wahrscheinlich beruht die Senkung der kardiovaskulären Mortalität in tierexperimentellen Hypertoniestudien und die der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie (s. u.) bei Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit (KHK) im Wesentlichen auf diesem Effekt [31 – 33].
- ▶ Der NAC-vermittelte Glutathionanstieg führt zu einem Anstieg der iNOS (inducible NO-Synthase)-Gentranskription und mRNA-Expression mit dem gleichen Effekt, wie oben bei der eNOS beschrieben [34]. NAC hemmt auch das aus der Reaktion zwischen O<sub>2</sub><sup>-</sup> und NO entstehende OH<sup>•</sup>, das wiederum die Hemeoxygenase (HO-1) und die Endothelzellenapoptose stimuliert [35].
- ▶ NAC hemmt diverse durch Schärkräfte in der In-vitro-Zellkultur hervorgerufene meist über ROS getriggerten proinflammatorischen Effekte, wie z. B. die c-Fos-Genexpression (Reduktion um 50%), die Tyrosinphosphorylierung, die von einer Rac-1-getriggerten ROS-Produktion abhängt [36,37].
- ▶ NAC beeinflusst negativ die Proliferation der glatten Gefäßmuskulatur über die Hemmung diverser redoxsensitiver Mechanismen, wie die des redoxsensitiven p38 MAP (Mitogen-activated protein)-Kinase-Reaktionsweges, des PDGF (platelet-derived growth factor)- und Thrombin-stimulierenden ERK2 (extra-cellular signal-related kinase) und JNK1-Reaktionsweges. Ferner ließ sich mit NAC die ROS-abhängige Abregulation des Angiotensin II (Typ 1)-Rezeptors, die Serotonin-induzierte ROS-Produktion, die ERK-MAPK-Phosphorylierung und die Benzo(a)pyren induzierte Cyclooxygenase 2-Induktion in diesen Muskelzellen blockieren [37, 38].

Zusammenfassend zeigen eine Fülle von In-vitro- und tierexperimentellen Studien, dass NAC über seine direkten und indirekten antioxidativen Eigenschaften in der Lage ist, die ROS-vermittelte Dysfunktion des Endotheliums zu minimieren (● **Abb. 2**).

Die meisten dieser Effekte konnten bisher nur in in vitro und im prophylaktischen Ansatz in tierexperimentellen Studien, nicht jedoch in schon arteriosklerotisch veränderten Gefäßen oder beim Menschen belegt werden [39].

### NAC in vivo

NAC ist seit Jahrzehnten zur Verbesserung der Mukusrheologie bei der Bronchitis, darüber hinaus aber auch bei diversen Erkrankungen mit dem Ziel der Entzündungshemmung eingesetzt oder in klinischen Studien evaluiert worden.

### Interstitielle Lungenerkrankungen: NAC bei IPF

Bei der IPF dominieren aktivierte neutrophile Granulozyten und monozytäre Zellen das Zellbild in den Atemwegen und dem Lungparenchym. Diese setzen neben proentzündlichen Mediatoren auch vermehrt reaktive Sauerstoffmetabolite, wie z. B. O<sub>2</sub><sup>-</sup> und H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> frei. In einer durch Eisenionen (Fe<sup>2+</sup>) vermittelten Reaktion entsteht das sehr reaktive OH<sup>•</sup>, das in Millisekunden Proteine, Fettsäuren, DNS (Desoxyribonukleinsäure) und andere Biomoleküle zerstört.

Sauerstoffradikale aktivieren zudem bei der IPF redoxsensitive proentzündliche Mediatoren (z. B. MAP), die wiederum die Transkription von Wachstumsfaktoren (z. B. den transforming growth Faktor = TGF) fördern und zu einer gesteigerten Fibroblastenproliferation und Epithelzellaktivierung führen. Manche Medikamente fördern sogar die Ausbildung einer Lungenfibrose, da sie prooxidativ wirken, wie z. B. Bleomycin oder Nitrofurantoin [40].

NAC ist in Hinblick auf einen antioxidativen Therapieansatz sicherlich die interessanteste und am weitesten untersuchte Substanz. Cantin et al. wiesen in den 80er-Jahren in vitro nach, dass thiolhaltige Moleküle (Cystein, Glutathion, 2-Mercaptoethanol und Dithiothreitol) die bei der IPF gesteigerte Fibroblastenproliferation hemmen [41,42]. Meyer et al. fanden, dass eine orale NAC-Therapie mit 3 × 600 mg die bronchialen Glutathionkonzentrationen signifikant steigern und damit das bei diesen Patienten bestehende pulmonale Oxidantien-Antioxidantien-Ungleichgewicht ausgleichen konnte. Allerdings fehlte in dieser Studie der Nachweis einer Verbesserung klinischer Parameter [16]. Mittels

intravenösem NAC (1,8 g) ließen sich 3 Stunden nach Applikation die intrabronchialen und sogar alveolären Glutathionspiegel signifikant bei diesen Patienten steigern. Mit sehr hohen NAC-Dosierungen (4,8 g intravenös) war dieser Effekt nicht weiter steigerbar, was auf einen Sättigungseffekt bzw. einer Induktion wahrscheinlich nephrogenen Glutathionelimination und damit auf einen sich selbst kontrollierenden Regelkreis hinwies [15].

Erstmalig ließ sich in einer kleinen Studie bei Patienten, die an verschiedenen Formen der interstitiellen Lungenerkrankung litten (10 mit IPF, 7 mit einer systemischen Sklerose, 3 mit einer Sklerodermie/Polymyositis), belegen, dass sich zusätzlich zu einer immunsuppressiven Therapie mit einer 12-wöchigen NAC-Behandlung (3 × 600 mg/Tag) nicht nur biochemische, sondern auch Lungenfunktionsparameter bessern ließen [18]. NAC führte bei den bis zum Ende in der Studie verbliebenen 18 Patienten zu einem signifikanten Anstieg des Glutathion- und einem Abfall des oxidierten Methioningehalts in der BAL. Parallel dazu verbesserte sich der s.g. Lungenfunktionsindex, der sich aus der Vitalkapazität, der Diffusionskapazität und dem  $\Delta PaO_2$  im Belastungstest zusammensetzte.

Aufgrund dieser Studienergebnisse wurde die IFIGENIA (idiopathic pulmonary fibrosis international group exploring N-acetylcysteine)-Studie initiiert. 75 IPF-Patienten erhielten zusätzlich zu Azathioprin und Prednisolon 3 × 600 mg/Tag orales NAC. Primäre Endpunkte waren die vergleichende Veränderung der Vitalkapazität ( $\Delta VC$ ) und der Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid ( $\Delta DLco$ ) vor Therapiebeginn und 12 Therapiemonate danach. 51 Patienten wurden nur mit Azathioprin/Prednisolon ohne NAC behandelt. Eine Placebogruppe fehlte [14].  $\Delta VC$  verbesserte sich bei den mit NAC behandelten Patienten um 0,18L (CI 0,03 – 0,32, = 9%,  $p=0,02$ ) und  $\Delta DLco$  um 0,75 mmol/Minute/kpascal (CI 0,27 – 1,23, = 24%,  $p=0,003$ ). Die Letalität betrug 9% in der NAC- und 11% in der Kontrollgruppe (kein signifikanter Unterschied). Zudem lagen die myelotoxischen Begleiteffekte in der NAC-Gruppe unter denen der anderen Patienten ( $p=0,03$ ). Somit verbesserte NAC nicht nur die Lungenfunktion, sondern reduzierte zudem das Nebenwirkungspotenzial der Azathioprin/Prednisolon-Kombinationstherapie. Die gute klinische Wirkung von NAC kann in folgender Weise interpretiert werden:

- ▶ NAC wirkt synergistisch zur Azathioprin/Prednisolon-Kombination. Für eine solche Schlussfolgerung hätte allerdings wissenschaftlich korrekt eine reine Placebogruppe eingeschlossen werden müssen.
- ▶ NAC reduziert das Nebenwirkungspotenzial der Azathioprin/Prednisolon-Kombination, oder
- ▶ NAC besitzt die Hauptwirkung, während Azathioprin/Prednisolon kaum oder gar nicht wirken. Auch für diese Interpretation fehlte leider die Placebogruppe. Da aber Azathioprin/Prednisolon in früheren Studien nur einen bescheidenen klinischen Effekt bei der IPF aufwies [43, 44], ist es nicht ausgeschlossen, dass eine solche Interpretation der tatsächlichen Situation entspricht [45].

Basierend auf IFIGENIA empfiehlt die British Thoracic Society die Standardbehandlung der IPF mit Azathioprin (2 mg/kg Körpergewicht/Tag), Prednisolon und eben auch mit NAC durchzuführen, wobei die Prednisolontherapie initial hoch dosiert (z.B. 0,5 mg/kg Körpergewicht/Tag) erfolgen soll und später auf unter 20 mg/Tag reduziert werden kann [45]. Das Nebenwirkungspotenzial von NAC ist vernachlässigbar.

## Bronchitis und COPD

NAC hat eine weite Verbreitung in der Therapie der akuten und chronischen Bronchitis gefunden. Vor allem basierend auf Studien aus den 80er-Jahren wurde NAC als sinnvolle therapeutische Ergänzung in der Therapie der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) angesehen [46–50]. Begründet wurde diese Einschätzung durch die in Studien gefundenen positiven Effekte, wie z.B. Senkung der Exazerbationsrate und Verbesserung der Lungenfunktion, die als direkter Effekt auf die sekretolytische und antioxidative Wirkung dieser Substanz interpretiert wurde. Nach der 2005 publizierten BRONCUS-Studie (bronchitis, randomized on NAC cost-utility study) musste diese Einschätzung jedoch relativiert werden [9]. 600 mg/Tag NAC über einen Zeitraum von 3 Jahren führte bei COPD-Patienten (GOLD-Stadium II und III) gegenüber Placebo weder zu einer Reduktion des jährlichen FEV1-Abfalls noch zu einer Senkung der Exazerbationsrate oder Verbesserung der Diffusionskapazität. Lediglich eine Subgruppe, die keine inhalativen Steroide erhielt, wies unter der NAC-Therapie einen klinischen Vorteil mit Senkung der Exazerbationshäufigkeit auf: Vergleich NAC vs. Placebo: 130 vs. 187,  $p=0,04$ . Eine Verzerrung des Studienergebnisses durch einen evtl. Qualitätsmangel der spirometrischen Messergebnisse wurde ausgeschlossen [51].

Zu dem enttäuschenden Ergebnis der BRONCUS-Studie könnten zwei Faktoren maßgeblich beigetragen haben:

- ▶ Die Dosierung könnte mit 1 × 600 mg möglicherweise zu gering gewählt worden sein. Bei dem Vergleich von 1200 mg/Tag NAC versus 600 mg/Tag gegenüber Placebo zeigte sich in der 1200 mg-Gruppe eine signifikante klinische Überlegenheit gegenüber Placebo und der niedrigeren NAC-Dosierung [34].
- ▶ Möglicherweise ist der primäre Zielparame-ter FEV1 nicht geeignet, den NAC-Effekt adäquat abzubilden, zumal es sich bei der COPD um eine Erkrankung handelt, die seitens der FEV1 per definitionem unzureichend auf eine Pharmakotherapie anspricht. Andere für die COPD bedeutsame Ergebnisparameter, wie z.B. die Lungenüberblähungs-, patientenzentrierte oder Belastungsparameter, blieben nämlich unberücksichtigt. Demgegenüber fanden Stav und Raz in einer placebokontrollierten Cross-over-Studie, dass eine 6-wöchige Therapie mit 1200 mg/Tag NAC bei Patienten mit einer COPD II–III (FEV1  $58 \pm 7\%$  Sollwert) die Belastungsfähigkeit und die Lungenfunktion verbessert wurde [52]. Im Vergleich zu Placebo verbesserten sich in der NAC-Gruppe zudem die FVC (Ruhewert:  $p < 0,048$ , nach Belastung:  $p < 0,0029$ ), die inspiratorische Kapazität (nach Belastung:  $p < 0,0033$ ) und die RV/TLC (nach Belastung:  $p < 0,001$ , Ruhewerte: nicht signifikant) sowie die Belastungsdauer (endurance time). Interessanterweise korrelierte dabei in der NAC-Gruppe die Abnahme der Überblähungsparameter IC und RV/TLC, nicht jedoch die FEV1 mit der verbesserten Leistungsfähigkeit. Aktuell wird in einer placebokontrollierten Studie am Kwong Wah Hospital in China (FDA Studiennummer: NCT01136239) überprüft, ob sich bei stabilen COPD-Patienten mit 2 × 600 mg/Tag NAC über einen Studienzeitraum von einem Jahr zusätzlich zur Standardmedikation pulmonale Überblähungsparameter, der Atemwegswiderstand und die Exazerbationsrate senken sowie die Lebensqualität und Belastungsfähigkeit verbessern lassen.

Der positive Effekt einer Cistein-haltigen Substanz konnte in einer chinesischen Studie, in der über ein Jahr 709 COPD-Patienten Carbocistein (1,5 g/Tag) verabreicht wurde, belegt werden, denn es ließ sich signifikant die Exazerbationsrate senken (risk

ratio 0,75,  $p = 0,004$ ) [53]. Ungeachtet dessen muss die Möglichkeit einer Exazerbationssenkung durch Thiole erst in einer separaten Studie überprüft werden, bevor hier weitergehende Rückschlüsse auf die Therapieeffektivität von z. B. NAC bei COPD-Patienten gezogen werden können [54].

Die aktuelle GOLD-Leitlinie (Global Initiative for COPD) empfiehlt nicht den Routineeinsatz von NAC zur mukolytischen Therapie bei COPD [55]. In der letzten deutschen Leitlinie, die gegenwärtig überarbeitet wird, wird NAC als optional „hilfreich“ angesehen und ist als Expertenmeinung empfohlen [56]. Die britische NICE-Leitlinie (National Institute for Health and Clinical Excellence) spricht eine ähnliche Empfehlung aus, wonach der Routineeinsatz zwar nicht empfohlen wird, aber NAC kann verschrieben und die Einnahme fortgesetzt werden, sofern bei dem Patient eine Verbesserung feststellbar ist [57].

Die antioxidative Wirkung von NAC scheint sich nur bei Patienten mit einer schweren COPD oder einer COPD-Exazerbation auszuwirken. Bei Patienten, die kein Glutathiondefizit aufweisen, wie es z. B. bei einer chronischen Bronchitis der Fall ist, kann mittels NAC der pulmonale und systemische Glutathionspiegel nicht gesteigert werden [58–60]. Hohe NAC-Dosen (1200 mg/Tag über 10 Tage) führten dagegen bei Patienten mit einer akuten COPD-Exazerbation zu einer rascheren Normalisierung des C-reaktiven Proteins und der erhöhten IL-8-Serumwerte als bei den mit Placebo Behandelten [61].

### Arthritiden

Zytokine regulieren bei Arthritiden sowohl die immunstimulierende wie -inhibierende Immunantwort, deren bedeutsamste Zytokine TNF- $\alpha$ , IL-1 und IL-6 sind. Die Expression dieser Zytokine stimuliert übrigens auch die in Gefäßen bei der Arteriosklerose ablaufenden Entzündung (s. o.) [62]. Zellmorphologisch imponiert eine Interaktion zwischen den in das Gelenk einwandernden Leukozyten und den natürlichen zellulären Komponenten des Gelenkgewebes. Im Rahmen der Entzündung kommt es zu einer Hyperplasie der Synovialis mit Pannusbildung, einer Infiltration in Knorpel und Knochen mit Entzündungszellen und konsekutiver Gelenkdegeneration. Viele dieser dabei ablaufenden entzündlichen Vorgänge sind redoxsensitiv. Zudem werden durch Entzündungszellen vermehrt ROS gebildet, denen lokal ein relativer Mangel von Antioxidantien gegenübersteht [63, 64]. Die antioxidative Wirkung von NAC und anderen Antioxidantien bildet daher in einer Vielzahl von Arthritisstudien die Basis für deren antiinflammatorischen Wirksamkeit.

Präventiv intraartikulär injiziertes NAC verhinderte im Kaninchenmodell die NO-bedingte Gelenkknorpelzerstörung via Reduktion von ROS, der Apoptose von Chondrozyten, einer Aufregulation des Tumorsuppressorproteins p53 und Caspase-3. Diese Effekte konnten mittels Buthioninsulfoximin und eines Glutathionsynthetaseinhibitors blockiert werden, was darauf hinweist, dass in diesem Modell die Glutathion-Pro-Drugfunktion von NAC für diese antiinflammatorischen Effekte verantwortlich war [65]. Studien an der Maus und In-vitro-Studien weisen darauf hin, dass NAC die IL-1- und TNF $\alpha$ -getriggerte Aktivierung von Transkriptionsfaktoren, wie dem AP-1 sowie c-Fos und c-Jun hemmt. Durch die Abschwächung der Zytokinstimulation, z. B. in synovialen Fibroblasten, verringert sich die MMPs (Metalloproteasen)-Genexpression und die protektive Proteoglykankonzentration steigt. In ex vivo kultiviertem Gelenkknorpel, induzierte NAC über die Hemmung dieser katabolisch wirkenden Zytokine und die Rekonstituierung der Proteoglykankonzentration eine Knorpelerholung [66, 67]. Allerdings war NAC im Gegensatz zur

Superoxid-Dismutase (SOD) nicht in der Lage die O<sub>2</sub>-bedingte Schädigung der Hyaluronsäure in der Synovialflüssigkeit zu verhindern.

### Inhibition der Karzinogenese

Durch seine nukleophilen, direkten und indirekten antioxidativen Eigenschaften besitzt NAC eine Fülle von anti-mutagenen Eigenschaften, die sowohl krebsauslösende DNA-Schäden verhindern als auch karzinogene Auslöser abbauen helfen [68–71].

• **Tab. 1** gibt einen Überblick über die umfangreiche Studienlage zur Wirksamkeit von NAC.

Diese Studien sind entweder im zellfreien Testansatz, in vitro in der Zellkultur, in Nagern oder an Insekten, nicht aber beim Menschen durchgeführt worden. Obwohl aus diesem Grund direkte Rückschlüsse auf die In-vivo-Situation beim Menschen nicht gestattet sind, zeigen die Daten, dass NAC durch seine indirekten, direkten aber auch antiproliferativen und antientzündlichen Eigenschaften unter den gewählten Testbedingungen für die Krebsentwicklung bedeutungsvolle biochemische Abläufe unterbinden oder zumindest abschwächen kann [72, 73]. Es gibt nur wenige humane Studien, in denen die Malignom-protectiven Eigenschaften von NAC in vivo evaluiert wurden. Eine dieser ist die EUROSCAN-Studie, in der NAC (600 mg/Tag über 2 Jahre) bei Patienten mit einem Karzinom im Hals-Nasen-Ohrenbereich und der Lunge evaluiert wurde. Allerdings zeigte sich gegenüber den Placebogruppen kein signifikanter klinisch protektiver Effekt [74].

### Hepatoprotektion

Bei der Einnahme großer Paracetamol-Mengen (> 6 g) erschöpfen sich die zellulären Glutathionspeicher in der Leber schnell, können nicht rechtzeitig wieder aufgefüllt werden und es resultiert ein Paracetamol-bedingter hepatogener Schaden mit Ausbildung von u. a. Leberzellnekrosen, in deren Folge die Patienten auch versterben können. 5–10% des eingenommenen Paracetamols wird in der Leber zu N-Acetylbenzochionimine metabolisiert. Dieser Metabolit reagiert mit Thiolen, wird dadurch gebunden und kann dann über die Gallenwege ausgeschieden werden. Aus diesem Grund ist NAC als Glutathion-„Pro-Drug“ zur Therapie der Paracetamolintoxikation zugelassen, da es die zellulären Glutathionspeicher auffüllt und somit Leberzellnekrosen zu verhindern hilft [75]. Dies ist eine zugelassene NAC-Wirkung als Antioxidans beim Menschen.

Dosierungsempfehlung [76]:

- ▶ 150 mg/kg Körpergewicht in 200 ml 5% Glucoselösung/15 min
- ▶ danach 50 mg/kg Körpergewicht in 500 ml 5% Glucoselösung/4 h
- ▶ gefolgt von 100 mg/kg Körpergewicht in 1000 ml 5% Glucoselösung/16 h

In Ratten reduzierte NAC Dimethylnitrosamin, einem profibrotischen Protein, und in der Folge die Ablagerung von Fibronectin mit Reduktion der hepatogenen Fibrosebildung [77]. NAC lässt in der In-vitro-Kultur Leberzellen in der G1-Phase des Zellzyklus verharren, indem es den Redoxstatus von Cystein in den Signalproteinen Raf-1, MEK und ERK modifiziert, den Zellzyklusinhibitor p21Cip1 hemmt und die Sp1-Phosphorylierung steigert. Wenn NAC zusammen mit dem toxisch wirkenden Cadmium Ratten appliziert wird, reduziert sich die Lipidperoxidation und die Cadmium-induzierte lebertoxische Wirkung [78]. Die ROS induzierten Reperfusionsschäden nach Lebertransfusion, Leberschäden durch Alkohol- oder Kokaingenuß lassen sich ebenfalls signifikant mittels vorheriger NAC-Applikation über die NAC-bedingte

**Tab. 1** Mechanismen und protektive Effekte von NAC in Bezug auf DNA-Schäden und prokarzinogene Studienendpunkte im zellfreien, im In-vitro-Testansatz, bei Nagern und Insekten (modifiziert nach [72]). STAT1 (signal transducer and activator of transcription), EGF (epidermal growth factor), AP-1 und NF- $\kappa$ B (beides Transkriptionsfaktoren), VEGF (vascular endothelial growth factor), TPA (12-O-Tetradecanoylphorbol 13-Azetat).

Nr.	Eigenschaft	Beispiel
1	Nukleophilie	Bindung von Mutagenen durch kovalente Bindung
2	Direkte antioxidative Eigenschaft	Hemmung DNA-schädigender reaktiver Sauerstoffmetabolite, COX-Hemmung, Reduktion der Lipidperoxidation
3	Indirekte antioxidative Eigenschaft	Wiederaufbau entleerter zellulärer Glutathionspeicher und damit Hemmung der oxidativen Phosphorylierung. Anstieg zellulärer ATP-Spiegel, Hemmung von DNA-Schäden
4	Reduktion biologisch aktiver Karzinogene	Beschleunigter Abbau von Zigarettenrauch, Hemmung von oxidativen DNA- und Hämoglobinschäden
5	DNA-Reparatur	Hemmung von Mutationsbildung bei der DNA-Reparatur sowie Reparaturbeschleunigung, Korrektur von DNA-Hypomethylierung
6	Hemmung der Genotoxizität und Zelltransformation	Mutationshemmung und DNA-Schäden, Hemmung chemisch/medikamentös induzierter Zelltransformation, Verhinderung zytogenetischer Veränderungen
7	Modulation von Genexpression und Signaltransduktion	Anstieg der p53-Expression, Abfall der <i>c-fos</i> und <i>c-jun</i> -Induktion. Reduktion der Bindungsaktivität von Transkriptionsfaktoren (AP-1, NF- $\kappa$ B) und STAT1, Hemmung der TNF $\alpha$ - und EGF-Expression und deren Rezeptoren
8	Überleben von Zellen, Apoptose, Gewebeinflammation	Hemmung der H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> -induzierten Phosphorylierung von Connexin 43, Schutz vor Zigarettenrauch-induzierten Zellschäden im Tiermodell, Hemmung von VEGF, Hemmung der Angiogenese, Steigerung der T-Zell-vermittelten Immunogenität und der NK (natürliche Killerzellen)-Aktivität von mononukleären Zellen, Reduktion des Tumorprogresses im Mausmodell
9	Zellproliferation und Tumorbildung	Inhibition: der TPA-induzierten cyclin D1 und DNA-Synthese in kultivierten humanen Tumorzellen, der p38 MAPK vermittelten Zellprogression von Tumorzellen
10	Tumorerkrankung und Metastasen	Inhibition der Typ-IV-Kollagenase, der Chemotaxis und Tumorerkrankung von Säugerzellen, antimetastatische Effekte in der Lunge
11	Schutz vor Chemotherapeutika	Zellprotektive Wirkung bei Polyphenolen, Ascorbinsäure, Isothioyanaten, Cyclophosphamid (Reduktion urotoxische Wirkung), Doxorubicin (Hemmung Mutegenität). Hemmung von Genresistenzen und der P-Glycoproteinüberexpression
12	Lebenszeit	Dosisabhängige Lebenszeitverlängerung von <i>Drosophila melanogaster</i>

Abregulation von  $\alpha$ -Glutathion-S-Transferase und den zirkulierenden Adäsionsmolekülen ICAM-1 und VCAM-1 sowie Blockierung der NF- $\kappa$ B-Aktivität und iNOS-Expression senken [79,80]. NAC reduziert profibrotische Zellvorgänge und reduziert den Leberzellverfall bei Paracetamolüberdosierung, Alkohol-, Schwermetallintoxikation. Es schützt Leberzellen gegen die bei der Reperfusionsschämie nach Lebertransplantation auftretende ROS-Last im Tierexperiment, jedoch nicht oder nach Studienlage zumindest nicht einheitlich auch beim Menschen [79,81–83].

### Nierenschutz

Die Kontrastnephropathie ist eine gefürchtete Komplikation nach intravenöser Gabe einer hohen Kontrastmittelmenge, wie sie z. B. während einer Koronarangiografie gegeben wird. Ungeachtet dessen, dass die in Studien angegebene Inzidenz variiert, steigt das Risiko bei vorbestehendem Nierenschaden, erhöhtem Serumkreatinin und eingeschränkter Filtrationsrate an. Der Einsatz von nicht-ionischen Kontrastmitteln mit einer niedrigen Osmolarität und eine vor Kontrastmittelgabe durchgeführte Hyperhydratation der Patienten reduziert das Risiko. NAC (je nach Studie 400 mg bis 1500 mg, 2  $\times$  /Tag, 48 h vor Kontrastmittelgabe) scheint dabei einen protektiven Effekt mit einer Risikosenkung von 0,65 (odds ratio 0,43–1,00,  $p = 0,049$ ) zu entfalten, obwohl die Studienergebnisse insgesamt diskordant sind [84]. Im Tierexperiment senkte NAC und auch MnSOD (Magnesium-Superoxid-Dismutase) den artifiziellen Nierenschaden und die im Rahmen der Reperfusion vermehrt auftretenden ROS. Konkret reduzierten beide O<sub>2</sub><sup>-</sup>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, die iNOS-Expression und die Lipidoxidation [85].

Die akute Niereninsuffizienz ist eine häufige (je nach Studie bis zu 50%) und ernstzunehmende Komplikation bei hospitalisierten Patienten, die sich eines kardiochirurgischen Eingriffs unterziehen mussten. Der Einsatz von NAC (je nach Studie 100 mg–150 mg/kg als Bolus, gefolgt von 20 mg–100 mg/kg/h, oder 2  $\times$  600 mg/Tag über 2 Wochen) reduzierte hier allerdings nicht das Risiko eines Nierenversagens [86,87].

### Kardioprotektion

Eine Fülle von Studien belegt die Wirkung von N-Acetylcystein in der Minimierung von Reperfusionsschäden am Herzen. Diese werden von ROS hervorgerufen, die von Granulozyten in der Ischämie und der anschließenden Reperfusion freigesetzt werden [88–92]. Bei 44 Patienten, die sich einer aorto-koronaren Bypassoperation unterziehen mussten, verringerte NAC (50 mg/kg Körpergewicht) und eine mittels Kaltblut durchgeführte Kardioplegie gegenüber der alleinigen Kardioplegie signifikant 6–48 h nach der Reperfusion die Ischämie-getriggerten Albuminspiegel im Blut dieser Patienten [93]. In einer früheren Studie mit einem ähnlichen Design ließen sich mittels der gleichen NAC-Dosis zusätzlich die Troponin- und Malondialdehyd-Serumspiegel als Ausdruck der kardioprotektiven und antioxidativen Wirksamkeit von NAC signifikant senken. [94]. Andere Autoren empfehlen orales oder intravenöses NAC sogar zur Reduktion des myokardialen Ischämieschadens bei instabiler Angina pectoris und drohendem Myokardinfarkt bzw. als koronares Prophylaktikum bei der KHK [88,95,96].

## Fazit

- ▶ Eine Fülle von In-vitro- und tierexperimentellen Studien belegt, dass NAC inhibierend in molekulare und zelluläre redoxabhängige Reaktionswege eingreift.
- ▶ Dies wird nach Paracetamolintoxikation zur Vermeidung von Leberzellnekrosen klinisch genutzt.
- ▶ NAC hat eine gesicherte direkte (= Oxidantien reduzierende) und indirekte (= das Glutathionsystem stimulierende) Wirkung. Somit trägt NAC zu einer indirekten Steigerung des antioxidativen Schutzes bei.
- ▶ Durch Hemmung proinflammatorischer redoxsensitiver Reaktionswege wirkt NAC antiinflammatorisch. Die meisten positiven Studienergebnisse beziehen sich auf in vitro oder tierexperimentelle Versuchsansätze, die keine direkte Übertragung auf die In-vivo-Situation des Menschen erlauben. Humane Studien belegen allerdings, dass NAC auch beim Menschen antiinflammatorisch wirkt.
- ▶ Durch die antiinflammatorischen Eigenschaften wirkt NAC protektiv auf hepato- und nephrotoxische Stimuli sowie auf proinflammatorische Reaktionen in der Lunge, dem Herzen und in Gefäßen.
- ▶ Bei COPD reduzierte NAC in einer Studie das Überblähungsvolumen und bewirkte dadurch eine Leistungssteigerung. COPD-Leitlinien empfehlen NAC nicht in der Routineanwendung, sondern individuell auf dem Boden einer empirischen Entscheidungsgrundlage [55–57].
- ▶ Bei der IPF und der Paracetamol-Intoxikation ist der antioxidative Effekt gesichert. Die britische IPF-Leitlinie empfiehlt den Einsatz von NAC zusammen mit einer Behandlung mit Kortison und einem Immunsuppressivum [45], die aktuelle Leitlinie der American Thoracic Society (ATS) und der European Respiratory Society (ERS) sieht die NAC-Therapie ebenfalls in der o.g. Kombination, aber auch als Monotherapie als Behandlungsoption bei der IPF [97].

## Interessenkonflikt

▼  
A. Gillissen hat Honorar für Beratertätigkeit von der Fa. Hexal erhalten.

## Literatur

- 1 Gillissen A, Jaworska M, Schärting B et al. Nacystelyn, N-acetylcysteine and glutathione inhibit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> related oxidation through intrinsic anti-oxidant properties. *Eur Respir J* 1994; 7: 207
- 2 Aruoma OI. Characterization of drugs as antioxidant prophylactics. *Free Radic Biol Med* 1996; 20: 675–705
- 3 Vogelmeier C. Acetylcysteine bei der Bronchitis und der Pneumonie. *Internist* 1999; 40: 1102–1103
- 4 Jaworska M, Gillissen A, Schärting B et al. N-Acetylcystein: ein funktioneller Sauerstoffradikalfänger in vitro und ex vivo in Monozyten und neutrophilen Granulozyten bei Patienten mit einer COPD. *Pneumologie* 1995; 49: 539–545
- 5 DeRosa SC, Zaretsky MD, Dubs JG et al. N-acetylcysteine replenishes glutathione in HIV infection. *Eur J Clin Invest* 2000; 30: 915–929
- 6 Gillissen A, Jaworska M, Orth M et al. Nacystelyn and N-acetylcysteine augment cellular antioxidant defense in two distinctive ways. *Resp Med* 1997; 91: 159–168
- 7 Sheffner AL, Medler EM, Bailey KR et al. Metabolic studies with N-acetyl cysteine. *Biochem.Pharmacol.* 1966; 15: 1523–1535
- 8 Stey C, Steurer J, Bachmann S et al. The effect of oral N-acetylcysteine in chronic bronchitis: a quantitative systematic review. *Eur Respir J* 2000; 16: 253–262
- 9 Decramer M, Rutten-von-Molken MPMH, Dekhuijzen PNP et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary dis-

- ease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCHUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1552–1560
- 10 Dekhuijzen PNP. Antioxidant properties of N-acetylcysteine: their relevance in relation to chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2004; 23: 629–636
- 11 Decramer M, Dekhuijzen PNR, Troosters T et al. The bronchitis randomized on NAC cost-utility study (BRONCHUS): hypothesis and design. *Eur Respir J* 2001; 17: 329–336
- 12 Kasielski M, Nowak D. Long-term administration of N-acetylcysteine decreases hydrogen peroxide exhalation in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2001; 95: 448–456
- 13 Gillissen A, Nowak D. Characterization of N-acetylcysteine and ambroxol in antioxidant therapy. *Resp.Med.* 1998; 92: 609–623
- 14 Demedts M, Behr J, Buhl R et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2229–2242
- 15 Meyer A, Buhl R, Kampf S et al. Intravenous N-acetylcysteine and lung glutathione of patients with pulmonary fibrosis and normals. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1055–1060
- 16 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: 431–436
- 17 Behr J, Demedts M, Buhl R et al. Lung function in idiopathic pulmonary fibrosis – extended analyses of the IFIGENIA trial. *Resp Research* 2009; 10: 101. doi: 10.1186/1465-9921-10-101
- 18 Behr J, Maier K, Degenkolb B et al. 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: 1897–1901
- 19 Behr J, Degenkolb B, Maier K et al. Increased oxidation of extracellular glutathione by bronchoalveolar inflammatory cells in diffuse fibrosing alveolitis. *Eur Respir J* 1995; 8: 1286–1292
- 20 Ribatti D, Levi-Schaffer F, Kovanen PT. Inflammatory angiogenesis in atherosclerosis – a double-edged sword. *Ann.Med.* 2008; 40: 606–621
- 21 Qiao M, Zhao Q, Lee CF et al. Thiol oxidative stress induced by metabolic disorders amplifies macrophage chemotactic responses and accelerates atherosclerosis and kidney injury in LDL receptor-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29: 1779–1789
- 22 Rahman I, MacNee W. Role of transcription factors in inflammatory lung diseases. *Thorax* 1998; 53: 601–612
- 23 Rahman A, Kefer J, Bando M et al. E-selectin expression in human endothelial cells by TNF-alpha-induced oxidant generation and NF-kappaB activation. *Am J Physiol* 1998; 275: 533–544
- 24 Schmidt AM, Hori O, Chen JX et al. Advanced glycation endproducts interacting with their endothelial receptor induce expression of vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in cultured human endothelial cells and in mice. A potential mechanism for the accelerated vasculopathy of diabetes. *J Clin Invest* 1995; 93: 1395–1403
- 25 Moldovan L, Irani K, Moldovan NI et al. The actin cytoskeleton reorganization induced by Rac1 requires the production of superoxide. *Antioxid Redox Signal* 1999; 1: 29–43
- 26 Nagy J, Demaster EG, Wittmann I et al. Induction of endothelial cell injury by cigarette smoke. *Endothelium* 1997; 5: 251–263
- 27 Bouloumie A, Marumo T, Lafontan M et al. Leptin induces oxidative stress in human endothelial cells. *FASEB* 1999; 13: 1231–1238
- 28 Chua CC, Hamdy RC, Chua BH. Upregulation of vascular endothelial growth factor by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in rat heart endothelial cells. *Free Radic Biol Med* 1998; 25: 891–897
- 29 Ramasamy S, Drummond GR, Ahn J et al. Modulation of expression of endothelial nitric oxide synthase by nordihydroguaiaretic acid, a phenolic antioxidant in cultured endothelial cells. *Mol Pharmacol* 1999; 56: 116–123
- 30 Drummond GR, Cai H, Davis ME et al. Transcriptional and posttranscriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase expression by hydrogen peroxide. *Circ Res* 2000; 89: 347–354
- 31 El Midaoui A, Ismael MA, Lu H et al. Comparative effects of N-acetyl-L-cysteine and ramipril on arterial hypertension, insulin resistance, and oxidative stress in chronically glucose-fed rats. *Can J Physiol Pharmacol* 2008; 86: 752–760
- 32 Vasdev S, Gill VD, Randell E et al. Fructose and moderately high dietary salt-induced hypertension: prevention by a combination of N-acetylcysteine and L-arginine. *Mol Cell Biochem* 2010; 337: 9–16
- 33 Calabrò P, Bianchi R, Caprile M et al. Fructose and moderately high dietary salt-induced hypertension: prevention by a combination of N-acetylcysteine and L-arginine. *Minerva Cardioangiol* 2010 [in press]

- 34 Nagareddy PR, Xia Z, MacLeod KM *et al.* Use of NaCl saline hydration and N-Acetyl Cysteine to prevent contrast induced nephropathy in different populations of patients at high and low risk undergoing coronary artery angiography. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47: 513–520
- 35 Foresti R, Sarathchandra P, Clark JE *et al.* Peroxynitrite induces haem oxygenase-1 in vascular endothelial cells: a link to apoptosis. *Biochem J* 1999; 339: 729–736
- 36 Hsieh HJ, Cheng CC, Wu ST *et al.* Increase of reactive oxygen species (ROS) in endothelial cells by shear flow and involvement of ROS in shear-induced c-fos expression. *J Cell Physiol* 1998; 175: 162
- 37 Yeh LH, Park YJ, Hansalia RJ *et al.* Shear-induced tyrosine phosphorylation in endothelial cells requires Rac1-dependent production. *Am J Physiol* 1999; 276: 838–847
- 38 Hsieh AL, Cheng CC, Wu ST *et al.* Increase of reactive oxygen species (ROS) in endothelial cells by shear flow and involvement of ROS in shear-induced c-fos expression. *J Cell Physiol* 1998; 175: 156–162
- 39 Su B, Mitra S, Gregg H *et al.* Redox regulation of vascular smooth muscle cell differentiation. *Circ Res* 2001; 89: 39–46
- 40 Bast A, Weseler AR, Haenen GRMM *et al.* Oxidative stress and antioxidants in interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16: 516–520
- 41 Cantin AM, Larivée P, Bégin RO. Extracellular glutathione suppresses human lung fibroblasts proliferation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1990; 3: 79–85
- 42 Rom WN, Bitterman PB, Rennard SI *et al.* Characterization of the lower respiratory tract inflammation of nonsmoking individuals with interstitial lung disease associated with chronic inhalation of inorganic dusts. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 1429–1434
- 43 Airaghi L, Ciceri L, Giannini S *et al.* Idiopathic pulmonary hemosiderosis in an adult. Favourable response to azathioprine. *Monaldi Arch Chest Dis* 2001; 56: 211–213
- 44 Raghu G, DePaso WJ, Cain K *et al.* Azathioprine combined with prednisolone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 291–296
- 45 Wells AU, Hirani N. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax* 2008; 63: 1–58
- 46 Poole PJ, Black PN. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 2: CD001287
- 47 Sutherland ER, Crapo JD, Bowler RP. N-Acetylcysteine and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2006; 3: 195–202
- 48 Allegra L, Cordaro CI, Grassi C. Prevention of acute exacerbations of chronic obstructive bronchitis with carbocysteine lysine salt monohydrate: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Respiration* 1996; 63: 174–180
- 49 British Thoracic Society Research Committee. Oral N-Acetyl cysteine and exacerbation rates in patients with chronic bronchitis and severe airways obstruction. *Thorax* 1985; 40: 832–835
- 50 Hansen NC, Skriver A, Brorsen-Rijs L *et al.* Orally administered N-acetylcysteine may improve general well-being in patients with mild chronic bronchitis. *Respir Med* 1994; 88: 531–535
- 51 Pellegrino R, Decramer M, van Schayck C *et al.* Quality control of spirometry: a lesson from the BRONCUS trial. *Eur Respir J* 2005; 26: 1104–1109
- 52 Stav D, Raz M. Effect of N-acetylcysteine on air trapping in COPD: a randomized placebo-controlled study. *Chest* 2009; 136: 381–386
- 53 Zheng JP, Kang J, Huang SG *et al.* Effect of carbocysteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE study): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2008; 371: 2013–2018
- 54 Aitio M-L. N-acetylcysteine – passe-partout or much ado about nothing? *Br J Clin Pharmacol* 2005; 61: 5–15
- 55 GOLD Executive Committee. Global initiative for chronic obstructive lung disease. 2010; [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com)
- 56 Vogelmeier C, Buhl R, Criege C-P *et al.* Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). *Pneumologie* 2007; 61: 1–40
- 57 National clinical guideline centre. Hrsg. Chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. London: 2010; <http://guidance.nice.org.uk/CG101/Guidance/pdf/English>
- 58 Lukas R, Schärfling B, Schultze-Werninghaus G *et al.* Antioxidantien-Therapie mit N-Acetylcystein und Vitamin C bei Patienten mit chronischer Bronchitis. *Dtsch Med Wschr* 2005; 130: 563–567
- 59 Bridgeman MME, Marsden M, Selby C *et al.* Effect of N-acetylcysteine on the concentrations of thiols in plasma, bronchoalveolar lavage fluid, and lung tissue. *Thorax* 1994; 49: 670–675
- 60 Rahman I. Antioxidant therapeutic advances in COPD. *Ther Adv Respir Dis* 2008; 2: 351–374
- 61 Zuin R, Palamidese A, Negrin R *et al.* High-dose N-acetylcysteine in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Drug Invest* 2006; 25: 401–408
- 62 Libby P. Role of inflammation in atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis. *Am J Med* 2008; 121: 21–31
- 63 Cimen MY, Cimen OB, Kacmaz M *et al.* Oxidant/antioxidant status of the erythrocytes from patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2000; 19: 275–277
- 64 Vasanthi P, Nalini G, Rajasekhar G. Status of oxidative stress in rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis* 2009; 12: 29–33
- 65 Nakagawa S, Arai Y, Mazda O *et al.* N-acetylcysteine prevents nitric oxide-induced chondrocyte apoptosis and cartilage degeneration in an experimental model of osteoarthritis. *J Orthop Res* 2010; 28: 156–163
- 66 Homandberg GA, Hui F, Wen C. Fibronectin fragment mediated cartilage chondrolysis II. Reparative effects of anti-oxidants. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1317: 143–148
- 67 Homandberg GA, Wen C, Hui F. Agents that block fibronectin fragment-mediated cartilage damage also promote repair. *Inflamm Res* 1997; 46: 467–471
- 68 De Flora S, Izzotti A, D'Agostini F *et al.* Antioxidant activity and other mechanisms of thiols in chemoprevention of mutation and cancer. *Am J Med* 1991; 91: 122–130
- 69 Balansky R, Ganchev G, Ilcheva M *et al.* Prenatal N-acetylcysteine prevents cigarette smoke-induced lung cancer in neonatal mice. *Carcinogenesis* 2009; 30: 1398–1401
- 70 Balansky R, Ganchev G, Ilcheva M *et al.* Prevention of cigarette smoke-induced lung tumors in mice by budesonide, phenethyl isothiocyanate, and N-acetylcysteine. *Int J Cancer* 2010; 126: 1047–1054
- 71 Cotter MA, Thomas J, Cassidy P *et al.* N-acetylcysteine protects melanocytes against oxidative stress/damage and delays onset of ultraviolet-induced melanoma in mice. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 5952–5958
- 72 De Flora S, Izzotti A, D'Agostini F *et al.* Mechanisms of N-acetylcysteine in the prevention of DNA damage and cancer, with special reference to smoking-related end-points. *Carcinogenesis* 2001; 22: 999–1013
- 73 De Flora S. Mechanisms of inhibitors of mutagenesis and carcinogenesis. *Mutation Research* 1998; 402: 151–158
- 74 van Zandwijk N, Dalesio O, Pastorino U *et al.* EUROSCAN, a randomized trial of vitamin A and N-acetylcysteine in patients with head and neck cancer or lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 91: 977–986
- 75 Bonanomi L, Gazzaniga A. Toxicological, pharmacokinetic and metabolic studies of acetylcysteine. *Eur J Respir Dis* 1980; 61: 45–51
- 76 Prescott LF, Donovan JW, Jarvie DR *et al.* The disposition and kinetics of intravenous N-acetylcysteine in patients with paracetamol overdosage. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 37: 501–506
- 77 Kim K, Rhim T, Choi I *et al.* N-acetylcysteine induces cell cycle arrest in hepatic stellate cells through its reducing activity. *J Biol Chem* 2001; 276: 40591–40598
- 78 Shaikh ZA, Vu TT, Zaman K. Oxidative stress as a mechanism of chronic cadmium-induced hepatotoxicity and renal toxicity and protection by antioxidants. *Toxicol Appl Pharmacol* 1999; 154: 263
- 79 Weigand MA, Plachky J, Thies JC *et al.* N-acetylcysteine attenuates the increase in alpha-glutathione S-transferase and circulation ICAM-1 and VCAM-1 after reperfusion in humans undergoing liver transplantation. *Transplantation* 2001; 72: 694–698
- 80 Hur G, Ryu YS, Yun HY *et al.* Hepatic ischemia/reperfusion in rats induces iNOS gene transcription by activation of NF-kappaB. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 261: 917–922
- 81 Hilmi IA, Peng Z, Planinsic RM *et al.* N-acetylcysteine does not prevent hepatorenal ischaemia-reperfusion injury in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2010 [im Druck]
- 82 McKay A, Cassidy D, Sutherland F *et al.* Clinical results of N-acetylcysteine after major hepatic surgery: a review. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2008; 15: 473–478



- 83 *Thies JC, Teklote J, Clauer U et al.* The efficacy of N-acetylcysteine as a hepatoprotective agent in liver transplantation. *Transpl Int* 1998; 11: 390–392
- 84 *Pannu N, Manns B, Lee H et al.* Systematic review of the impact of N-acetylcysteine on contrast nephropathy. *Kidney Int* 2004; 65: 1366–1374
- 85 *Kim J, Jang HS, Park KM.* Reactive oxygen species generated by renal ischemia and reperfusion trigger protection against subsequent renal ischemia and reperfusion injury in mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 298: 158–166
- 86 *Park M, Coca SG, Nigwekar SU et al.* Prevention and treatment of acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery: a systematic review. *Am J Nephrol* 2010; 31: 408–418
- 87 *Adabag AS, Ishani A, Bloomfield HE et al.* Efficacy of N-acetylcysteine in preventing renal injury after heart surgery; a systematic review of randomized trials. *Eur Heart J* 2009; 30: 1910–1917
- 88 *Sochman J.* N-acetylcysteine in acute cardiology: 10 years later. What do we know and what would we like to know?! *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1422–1428
- 89 *Ambrosio G, Chiariello M.* Myocardial reperfusion injury: mechanisms and management. *Am J Med* 1991; 91: 86–88
- 90 *Cecconi C, Curello S, Cargnoni A et al.* The role of glutathione status in the protection against ischaemic and reperfusion damage: effects of N-acetylcysteine. *Mol Cell Cardiol* 1988; 20: 5–13
- 91 *Saini-Chohan HK, Dhala NS.* Attenuation of ischemia-reperfusion-induced alterations in intracellular Ca<sup>2+</sup> in cardiomyocytes from hearts treated with N-acetylcysteine and N-mercaptopyropionylglycine. *Can J Physiol Pharmacol* 2009; 87: 1110–1119
- 92 *Victor VM, Apostolova N, Herance R et al.* Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in atherosclerosis: mitochondria-targeted antioxidants as potential therapy. *Curr Med Chem* 2009; 16: 4654–4667
- 93 *Karahan SC, Koramaz I, Altun G et al.* Ischemia-modified albumin reduction after coronary bypass surgery is associated with the cardioprotective efficacy of cold-blood cardioplegia enriched with N-acetylcysteine: a preliminary study. *Eur Surg Res* 2010; 44: 30–36
- 94 *Koramaz I, Pulathan Z, Usta S et al.* Cardioprotective effect of cold-blood cardioplegia enriched with N-acetylcysteine during coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 613–618
- 95 *Marchetti G, Lodola E, Licciardello L et al.* Use of N-acetylcysteine in the management of coronary artery diseases. *Cardiolocia* 1999; 44: 633–637
- 96 *Yesilbursa D, Serdar A, Senturk T et al.* Effect of N-acetylcysteine on oxidative stress and ventricular function in patients with myocardial infarction. *Heart Vessels* 2006; 21: 33–37
- 97 *Raghu G, Collard HR, Egan JJ et al.* An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 788–824