
Sarcoïdose: Natuurlijk quercetine!

De ervaringen van een marathonloper

Wanneer je langdurig gaat hoesten en je na vele onderzoeken de diagnose 'Sarcoïdose' krijgt, wil je maar één ding van je behandelend arts weten: wat gaan we er aan doen? Welke medicatie krijg ik? Als het antwoord dan is: 'Niets, u bent als marathonloper nog veel te fit om medicatie te krijgen, we wachten voorlopig af of de ziekte progressief is', dan voel je je als patiënt niet prettig, zeker als lijdzaam afwachten niet in je systeem zit. Maar ook voor een arts zal dit vaak een onbevredigend antwoord zijn, hij zal z'n patiënt - denk ik - bij voorkeur actief willen helpen, maar moet tegelijkertijd een kosten-batenafweging maken: is een paardenmiddel wel geschikt op dit moment en: heiligt het doel alle middelen wel? Wat doe je dan als sarcoïdosepatiënt die niet bij de pakken neer wil zitten?

DOOR: TON GORISSEN

Een paar weken na de verbouwing van de keuken – ik ben doe-het-zelver – in april 2010 begon ik te hoesten. Tijdens het sleuvenfrezen had ik ondanks een mondkapje toch veel slijpsel binnengekregen. Na een maand besloot ik mijn huisarts te raadplegen die in eerste instantie dacht aan een astmatische reactie en Ventolin® (salbutamol) voorschreef, vervolgens Atrovent® (ipratropium) en als laatste Flixotide® (fluticason). Geen van de inhalatiemiddelen mocht echter baten en half augustus verwees hij me door naar het ziekenhuis voor een röntgenfoto van de longen. Een dag later belde hij op met de mededeling dat er een beeld passend bij sarcoïdose te zien was op de longfoto (figuur 1) en adviseerde vervolgonderzoek bij een longarts.

Onderzoeken

Vanaf eind augustus 2010 werden er in het ziekenhuis talloze onderzoeken gedaan: bloed- en longfunctie-onderzoek, een HRCT-scan, bronchoalveolaire lavage, ECG, weefselonderzoek, maar er konden weinig 'harde' kenmerken voor sarcoïdose worden vastgesteld. Er was geen sprake van uiterlijke symptomen (huidvlekken, lymfklieren), geen vergrote hilsuklieren, geen verhoging van angiotensine-convertering enzym (ACE) en calcium in het bloed en ook BAL-onderzoek en ECG lieten geen afwijkingen zien. De spirometrie was licht restrictief, op de longfoto was een diffuus interstitieel beeld zichtbaar en de CT-scan liet zien dat vooral in de bovenkwabben van de longen micronoduli aanwezig waren. Te weinig bewijs om de diagnose 'sarcoïdose' met zekerheid te stellen werd gezegd.



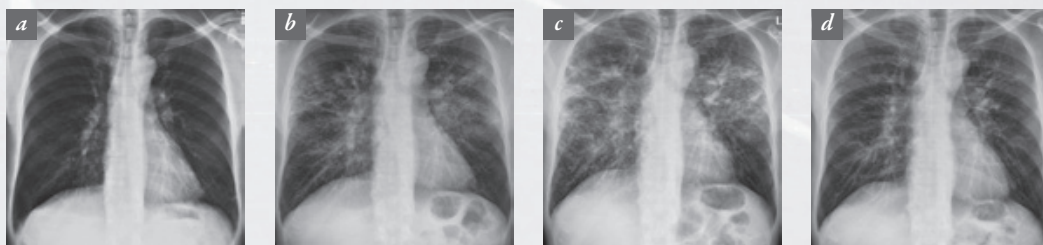
*Dr. ir. Ton Gorissen is marathonloper en heeft in 2010 op 50-jarige leeftijd sarcoïdose gekregen. In het dagelijks leven is hij directeur bij IsoLife bv, een bedrijf dat sinds 2005 planten labelt met de stabiele isotopen ^{13}C en ^{15}N t.b.v. wetenschappelijk onderzoek op het gebied van de Life Sciences. Voordien werkte hij 20 jaar als wetenschappelijk onderzoeker bij Wageningen UR.
e-mail: ton.gorissen@upcmail.nl.*

Tumor Necrose Factor- α (TNF- α)

Het hoesten was inmiddels in de loop van de zomer van 2010 tot grote hoogte gestegen en zodra ik begreep niet voor medicatie in aanmerking te komen omdat ik daarvoor te fit was, ben ik gaan zoeken in 'Web of Science' naar meer informatie over sarcoïdose. Al snel werd duidelijk dat TNF- α een uitermate belangrijke rol speelt bij inflammatoire longziektes.¹ Al zoekende stuitte ik op publicaties van onderzoekers bij de University of Buffalo, New York, die in 1996 als eersten een verband legden tussen quercetine, een van de krachtigste antioxidanten, en inhibitie van TNF- α .^{2,3} Vervolgens was de link snel gelegd tussen quercetine en sarcoïdose en kwam ik op het spoor van het onderzoek van dr. Agnes Boots (toen nog aio), prof. Marjolein Drent en prof. Aalt Bast bij de Universiteit Maastricht. In één van hun publicaties beschreven ze hoe TNF- α in staat was via activering van NF- κB , de productie van TNF- α zelf te versterken⁴, een feed-forward reactie die moeilijk in toom te houden is. Maar zij deden dus onderzoek aan quercetine en dat trok uiteraard mijn aandacht.

Quercetine

Quercetine is een natuurlijke stof die o.a. voorkomt in appels, abrikozen, broccoli, boerenkool, bessen, druiven en tomaten. Deze plantencomponent is niet erg bekend, maar wel één van de meest wijdverspreide flavonoiden. M.n. granaatappels bevatten hoge concentraties en in de oudheid was bij de Egyptenaren al bekend dat deze vruchten een anti-inflammatoir effect hadden.⁵ Zelf kende ik beroepshalve de stof toevallig omdat we hem voor voedingsonderzoek al eens hadden geëxtraheerd uit uien. Het onderzoek bij Maastricht UMC gaf mij een handvat: ik kon zelf iets doen! Maar hoeveel quercetine kun je ongestraft nuttigen? Er waren negatieve fysiologische effecten bekend op de glutathionconcentratie (GSH), beschreven als de quercetine-paradox.⁶ Gelukkig waren er op het gebied van voedingsadditieven enkele wetenschappelijke publicaties beschikbaar, waarop ik mijn quercetine-dosering enigszins kon baseren.^{7,8} Ik besloot vanaf half september 2010 dagelijks 1000 mg quercetine te gaan slikken gedurende 10 weken. Deze dosis slikte ik in de vorm van 2 capsules van 500 mg



Figuur 1. Normale longfoto voor presentatie sarcoïdose (a: 2005) en longfoto's met diffuus interstitieel beeld gedurende de periode 2010-2011. b: augustus 2010, 4 maanden sarcoïdose; c: september 2011, op het 'hoogtepunt'; d: controle oktober 2015.

(Jarrow Formulas, Los Angeles, USA; www.jarrow.com). De keuze van het merk was gebaseerd op het feit dat dit bedrijf al sinds 1977 bestaat, helder is over haar kwaliteitscontrole en over alle componenten die naast quercetine in de capsule zitten.

Hoestindex

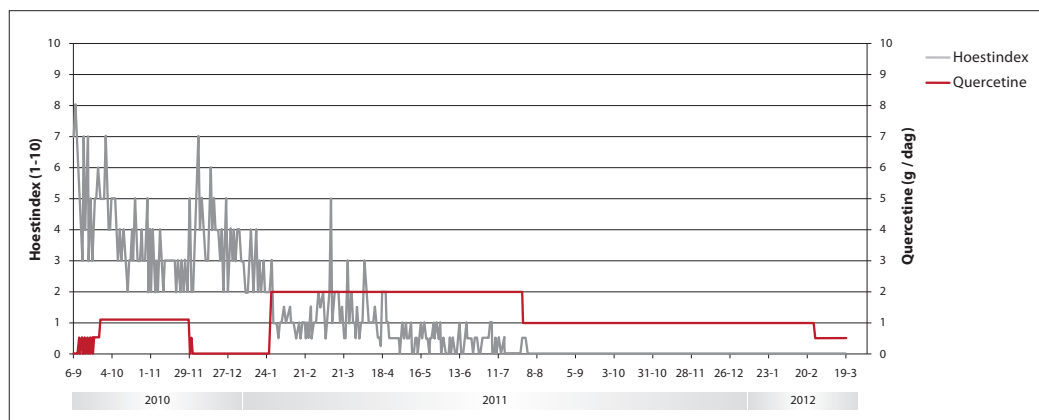
Natuurlijk wilde ik wel kunnen monitoren of de quercetine-inname enig effect had en aangezien op dat moment een continue hoestprikkel en langdurig hoesten de duidelijkste symptomen waren van m'n sarcoidose, heb ik een 'hoestindex' geformuleerd (een Visueel Analoge Schaal). Een dag niet hoesten zou een '0' krijgen en de hele dag hoesten een '7' tot '8'. Een '9' – '10' had ik gereserveerd voor hoesten tijdens de nachtelijke uren, maar tot mijn geluk heb ik er dan nooit last van gehad: ik kon altijd goed slapen. Een dergelijke hoestindex is natuurlijk een heel subjectieve maatstaf, maar bij gebrek aan beter heb ik hem ongeveer een jaar dagelijks bijgehouden in Excel (figuur 2). Niet als wetenschappelijk experiment, maar als een indicator of er een respons optrad.

Al binnen een paar weken na het starten van de quercetine-inname leek de hoest te verminderen. De hele hoge pieken verminderden en ik kreeg overdag zelfs soms

een langere periode rust. Eind november 2010 ben ik - met de quercetine-paradox in m'n achterhoofd - tijdelijk gestopt voor een 'wash-out'-periode. Eigenlijk werd het hoesten meteen daarop weer intenser, maar ik durfde toch niet direct verder te gaan met quercetine-inname.

Aanvullende onderzoeken en second-opinion

Omdat de diagnose 'Sarcoidose' niet met zekerheid was vastgesteld, raadde de longarts een longbiopsie aan. Het was inmiddels januari 2011 en ik liep al 9 maanden te hoesten, alle spieren in m'n borstkas deden continue zeer. Ik twijfelde. Een longbiopsie uitvoeren alleen voor het stellen van een diagnose? De twijfel leidde er tenslotte toe om een second-opinion te vragen in het ILD Expertisecentrum van het St. Antonius Ziekenhuis in Nieuwegein. Daar werden weer nieuwe onderzoeken uitgevoerd: een PET-scan, lymfeklierbiopsien in de hals, CT-scan, echo-bronchoscopie (EBUS), bloed- en spirometrieonderzoeken. Prof. Grutters concludeerde tenslotte dat het voor meer dan 95% zeker was dat ik sarcoidose had, voor meer zekerheid was toch een longbiopsie nodig. Maar met die onzekerheid kon ik wel leven. Waar ik meer moeite mee had was dat me werd verteld dat ik sarcoidose stadium III-IV had, waarvan ik in een toen recent artikel



Figuur 2. Invloed van quercetine-inname op de hoestindex.

had gelezen dat de spontane remissie slechts 20-0% zou zijn!⁹ De schrik sloeg mij om het hart, hoe moest dat zonder medicijnen verder gaan? Omdat ik gezien mijn goede fysieke gesteldheid (nog) niet voor medicatie in aanmerking kwam, terwijl de ‘bewolking’ op de longfoto’s in mijn ogen angstvallig toenam, was mijn hoop op quercetine gevestigd.

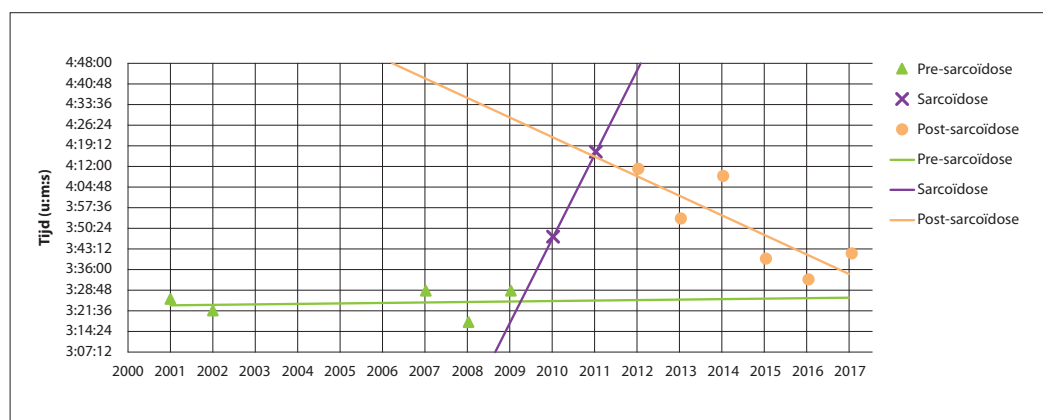
Herstart gebruik quercetine

Intussen had ik meer literatuur over voedingsadditieven gevonden waarin gedurende langere periodes quercetine werd toegediend. Aangezien het hoesten me inmiddels ‘de keel uithing’ maar vooral omdat ik merkte dat m’n lichamelijke conditie terug begon te lopen (zie kopje ‘Marathonlopen’), besloot ik vanaf begin februari dagelijks 4 x 500 mg quercetine te gaan slikken. Dat heb ik een half jaar vol durven houden omdat ik merkte dat deze quercetine-dosis een sterk effect had. In de grafiek is duidelijk te zien dat het hoesten al heel snel op een lager niveau kwam te liggen en begin augustus 2011 was het na 15 maanden zelfs helemaal uitgedoofd. Wat een verademing!

Marathonlopen

De hoestindex was natuurlijk een erg subjectieve

maatstaf, maar voor mij als sarcoïdosepatiënt een prettige omdat ik dagelijks een meting had waarmee ik het hoestverloop kon volgen. Ik had echter ook een objectievere maatstaf ter beschikking. Sinds tientallen jaren is hardlopen een passie van me en vanaf 1997 vooral ook het lopen van marathons – in de stad (bijvoorbeeld Rotterdam), de natuur (Ardennen) en in de bergen (Jungfrau) – ze hebben allemaal hun charmes. In de jaren 2001-2009, vóór m’n sarcoïdose, liep ik vlakke stadsmarathons meestal tussen 3u:20m en 3u:30m (figuur 3, groene lijn). In 2010 viel het effect van sarcoïdose nog wel mee, ondanks het vele hoesten: de tijd liep op naar 3u:47m, maar niet dramatisch. Daarbij had ik het geluk dat de hoestprikkels tijdens het hardlopen altijd afwezig was. Langzaamaan ging het hardlopen echter steeds slechter, hoewel het hoesten afnam, liep de eindtijd van de Amsterdam Marathon in oktober 2011 op naar 4u:47m. De paarse lijn in figuur 3 gaf weinig reden tot optimisme en dit waren dan nog de snelste marathons. M’n loopmaten heb ik toen zelfs gemeld te gaan stoppen met marathonlopen en over te stappen naar halve marathons. Het bleek een voortijdig bericht. Al spoedig gingen de tijden op de halve marathon weer naar beneden en in augustus 2012 waagde ik me toch



Figuur 3. Effect van sarcoïdose op de snelste jaarlijkse marathontijden (groen: vóór sarcoïdose; paars: tijdens progressieve sarcoïdose; blauw: tijdens herstel van sarcoïdose. Doorgetrokken lijnen zijn (berekende) lineaire trendlijnen.

weer aan een hele marathon. Achteraf gezien was in oktober 2011 ongeveer het keerpunt bereikt, daarna ging het ieder jaar weer beter. Het heeft evenwel nog tot 2016 geduurd voordat ik weer in de buurt kwam van de groene lijn.

Longfoto's

Tijdens de sarcoïdose zijn er natuurlijk talloze longfoto's gemaakt (figuur 1). Figuur 1c toont duidelijk aan dat de longfoto van oktober 2011 – de grootste dip tijdens het marathonlopen – ook de slechtste in de reeks was. Duidelijk is dat de sarcoïdose was geïntensiveerd t.o.v. 2010 – “de ‘bewolking’ in m'n longen was weer toegenomen”, meldde ik regelmatig thuis. Tussen m'n marathontijden en deze ‘bewolking’ op m'n longfoto's leek een correlatie te bestaan. M'n marathontijden waren een behoorlijk objectieve indicator voor het beeld op de longfoto's – of andersom.

Follow-up gebruik quercetine

Hoewel ik sinds augustus 2011 weer hoestvrij door het leven ging, was de sarcoïdose nog niet op haar hoogtepunt getuige de longfoto's en de achteruitlopende marathontijden. Toen het hoesten was verdwenen, besloot ik de dagelijkse quercetine-inname te halveren tot 2 x 500 mg. Die dosis heb ik ruim een half jaar geslikt totdat rond 1 maart 2012 duidelijk werd dat m'n lichamelijke conditie beter werd. Het hardlopen ging me weer gemakkelijker af en de longfoto van maart 2012 bevestigde de verbeterde gesteldheid van m'n longen, het was niet meer ‘zwaar bewolkt’, maar ‘half bewolkt’ geworden. Vanaf die tijd heb ik nog wel langdurig 500 mg/dag geslikt totdat het in 2015 weer ‘licht bewolkt’ was in m'n longen (figuur 1d) en ik weer redelijk moeiteloos marathons kon lopen. Nadien is het alleen maar vooruitgegaan, het hoesten is niet meer teruggekeerd en de marathontijden liggen nu nog maar een fractie boven de groene lijn – maar dat kan ook door de toenemende leeftijd komen...

Maatschappelijk

Natuurlijke plantaardige componenten als ‘medicijn’ zijn heel populair, getuige de vele ‘Super fruits’ en voedingsadditieven die op de markt zijn. Zelf ben ik nooit een groot aanhanger geweest omdat de werking vaak niet wetenschappelijk is aangetoond. Door mijn sarcoïdose ben ik daar iets anders tegenaan gaan kijken omdat de kennis over medicijnen grotendeels door farmaceutische bedrijven wordt gegenereerd en dus gedreven wordt door een winst oogmerk – daar is niets op tegen, maar het is wel van belang.

Talloze natuurlijke componenten verdienen het om meer wetenschappelijk onderzoek aan te verrichten omdat ze de maatschappij mogelijk veel geld kunnen besparen. Van de farmaceutische industrie kan men niet verwachten dat zij onderzoek gaat doen naar de effecten van quercetine op sarcoïdose of andere inflammatoire (long) aandoeningen omdat er te weinig sarcoïdosepatiënten zijn én er te weinig te verdienen valt met quercetine.

Van de overheid mogen we daarentegen wel verwachten dat zij onderzoek faciliteert dat de behandelingskosten sterk kan reduceren. Niet alleen door het initiëren van NWO-projecten, maar ook met langdurig vervolgonderzoek wanneer positieve resultaten uit NWO-projecten niet door de farmaceutische industrie worden opgepakt vanwege bovenstaande redenen.

Bij elkaar komen ...
is het begin.
Met elkaar doorgaan
is vooruitgang.
Samenwerken
is succes.

NPN DRUKKERS
www.npndrukkers.nl

Voor de praktijk

De meeste patiënten zullen bij een bezoek aan een arts graag te horen krijgen wat de diagnose is en met welke medicatie de ziekte eventueel behandeld kan worden. Geneesmiddelen hebben echter ook een keerzijde. Ze kunnen ongewenste bijwerkingen hebben. Voor patiënten die nog relatief fit zijn en geen bedreigende functionele stoornissen hebben wordt er een afwachtend beleid gevoerd om te zien of de ziekte zich al dan niet progressief ontwikkelt. Dit kan een patiënt onzeker maken en frustrerend zijn. Een goedkoop en relatief onschuldig natuurlijk middel als quercetine kan in het geval sarcoïdose - maar mogelijk ook andere interstitiële of inflammatoire aandoeningen - hulp bieden: het middel heeft de potentie om de ziekte af te zwakken én de patiënt heeft het gevoel dat er toch iets gedaan wordt. Natuurlijk moet er wel een eerlijke en duidelijke uitleg bij worden gegeven – mijn ervaringen vormen nog geen wetenschappelijk bewijs. Ook het opperen van een methode om de expressie van symptomen subjectief en/of objectief te meten en registreren, kan wellicht door patiënten als prettig worden ervaren.

Referenties

1. Rahman I, W MacNee. Role of transcription factors in inflammatory lung diseases. *Thorax* 1998; 53: 601–612.
2. Middleton E, et al. Abstract 917 The inhibitory effects of the flavonoid quercetin on endotoxin (LPS)-stimulated production of Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) by normal human peripheral blood mononuclear cells (PBMC). *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 412.
3. Nair MP, et al. The flavonoid quercetin inhibits proinflammatory cytokine (Tumor Necrosis Factor Alpha) gene expression in normal peripheral blood mononuclear cells via modulation of the NF κ B-system. *Clin Vaccine Immunol* 2006; 13: 319–328.
4. Boots AW, et al. Antioxidant status associated with inflammation in sarcoidosis: A potential role for antioxidants. *Respir Med* 2009; 103: 364-372.
5. Harrison AP, RG Cooper. Quercetin: health benefits with relevance to TNF- α -linked inflammatory diseases. 2008; 2: 135-139.
6. Boots AW, et al. The quercetin paradox. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007; 222: 89-96.
7. Conquer JA, et al. 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.
8. Edwards RL, et al. Quercetin reduces blood pressure in hypertensive subjects. *J Nutr* 2007; 137: 2405-2411.
9. Cottin V. Sarcoïdose pulmonaire: difficultés du diagnostic. *Le Revue Med Interne* 2011; 32: 93-100.

