

Aan de Minister van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Uw brief van  
2 april 2008

Uw kenmerk  
GMT/VDG 2839349

Datum  
12 januari 2009

Ons kenmerk  
PAK/28120566

Behandeld door  
mw dr. P.K. Cheung

Doorkiesnummer  
(020) 797 88 10

Onderwerp  
Vergoeding van acetylcysteïne

Geachte heer Klink,

Bij brief van 2 april 2008 vroeg u het CVZ om een advies over de vergoedingsvoorwaarden van het geneesmiddel acetylcysteïne. Aanleiding hiervoor is een verzoek van de vaste commissie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport van de Tweede Kamer om de vergoedingsvoorwaarden van acetylcysteïne uit te breiden met de indicatie posttraumatische dystrofie (complex regionaal pijn syndroom type 1; CRPS-1). Deze toepassing van acetylcysteïne vormt op dit moment geen te verzekeren prestatie. U vraagt het CVZ te toetsen of de huidige nadere voorwaarden nog voldoen. Indien dit niet geval is, vraagt u het CVZ een voorstel tot actualisatie te doen.

#### Beantwoording vraag van de vaste commissie

Acetylcysteïne is niet geregistreerd voor een toepassing bij het CRPS-1. Deze toepassing van acetylcysteïne voldoet ook niet aan de nadere voorwaarden, zoals vermeld op bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering. Om over te kunnen gaan tot een uitbreiding van de nadere voorwaarden dient een toetsing plaats te vinden op een drietal criteria:

- 1) het gaat om een aandoening die in ons land bij minder dan 1:150.000 inwoners voorkomt; en
- 2) de werkzaamheid van het geneesmiddel bij die aandoening is wetenschappelijk onderbouwd; en
- 3) er is in ons land voor die aandoening geen behandeling mogelijk met enig ander voor die aandoening geregistreerd geneesmiddel.

De Commissie Farmaceutisch Hulp (CFH) van het CVZ heeft een inhoudelijke beoordeling uitgevoerd over de toepassing van acetylcysteïne bij CRPS-1. De CFH heeft geconcludeerd dat de aandoening CRPS-1 vaker voorkomt dan 1:150.000 en dat de werkzaamheid van acetylcysteïne bij CRPS-1 wetenschappelijk onvoldoende is onderbouwd. Hiermee is het derde criterium niet meer relevant.

De vraag van de vaste commissie kan met een ontkenning worden beantwoord.

### Recente ontwikkelingen

Acetylcysteïne wordt op dit moment uitsluitend vergoed voor een verzekerde met chronische obstructief longlijden als deze wordt behandeld overeenkomstig de richtlijnen. Rondom deze (geregistreerde) toepassingen van acetylcysteïne zijn er recentelijk relevante ontwikkelingen gaande. Mede aan de hand van deze externe signalen heeft het CVZ de totale vergoedingstatus van acetylcysteïne opnieuw beoordeeld. De bevindingen van het CVZ vindt u in het rapport uitstroomadvies acetylcysteïne dat als bijlage is toegevoegd.

### Pakketadvies: uitstroom acetylcysteïne

Onlangs zijn de diverse richtlijnen door de beroepsgroepen herzien, met als consequentie dat de behandelindicatie van acetylcysteïne bij longaandoeningen is komen te vervallen. Door het ontbreken aan effectiviteit heeft de Commissie Farmaceutische Hulp van het CVZ ook geconcludeerd dat er geen plaats meer is voor de toepassing van acetylcysteïne bij de behandeling van COPD en Cystic Fibrose. Op grond van het voorgaande adviseert het CVZ u om alle geregistreerde geneesmiddelen met acetylcysteïne als enige werkzame stof te verwijderen uit het geneesmiddelenvergoedingssysteem. Het gaat hierbij om zowel de orale toedieningsvormen, de infusievloeistoffen als de inhalatievloeistoffen. Deze middelen kunnen verwijderd worden uit bijlage 1 en 2 van de Regeling zorgverzekering. Bij paracetamolintoxicatie is acetylcysteïne het antidotum van eerste keus. Deze toepassing van acetylcysteïne is een onderdeel van de geneeskundige zorg, deze aanspraak kan gehandhaafd worden. Het verwijderen van acetylcysteïne uit het geneesmiddelenvergoedingssysteem zal leiden tot een vermindering van de kosten van ruim 7 miljoen euro per jaar. Hierin zijn overigens niet de kosten van eventuele vervangende behandelingen verwerkt.

In de voorbereidende fase van dit advies is een uitgebreide consultatie gehouden onder tien belanghebbende partijen zoals behandelaren, patiënten, zorgverzekeraars en fabrikanten. Van zes partijen heeft het CVZ een schriftelijke reactie ontvangen. Daarnaast is ook de Adviescommissie Pakket (ACP) van het CVZ om advies gevraagd. Deze input is in het advies verwerkt.

Tot slot meld ik dat u in de loop van 2009 nog een vervolgrapport over dit onderwerp van het CVZ kan verwachten. Het gaat om de beoordelingen van andere mucolytica die nu opgenomen zijn in het geneesmiddelenvergoedingssysteem en worden toegepast bij longlijden. Het huidige advies heeft zich namelijk beperkt tot het middel acetylcysteïne. In het kader van consistent beleid vindt het CVZ het wenselijk ook de gehele groep te reviseren. De planning is dat dit vervolgrapport aan u uitgebracht kan worden rond juli 2009, zodat een integrale pakketmaatregel van alle mucolytica met ingang van 1 januari 2010 haalbaar is.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans  
Voorzitter Raad van Bestuur

Bijlage: Pakketadvies uitstroom acetylcysteïne.

## Samenvatting

Acetylcysteïne is een mucolyticum (slijmoplossend middel) dat op dit moment uitsluitend wordt vergoed voor een verzekerde met chronische obstructief longlijden als deze wordt behandeld overeenkomstig de richtlijnen. Recentelijk zijn de diverse richtlijnen door de beroepsgroepen herzien, met als consequentie dat de behandelindicatie van acetylcysteïne bij longaandoeningen is komen te vervallen. Door het ontbreken aan effectiviteit heeft de Commissie Farmaceutische Hulp van het CVZ ook geconcludeerd dat er geen plaats meer is voor de toepassing van acetylcysteïne bij de behandeling van COPD en cystic fibrose (taaislijmziekte).

Op grond van het voorgaande adviseert het CVZ de minister om alle geregistreerde geneesmiddelen met acetylcysteïne als enige werkzame stof te verwijderen uit het geneesmiddelenvergoedingssysteem. Het gaat hierbij om zowel de orale toedieningsvormen, de infusievloeistoffen als de inhalatievloeistoffen. Deze middelen kunnen verwijderd worden uit bijlage 1 en 2 van de Regeling zorgverzekering. Deze maatregel zal leiden tot een vermindering van de kosten van ruim 7 miljoen euro per jaar.

Bij paracetamolintoxicatie is acetylcysteïne het antidotum van eerste keus, deze toepassing van acetylcysteïne is en blijft beschikbaar als onderdeel van de geneeskundige zorg.

Verder kan het toepassen van acetylcysteïne bij complex regionaal pijnsyndroom type 1 volgens de Commissie Farmaceutische Hulp van het CVZ niet worden beschouwd als rationele farmacotherapie. Daarom is er geen reden om deze niet-geregistreerde toepassing van acetylcysteïne aan te merken als een te verzekeren prestatie.

## 1. Uitstroomadvies acetylcysteïne

Voor u ligt het pakketadvies van het CVZ over het geneesmiddel acetylcysteïne, ook bekend onder de merknamen Fluimucil® en Bisolbruis®. Naar aanleiding van een eerdere toezegging van het College voor zorgverzekering (CVZ), recente ontwikkelingen op het gebied van richtlijnen en verzoeken van externen heeft het CVZ een herbeoordeling gestart over de vergoedingsstatus van dit middel. Dit advies zal aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport worden aangeboden ter ondersteuning van zijn beslissing in het kader van pakketsamenstelling.

### *1.a. Historische achtergrond*

#### **Aanleiding**

In 1996 heeft de toenmalige minister van Volksgezondheid Welzijn en Sport (VWS) de aanspraak van verzekerden op alle orale slijmoplossende geneesmiddelen (mucolytica) herzien: de aanspraak op broomhexine en carbocysteïne is per 1 april 1996 beëindigd; daarnaast is de aanspraak op acetylcysteïne indertijd beperkt tot: "uitsluitend voor een verzekerde met chronisch obstructief longlijden, die wordt behandeld overeenkomstig de richtlijnen die voor Nederland door de desbetreffende beroepsbeoefenaren zijn aanvaard, mits het ziekenfonds vooraf toestemming heeft verleend".

***Richtlijn aanspraak  
acetylcysteïne 1996***

De Minister heeft de toenmalige Ziekenfondsraad (vanaf 1999 het CVZ) verzocht om, in overleg met de betrokken beroepsgroepen, richtlijnen op te stellen ter beperking van de aanspraak. Naast de bovengenoemde pakketmaatregelen heeft de Ziekenfondsraad de plaats van acetylcysteïne bij chronisch obstructief longlijden in 1996 als volgt bepaald:

- Er zijn aanwijzingen dat bij bepaalde groepen patiënten met COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) een vermindering optreedt van het aantal exacerbaties bij continu gebruik van acetylcysteïne. De werking hiervan wordt niet toegeschreven aan de mucolytische maar aan de anti-oxidatieve werking van acetylcysteïne. Dit zou van belang kunnen zijn bij COPD en eventueel ook bij cystic fibrose.
- De anti-oxidatieve werking van acetylcysteïne is aangetoond; een direct verband tussen deze werking en het effect bij gebruik bij ernstige luchtwegaandoeningen is aannemelijk gemaakt, maar nog onvoldoende onderbouwd. De commissie geeft daarom voorsnog het voordeel van de twijfel aan het gebruik van acetylcysteïne bij chronisch obstructief longlijden.
- Er ontbreekt een wetenschappelijke onderbouwing voor het toepassen van acetylcysteïne bij reflex dystrofie. De commissie is van mening dat eerst de onderzoeksresultaten moeten worden afgewacht alvorens een beslissing genomen kan worden over de verbreding van de aanspraak met deze indicatie.

Tot slot heeft de Ziekenfondsraad toegezegd het initiatief te nemen om in overleg met de beroepsgroepen een onderzoek in te stellen naar de effectiviteit en therapeutische waarde van acetylcysteïne. Op grond daarvan kan op enig moment bezien worden in hoeverre opname van acetylcysteïne in het geneesmiddelenpakket gerechtvaardigd blijft.

***Onderzoek***

Het doel van dit onderzoek werd als volgt beschreven in het voorstel: "Het onderzoek kan leiden tot resultaten op basis waarvan een beslissing genomen kan worden over het al dan niet doelmatig zijn van de verstrekking van acetylcysteïne. Op basis hiervan kan een besluit worden genomen om acetylcysteïne in het geneesmiddelenpakket te laten en onder welke voorwaarden of het middel uit het pakket te verwijderen."

Dit onderzoek, genaamd de COOPT studie, is uitgevoerd door de Universiteit Maastricht en het UMC St. Radboud in de jaren 2000 - 2004. Het definitieve onderzoeksrapport is in 2005 afgerond en aan het CVZ aangeboden.

## **2. Advies**

***Uitstroom***

Op basis van de uitkomsten van de medisch inhoudelijke beoordeling door de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) en bestuurlijke overwegingen adviseert het CVZ om alle geregistreerde geneesmiddelen met acetylcysteïne als enige werkzame stof te verwijderen uit het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Het gaat hierbij om zowel de orale toedieningsvormen, de infusievloeistoffen als de inhalatievloeistoffen. Deze middelen kunnen verwijderd worden uit bijlage 1 en 2 van de Regeling zorgverzekering.

### 3. Acetylcysteïne, achtergrond informatie

<b><i>Farmacologische eigenschappen</i></b>	<p>Acetylcysteïne, ook wel bekend als N-acetylcysteïne of N-acetyl-L-cysteïne, is een middel met meerdere farmacologische activiteiten. Acetylcysteïne werkt mucolytisch en anti-oxidatief. Na inname wordt acetylcysteïne omgezet tot cysteïne, een essentieel aminozuur.</p> <p>Acetylcysteïne wordt met name toegepast bij aandoeningen van de luchtwegen waarbij overmatige slijmproductie op de voorgrond staat. Verder wordt het als antidotum ingezet bij overdosering van paracetamol en kan het tevens dienen als een van de bouwstoffen in (parenterale) voeding.</p>
<b><i>Beschikbare producten</i></b>	<p>Er zijn meerdere producten met de werkzame stof acetylcysteïne op de markt. In Nederland worden deze producten verkocht onder de namen Acetylcysteïne, Bisolbruis® en Fluimucil®.</p> <p>Naast de orale toedieningsvormen is acetylcysteïne ook beschikbaar als infusievloeistof en als vernevelvloeistof. De meeste acetylcysteïne-preparaten zijn zonder recept verkrijgbaar (zelfzorg geneesmiddelen). Alleen de hoge dosering van 1 gram in de orale vorm en acetylcysteïne via andere toedieningswegen (zoals per inhalatie of per infusie) zijn receptplichtig.</p>
<b><i>Geregistreerde indicaties</i></b>	<p>Acetylcysteïne kan toegepast worden bij aandoeningen van de luchtwegen, waarbij de viscositeit van het bronchusecraet moet worden vermindert om verwijdering ervan te vergemakkelijken, zoals bij bronchitis, emfyseem, mucoviscidosis (cystic fibrose) en bronchiëctasieën.</p> <p>Verder is acetylcysteïne ook geregistreerd als antidotum bij overdosering met paracetamol.</p> <p>Acetylcysteïne is niet geregistreerd voor de behandeling van enige vorm van dystrofie (waaronder complex regionaal pijn syndroom type 1).</p> <p>Dit advies gaat over geregistreerde geneesmiddelen die als enige werkzame stof acetylcysteïne bevatten.</p> <p>Samengestelde preparaten zoals parenterale voedingen of magistrale bereidingen voor andere indicaties dan chronisch obstructief longlijden worden buiten beschouwing gelaten.</p>

### 4. Herbeoordeling

	<p>Naar aanleiding van eerdere toezegging van het CVZ, recente ontwikkelingen op het gebied van richtlijnen en verzoeken van externen heeft het CVZ een herbeoordeling gestart over de vergoedingsstatus van acetylcysteïne. Deze externe impulsen zijn:</p>
<b><i>Verzoek VWS</i></b>	<p>Bij brief van 2 april 2008 heeft de Minister van VWS het College voor zorgverzekeringen (CVZ) om advies gevraagd de vergoedingsvoorwaarden voor acetylcysteïne te herzien.</p> <p>Aanleiding hiervoor is een verzoek van de vaste commissie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport van de Tweede Kamer om de vergoedingsvoorwaarden van acetylcysteïne uit te breiden met de indicatie posttraumatische dystrofie (complex regionaal pijn syndroom type 1; CRPS-1). Deze toepassing van acetylcysteïne vormt op dit moment geen te verzekeren prestatie.</p>

<b>NHG-standaard</b>	Bij de laatste herziening van de NHG-standaard COPD (2007) heeft de volgende wijziging plaatsgevonden: de behandelindicatie (frequente exacerbaties) voor acetylcysteïne bij COPD is vervallen.
<b>NVALT richtlijn</b>	In de meest recente richtlijn 'Medicamenteuze behandeling van COPD' (2008), opgesteld op initiatief van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT) wordt geen plaats meer gezien voor acetylcysteïne bij COPD vanwege het ontbreken van effecten op de jaarlijkse afname van de FEV <sub>1</sub> , kwaliteit van leven en aantal exacerbaties.
<b>CBO richtlijn</b>	In de multidisciplinaire richtlijn 'Medicamenteuze therapie van COPD' (2007) wordt expliciet gesteld dat acetylcysteïne niet aanbevolen wordt om de achteruitgang in longfunctie bij COPD GOLD II/III te vertragen, noch om de exacerbatiefrequentie te reduceren, of om de kwaliteit van leven te verbeteren.
<b>GOLD guidelines</b>	In deze internationale richtlijn wordt geen onderscheid gemaakt tussen acetylcysteïne en de andere mucolytica. Geconcludeerd wordt dat hoewel er patiënten zijn met viskeus sputum die mogelijk baat hebben bij mucolytica, het voordeel zeer gering is; algemeen gebruik van mucolytica wordt op dit moment niet aanbevolen.
<b>Verzoek ZN</b>	Tenslotte heeft ook Zorgverzekeraars Nederland (ZN) de vraag neergelegd of er, gegeven deze ontwikkeling op het gebied van richtlijnen, nog een vergoedingsgrond van acetylcysteïne overblijft of niet.

## 5. Beoordeling (juridisch en medisch)

### 5.a. Wet- en regelgeving

<b>Besluit zorgverzekering</b>	<p>Artikel 2.8</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Farmaceutische zorg omvat terhandstelling van:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) de bij ministeriële regeling aangewezen geregistreerde geneesmiddelen voor zover deze zijn aangewezen door de zorgverzekeraar,</li> <li>b) mits het rationele farmacotherapie betreft, geneesmiddelen zoals bedoeld in: artikel 40 [...] van de Geneesmiddelenwet.</li> </ol> </li> <li>2. Farmaceutische zorg omvat geen             <ol style="list-style-type: none"> <li>d) geneesmiddelen die gelijkwaardig of nagenoeg gelijkwaardig zijn aan enig niet aangewezen, geregistreerd geneesmiddel.</li> </ol> </li> </ol>
<b>Regeling zorgverzekering</b>	<p>Artikel 2.5</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. De aangewezen geregistreerde geneesmiddelen zijn de geneesmiddelen, genoemd in bijlage 1 bij deze regeling.</li> <li>2. Indien een geneesmiddel, genoemd in bijlage 1 bij deze regeling, behoort tot een van de in bijlage 2 bij deze regeling genoemde categorieën van geneesmiddelen, omvat de farmaceutische zorg slechts aflevering van dat geneesmiddel indien voldaan is aan de bij die categorie vermelde criteria.</li> </ol>

**Huidige  
vergoedingsstatus**

Verschillende producten met acetylcysteïne als werkzaam bestanddeel (per os, intraveneus en per inhalatie) zijn opgenomen op bijlage 1 en 2 van de Regeling zorgverzekering.

De nadere voorwaarden van acetylcysteïne op bijlage 2 luiden: *uitsluitend voor een verzekerde met chronisch obstructief longlijden en die wordt behandeld overeenkomstig de richtlijnen die voor Nederland door de desbetreffende beroepsbeoefenaren zijn aanvaard.*

In de praktijk betekent dit dat er een vergoedingsgrond is voor een toepassing van acetylcysteïne bij longpatiënten met chronisch obstructief lijden, indien de behandeling een onderdeel is van de geldende richtlijn.

**CRPS-1**

Het toepassen van acetylcysteïne bij complex regionaal pijnsyndroom type 1 (CRPS-1) voldoet niet aan de bijlage 2 voorwaarden. Hiervoor is acetylcysteïne ook niet geregistreerd. De minister kan besluiten dergelijke niet-geregistreerde indicaties van geneesmiddelen die voor de behandeling van andere aandoeningen op bijlage 2 zijn geplaatst, wel voor vergoeding in aanmerking te laten komen indien is voldaan aan de volgende drie voorwaarden:

- 1) de verzekerde lijdt aan een ziekte die in Nederland bij minder dan 1:150.000 inwoners voorkomt; én
- 2) de werkzaamheid van dat geneesmiddel bij die indicatie wetenschappelijk is onderbouwd; én
- 3) in Nederland voor die aandoening geen behandeling mogelijk is met enig ander voor die aandoening geregistreerd geneesmiddel.

Acetylcysteïne is niet geregistreerd voor de behandeling van CRPS-1 en CRPS-1 komt in Nederland veel vaker voor dan bij 1 op de 150.000 inwoners. Omdat deze toepassing van acetylcysteïne niet voldoet aan de eerste voorwaarde is strikt genomen de vraag van de minister beantwoord. De aangewezen weg is dat de fabrikant de indicatie eerst laat registreren. Ondanks dit is het CVZ ingegaan op de vraag naar de wetenschappelijke onderbouwing van deze behandeling. Redenen hiervoor zijn dat het een expliciete vraag van de minister betreft, het patent van acetylcysteïne is verlopen, de richtlijnen melding maken van deze toepassing en de beoordeling van de rationaliteit leidt tot een actualisering van het CFH-advies aan de voorschrijvers in het Farmacotherapeutisch Kompas.

### **5.b. Medisch inhoudelijke beoordeling**

De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) van het CVZ heeft een medisch inhoudelijke beoordeling over acetylcysteïne uitgevoerd aan de hand van actuele onderzoeksgegevens. De overwegingen van de CFH zijn te vinden in CFH-rapporten die als bijlagen zijn toegevoegd (bijlagen 3, 4 en 5).

**CFH beoordeling**

De commissie is tot de volgende conclusies gekomen:

- Er zijn geen aanwijzingen dat de toepassing van mucolytica bij incidentele acute bronchitis van klinisch nut is. Van de toepassing van een mucolyticum bij een acute exacerbatie bij een ernstige chronische luchtwegaandoening, die gepaard gaat met de productie van taai, moeilijk te verwijderen slijm, kan hoogstens een verbetering van de subjectieve symptomen worden

verwacht. Er is geen plaats meer voor de toepassing van acetylcysteïne bij de onderhoudsbehandeling van COPD en bij cystic fibrosis.

- Bij het vermoeden van ernstige paracetamolintoxicatie is acetylcysteïne het antidotum van eerste keus. Intraveneuze toediening van acetylcysteïne heeft hierbij de voorkeur.
- Het toepassen van N-acetylcysteïne bij complex regionaal pijnsyndroom type 1 kan niet worden beschouwd als rationele farmacotherapie.

### **5.c. Pakketbeoordeling**

<b><i>Noodzakelijkheid</i></b>	Een adequate behandeling van chronisch obstructief longlijden zoals COPD en cystic fibrose is noodzakelijke zorg.
<b><i>Effectiviteit acetylcysteïne</i></b>	Naar het oordeel van de CFH heeft het toepassen van acetylcysteïne geen gunstig effect op de behandeling van chronisch obstructief longlijden. Acetylcysteïne heeft geen plaats in de behandeling van COPD en cystic fibrose. Acetylcysteïne is niet geregistreerd voor de indicatie complex regionaal pijn syndroom type 1, verder vindt de CFH dat deze toepassing van acetylcysteïne niet wetenschappelijk is onderbouwd. Bij het vermoeden van ernstige paracetamolintoxicatie is acetylcysteïne het antidotum van eerste keus. Intraveneuze toediening van acetylcysteïne heeft hierbij de voorkeur. Deze toepassing van acetylcysteïne is en blijft een te verzekeren prestatie als onderdeel van geneeskundige zorg.
<b><i>Kosteneffectiviteit</i></b>	Bij gebrek aan effectiviteit kan er geen sprake zijn van kosteneffectiviteit.
<b><i>Uitvoerbaarheid</i></b>	Het verwijderen van alle geregistreerde geneesmiddelen met acetylcysteïne als enige werkzame stof uit het GVS is een goed uitvoerbare pakketmaatregel, omdat het een eenduidig beleid betreft. De kwaliteit van de behandeling van patiënten met chronisch obstructief longlijden wordt hiermee niet nadelig beïnvloed. Daarnaast nemen de administratieve lasten af door het verwijderen van acetylcysteïne uit bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering. Ook ZN acht deze maatregel goed uitvoerbaar voor zorgverzekeraars.

### **5.d. Consequenties**

<b><i>Gevolgen voor de burger</i></b>	In 2007 gebruikten 55.094 mensen acetylcysteïne ten laste van de Zorgverzekeringswet (GIP-databank). Na het invoeren van deze pakketmaatregel vervalt deze vergoeding. Verschillende richtlijnen (zowel eerstelijns als tweedelijns) alsook de CFH zien geen plaats voor acetylcysteïne bij de behandeling van chronisch obstructief longlijden. Het vervallen van de vergoeding voor acetylcysteïne zal niet leiden tot een vermindering van de kwaliteit van de zorg. Bovendien heeft de patiënt meer baat bij een behandeling met bewezen effectieve geneesmiddelen. De behandeling van paracetamolintoxicatie is een onderdeel van de geneeskundige zorg. Door het verwijderen van acetylcysteïne uit het GVS verandert deze te verzekeren prestatie niet.
<b><i>Gevolgen voor de uitvoering</i></b>	Op dit moment is de vergoeding van acetylcysteïne verbonden aan nadere voorwaarden. De uitvoering hiervan brengt



administratieve lasten met zich mee. Met het opheffen van de vergoeding vervallen deze administratieve lasten. Deze maatregel heeft gevolgen voor een grote groep verzekerden (ruim 55.000 mensen). Om deze pakketmaatregel op een soepele manier te kunnen invoeren is voorlichting van de voorschrijver aan de patiënt noodzakelijk. Het ligt niet in de verwachting dat door deze maatregel substitutie zal plaatsvinden. Alle andere mucolytica in de orale vormen zijn zelfzorggeneesmiddelen die niet worden vergoed via de basisverzekering.

**Financiële consequenties**

De totale uitgaven aan acetylcysteïne ten laste van het extramurale farmacie budget bedroegen in 2007 € 7.070.000. Met deze pakketmaatregel worden deze kosten bespaard. De gemiddelde kosten per gebruiker per jaar zijn €128.30 (GIP-databank).

**Consequentie voor risicoverevening**

Acetylcysteïne is niet opgenomen in de farmacie kosten groep (FKG) van het vereveningsstelsel. Wijziging in de aanspraak van dit middel heeft geen consequenties voor de risicoverevening.

## 6. Consultaties

In de voorbereidende fase van dit advies is een uitgebreide consultatie gehouden onder vertegenwoordigers van belanghebbende partijen zoals behandelaren, patiënten, zorgverzekeraars en fabrikanten. Daarnaast is ook de Adviescommissie Pakket (ACP) van het CVZ om advies gevraagd.

### 6.a. Commentaren belanghebbende partijen

**Behandelaar**

Het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) is het eens met het uitstroomadvies. In de NHG-richtlijnen wordt acetylcysteïne niet meer geadviseerd. Aanvullend hierop adviseert het NHG om ook acetylcysteïne in magistrale bereidingen niet meer voor vergoeding in aanmerking te laten komen ter voorkoming van verschuiving van een geregistreerd middel naar de magistrale bereidingen. Het NHG neemt aan dat acetylcysteïne als antidotum bij paracetamolvergiftiging goed beschikbaar blijft.

De Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT) kan zich, op wetenschappelijke gronden, vinden in de overwegingen tot rationalisering c.q. staken van de vergoeding van acetylcysteïne. Een en ander betekent wel dat voor een subgroep van patiënten substitutie door inhalatiecorticosteroiden aan de orde is met wellicht hogere kosten.

Aangezien het ministerie het CVZ heeft verzocht de evidentie voor het gebruik van acetylcysteïne te onderzoeken in het licht van nieuwe wetenschappelijke inzichten, wijst de NVALT het CVZ op de inzet van acetylcysteïne bij longfibrose. Hoewel de inzet hiervan tot op heden niet wordt vergoed, blijkt in de dagelijkse praktijk dat patiënten met longfibrose behandeld worden met hoge doses acetylcysteïne. Het bleek dat toevoeging van acetylcysteïne aan de standaardbehandeling leidt tot een vertraging van het ziekteproces. Gezien de beperkte patiëntenpopulatie is het niet aannemelijk dat er op korte termijn aanvullende gerandomiseerde klinische onderzoeken uitgevoerd zullen worden om de werkzaamheid te kunnen bewijzen. De NVALT is van mening dat de verwijdering van acetylcysteïne uit het GVS leidt tot een belangrijke achteruitgang in het niveau van zorg voor de

longfibrose patiënten. Daarom verzoekt de NVALT het CVZ met klem het advies te herzien en acetylcysteïne op te nemen als een te verzekeren zorg voor deze patiëntengroep. De Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie heeft niet gereageerd op het verzoek om commentaar.

**Patiënten**

Van de vertegenwoordigers van de patiënten is een schriftelijke reactie ontvangen van de Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting (NCFS). Van drie andere patiëntenorganisaties, te weten Astma Fonds, de Nederlandse Patiënten en Consumenten Federatie, Nederlandse Vereniging van Posttraumatische Dystrofie Patiënten, zijn er geen reacties ontvangen.

De NCFS pleit voor een vergoeding van acetylcysteïne voor een kleine groep mensen met CF, bij wie een ander middel is geprobeerd zonder goede resultaten. De richtlijn gaat uit van "gemiddelde patiënten". Als de situatie van de patiënt dit vereist, is het kunnen afwijken van de richtlijnen zelfs noodzakelijk. Daarnaast wil de NCFS dat de orale vormen van acetylcysteïne ook vergoed worden voor mensen met cystic fibrosis ter vermindering van de obstructies van de darmen. Weliswaar is dit geen geregistreerde indicatie van acetylcysteïne, maar in de praktijk wordt dit wel gebruikt door een kleine groep patiënten met CF en deze groep heeft daar baat bij.

**Zorgverzekeraars**

Zorgverzekeraars Nederland (ZN) kan zich vinden in het advies om acetylcysteïne van de bijlage 1 en 2 van de Regeling zorgverzekering te verwijderen. ZN acht deze maatregel goed uitvoerbaar voor zorgverzekeraars. Wel vindt ZN een tijdige bekendmaking en adequate voorlichting van deze pakketmaatregel een voorwaarde voor een soepele invoering. In 2008 zijn er nog ruim 55.000 patiënten die acetylcysteïne krijgen voorgeschreven en dit middel gebruiken. Kennelijk zijn voorschrijvers nog onvoldoende op de hoogte van de ontwikkelingen van hun behandelrichtlijnen of houden zich daar niet aan. Het is een taak van de beroepsvereniging om voorschrijvers nogmaals te informeren dat acetylcysteïne niet langer als noodzakelijke zorg kan worden beschouwd. Voorschrijvers dienen hun voorschrijfbeleid aan te passen en patiënten hierover te informeren.

**Fabrikanten**

Zambon Nederland BV (Zambon), registratiehouder van het product Fluimucil®, is van mening dat deze herbeoordeling niet los kan worden gezien van de historische context en de besluiten die eerder hierover zijn genomen. Het voorgenomen pakketadvies behelst een inconsequente redenering die deels in de historie van de eerdere besluiten ligt.

De plaatsbepaling van acetylcysteïne uit 1996 (richtlijn en aanspraak acetylcysteïne) betrof uitsluitend de *orale* vormen. De beperking was op zich geen bijzonderheid: het betrof hier een regeling van de aanspraak (de toenmalige lijst V) voor middelen die allen voorzien waren van een zelfzorg afleverstatus en dus uitsluitend in de orale vormen. Door nu *alle* geregistreerde geneesmiddelen met acetylcysteïne als enige werkzame stof uit het pakket te verwijderen, wordt aan deze historische verbijzondering voorbijgegaan.

Verder ziet Zambon nog een inconsistentie in de vergoeding van andere mucolytica in de vorm van vernevelvloeistof/inhalatievloeistof. De vergoeding van de vernevelvloeistoffen Mistabron® (mercapto-ethaansulfonzuur = mesna) en dornase alfa (Pulmozyme®) wijzigt door de voorgestelde maatregel niet. Indien alleen acetylcysteïne wordt uitgesloten van een vergoeding ligt het in de verwachting dat

een aanzienlijke deel van de gebruikers van acetylcysteïne inhalatievloeistof zal uitwijken naar een op dat moment vergoed alternatief (i.e. Mistabron® of Pulmozyme®), dat overigens veel duurder is.

Op basis van de historische achtergrond en het risico op substitutie verzoekt Zambon het CVZ om het uitstroomadvies te beperken tot oraal acetylcysteïne.

De bond van de generieke geneesmiddelenindustrie Nederland (BOGIN) geeft aan geen aanvullende opmerkingen of commentaren te hebben.

### **6.b. Reactie CVZ**

***Wat vinden de partijen van het CVZ advies?***

De meeste belanghebbende partijen kunnen zich –geheel of gedeeltelijk- vinden in het uitstroomadvies van acetylcysteïne. Het NHG, de NVALT, BOGIN en ZN zijn het eens met het advies. De NCFS en Zambon gedeeltelijk.

De patiëntenvereniging NCFS is het eens met een verdere versmalling van de vergoeding en stelt voor die te beperken tot de groep mensen met CF die met andere (mucolytische) middelen zijn uitbehandeld; de fabrikant Zambon wil de uitstroom beperken tot de orale vormen van acetylcysteïne. Verder stellen twee partijen voor een vergoeding te geven voor een tweetal niet-geregistreerde indicaties van acetylcysteïne (longfibrose en darmobstructie bij mensen met CF). Deze indicaties maken nu geen onderdeel van de te verzekeren prestaties.

***Discussiepunten***

De reacties van de belanghebbende partijen concentreren zich rondom de volgende discussiepunten:

- de vergoeding van magistrale bereidingen van acetylcysteïne
- een tijdige bekendmaking en een adequate voorlichting aan voorschrijvers en publiek bij pakketmaatregelen
- vergoeding wel toestaan voor a) een kleine groep uitbehandelde CF patiënten, b) acetylcysteïne voor inhalatie en c) een tweetal niet-geregistreerde indicaties
- substitutierisico (inhalatiecorticosteroiden en andere mucolytica ter inhalatie).

Deze onderwerpen zullen hieronder puntsgewijs worden behandeld.

***Magistrale bereiding ook niet vergoeden***

Indien de geregistreerde producten van acetylcysteïne niet meer worden vergoed, dan adviseert het NHG de magistrale bereidingen eveneens uit te sluiten van een vergoeding, dit ter voorkoming van eventuele substitutie. Het CVZ is het ermee eens dat er dan geen vergoedingsgrond meer is voor een dergelijke apotheekbereiding. Het is niet de bedoeling dat deze pakketmaatregel via een omweg wordt omzeild. Een aparte actie om de vergoeding van deze magistrale bereidingen uit te sluiten van een vergoeding is echter niet nodig omdat deze al is vastgelegd in de bestaande wetgeving. *Besluit zorgverzekering artikel 2.8 lid 2 onderdeel d:*

*Farmaceutische zorg omvat geen geneesmiddelen die gelijkwaardig of nagenoeg gelijkwaardig zijn aan enig niet aangewezen, geregistreerd geneesmiddel.*

Als de geregistreerde varianten van acetylcysteïne niet meer worden aangewezen door de minister, dan vervalt eveneens de vergoeding van gelijkwaardige producten, zoals een magistrale bereiding van acetylcysteïne.

Dit houdt echter niet in dat alle magistrale bereidingen die acetylcysteïne bevatten dan per definitie zijn uitgesloten van een eventuele vergoeding. Zo kan acetylcysteïne, als bron van

het aminozuur cysteïne, worden verwerkt in parenterale voedingen. Bij dergelijke aanspraken speelt de beoordeling over de rationaliteit van de (farmaco)therapie de belangrijkste rol. De huidige pakketmaatregel heeft geen betrekking op de vergoeding van dergelijke samengestelde preparaten. Acetylcysteïne als antidotum bij paracetamolvergiftiging blijft beschikbaar als onderdeel van de geneeskundige zorg.

**Implementatie traject**

Het CVZ is het met ZN eens dat bij ingrijpende pakketmaatregelen de betrokkenen tijdig geïnformeerd moeten worden. Het doorvertalen van nieuwe inzichten in de behandeling naar de dagelijkse praktijk vraagt om een gedegen implementatietraject met de bijhorende ondersteuning. Dit vergt de nodige tijd. Voor het afbouwen/staken van de bestaande behandeling met acetylcysteïne heeft de patiënt informatie en begeleiding nodig. Hierin hebben de behandelaren een belangrijke taak.

**Vergoeding toch beperkt toestaan?**

De NCFS stelt voor om de vergoeding van acetylcysteïne verder te beperken, maar wel in stand te houden voor een kleine groep mensen met CF bij wie een ander (mucolytisch) middel is geprobeerd zonder goede resultaten. Het CVZ vindt dit niet zinvol. Volgens de CFH is er geen plaats voor de toepassing van acetylcysteïne bij de onderhoudsbehandeling bij COPD en CF. De effectiviteit van acetylcysteïne bij CF kan niet worden aangetoond, er kan hoogstens een subjectieve verbetering van de symptomen worden verwacht. Het inzetten van acetylcysteïne bij deze uitbehandelde groep met CF is en blijft geen goede farmacotherapie. Het is niet te verwachten dat een patiënt, die geen baat heeft bij andere mucolytica, ineens wel baat zou hebben bij acetylcysteïne; het toepassen van acetylcysteïne zal ook bij deze groep niet leiden tot betere klinische uitkomsten. Enkel een subjectieve symptoomverbetering zonder aantoonbare klinische effectiviteit is geen reden om een geneesmiddel op te nemen in het GVS.

Dat de behandelrichtlijnen in de algemene zin ruimte bieden voor individuele afwegingen houdt niet in dat er dan sprake is van rationele farmacotherapie. De richtlijnen raden het gebruik van acetylcysteïne ook expliciet af. Het voorstel van NCFS neemt het CVZ daarom niet over.

Zambon stelt voor om het uitstroomadvies te beperken tot de orale vormen van acetylcysteïne en de vernevelvloei stof in het pakket te laten. Dit vanwege de kans op substitutie naar andere mucolytische vernevelvloei stoffen die nog wel vergoed worden (Mistabron® en Pulmozyme®). Dit voorstel neemt het CVZ niet over omdat de werkzaamheid van acetylcysteïne ter inhalatie evenmin is aangetoond als de orale vormen. Het potentiële substitutiegevaar naar andere mucolytische vernevelvloei stoffen is wel een punt van aandacht. Het risico op substitutie wordt in een aparte paragraaf later behandeld.

Twee niet-geregistreerde indicaties zijn aangedragen voor de uitbreiding van de vergoeding van acetylcysteïne. Het gaat hierbij om de indicaties longfibrose en darmobstructies bij CF. Het toepassen van acetylcysteïne bij zowel longfibrose als bij darmobstructie bij CF wordt op dit moment al niet vergoed. De NVALT en de NCFS vragen of deze niet-geregistreerde toepassingen van acetylcysteïne kunnen worden aangemerkt als een te verzekeren prestatie.

De reactie van het CVZ hierop luidt als volgt:

De vergoeding van acetylcysteïne is op dit moment ingeperkt tot chronisch obstructief longlijden en een behandeling

conform richtlijnen door het plaatsen van dit middel op bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering. Uitbreiding van de nadere voorwaarden op bijlage 2 met een niet-geregistreerde indicatie is mogelijk indien is voldaan aan een drietal voorwaarden: 1) het dient te gaan om een aandoening die in Nederland bij minder dan 1:150.000 inwoners voorkomt; 2) de werkzaamheid van het geneesmiddel dient bij die aandoening wetenschappelijk te zijn onderbouwd; en 3) er is in Nederland voor die aandoening geen behandeling mogelijk met enig ander voor die aandoening geregistreerd geneesmiddel (Farmacotherapeutisch Kompas). Voor beide niet-geregistreerde indicaties zijn er onvoldoende gegevens aanwezig om de bovenstaande vragen positief te kunnen beantwoorden.

***substitutierisico***

Als alle geregistreerde geneesmiddelen met acetylcysteïne als enige werkzame stof (in orale vorm of als vernevelvloeistof) worden verwijderd uit het GVS, dan is er een kans dat andere middelen, die nog wel worden vergoed, hiervoor in de plaats worden ingezet. De volgende vervangende middelen zijn genoemd: inhalaticorticosteroiden, mercapto-ethaansulfonzuur vernevelvloeistof (Mistabron®) en dornase alfa vernevelvloeistof (Pulmozyme®).

Inhalaticorticosteroiden zijn ontstekingremmende middelen en geen mucolytica. Inhalaticorticosteroiden hebben een therapeutische plaats bij de behandeling van COPD. Meerdere richtlijnen (NHG, NVALT) alsook het Farmacotherapeutisch Kompas adviseren een proefbehandeling met inhalaticorticosteroiden bij patiënten met frequente exacerbatie. In het geval dat dit leidt tot betere behandelresultaten bij de patiënt is dit een gewenste en doelmatige toepassing van deze middelen. Hier is dus geen sprake van ongewenste substitutie.

Acetylcysteïne, carbocysteïne en mercapto-ethaansulfonzuur zijn alle mucolytica met een vrije sulfhydryl(-SH)-groep en verminderen de viscositeit van mucus door de vorming van zwavelbruggen in glycoproteïnen tegen te gaan. Uit het oogpunt van consistentie in beleid is het juist om, bij gelijke therapeutische waarde, de vergoedingsstatus van andere mucolytica gelijk te stellen met die van acetylcysteïne. De orale vormen van mercapto-ethaansulfonzuur (geregistreerd onder de merknaam Uromitexan®) worden op dit moment al niet vergoed. De vernevelvloeistof van mercapto-ethaansulfonzuur (Mistabron®) is wel opgenomen in het GVS en wordt op dit moment volledig vergoed. Het huidige advies is beperkt tot het middel acetylcysteïne. Het CVZ is echter wel van mening dat dit inderdaad breder bekeken mocht worden. Daarom zal het CVZ in een later stadium een vervolgadvisie uitbrengen over de vergoedingsstatus van de andere mucolytica zoals Mistabron®.

Van dornase alfa vernevelvloeistof (Pulmozyme®) is aangetoond dat het gemiddeld een geringe verbetering geeft van de longfunctie bij cystische fibrosepatiënten (Farmacotherapeutisch Kompas). Om het beeld volledig en actueel te laten zijn zal het CVZ bij het vervolgadvisie de vergoedingsstatus van dit middel eveneens meenemen.

***Gevolgen voor de uitvoering***

Vanuit het oogpunt van consistent beleid zal het CVZ in de loop van 2009 een vervolgadvisie uitbrengen over de vergoedingsgrond van andere mucolytica ter inhalatie bij chronisch obstructief longlijden. Ten opzichte van

acetylcysteïne gaat het hier om een relatief kleine populatie. In 2007 krijgen circa 1410 patiënten een vergoeding voor het toepassen van Mistabron® of Pulmozyme®, dit komt overeen met ongeveer 2.5 % van de totale populatie.

Met het oog op een integraal beleid adviseert het CVZ de minister, bij eventuele pakketmaatregelen voor 2010, dit vervolgadvisie ook erbij te betrekken.

### **6.c. Opmerkingen van ACP**

De commissie heeft dit onderwerp besproken in de vergadering van 12 december 2008. De commissie kan zich vinden in het advies, maar heeft wel een aantal opmerkingen en verduidelijkende vragen:

- Het gaat om 55.000 mensen die dit middel gebruiken. Waarom is het aantal zo hoog?
- Als er zoveel mensen dit middel nog gebruiken, dan doet het middel kennelijk wat bij die mensen. De NCFS noemt al de off-label toepassing van acetylcysteïne bij darmobstructie bij CF patiënten. Welke categorieën mensen gebruiken acetylcysteïne en wat zijn hun redenen hiervoor?
- De NVALT noemt het toepassen van acetylcysteïne bij longfibrose, eveneens een niet-geregistreerde indicatie van acetylcysteïne. Wat is het oordeel van de CFH over deze toepassing van acetylcysteïne?
- Het opgenomen zijn in een richtlijn houdt niet automatisch in dat het middel vergoed moet worden. Zeker als de effectiviteit niet bewezen is. Een voorschrijver mag afwijken van de richtlijnen, maar dat betekent niet dat het dan vergoed moet worden. Daarnaast speelt het criterium van eigen verantwoordelijkheid. De meeste mensen die acetylcysteïne als zelfzorgmiddel gebruiken, betalen het middel zelf. Deze argumenten kunnen meer explicieter in het rapport worden vermeld.
- Waarom een vervolgadvisie uitbrengen over de andere mucolytica en niet een geïntegreerd advies?

### **6.d. Reactie CVZ op vragen van ACP**

#### **55.000 gebruikers**

De meeste mensen met chronisch obstructief longlijden die acetylcysteïne toepassen, gebruiken dit middel al gedurende lange tijd. Vóór de wijzigingen van de richtlijnen is deze toepassing van acetylcysteïne conform de richtlijnen. In 2007 en 2008 zijn de diverse richtlijnen gewijzigd, waarbij het toepassen van acetylcysteïne bij chronisch obstructief longlijden worden afgeraden. De behandeling van de individuele patiënten behoort dan in overeenstemming met de richtlijnen te worden aangepast. De verspreiding van deze kennis dan wel het daadwerkelijke implementeren van de richtlijnen vergt de nodige tijd. In de praktijk kan daar enkele jaren overheen gaan. Het proces van implementatie kan versneld worden, indien deze pakketmaatregel wordt ingevoerd.

#### **Reden van gebruik**

Naast de geregistreerde indicaties zijn er veel (>15) niet-geregistreerde indicaties beschreven bij acetylcysteïne<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Informatorium Medicamentorum (2006): keratoconjunctivitis sicca, posttraumatische dystrofie, als bleekmiddel bij melasme, profylaxe van (verergering van) contrastnefropathie ten gevolge van jodiumbevattende röntgencontrastmiddelen bij

Longfibrose en darmobstructies zijn al genoemd. Andere mogelijke toepassingen van acetylcysteïne zijn talrijk. Zonder gericht onderzoek naar de motivatie van de voorschrijver cq. gebruiker kan er geen uitspraak worden gedaan over de exacte redenen van gebruik.

Wat betreft het toepassen van acetylcysteïne bij mensen met CF is navraag gedaan bij de patiëntenvereniging. De NCFS meldt het volgende:

De NCFS heeft een database met gegevens van ongeveer 1200 mensen met CF. Van de volwassenen ( $\pm 600$ ) gebruiken ongeveer 35% acetylcysteïne ter inhalatie voor longproblemen (210 mensen). Kinderen worden behandeld met hypertoon zout of met het geneesmiddel dornase alfa (Pulmozyme®); zij worden dus conform de richtlijnen niet met acetylcysteïne behandeld. 60 volwassenen (10%) gebruiken acetylcysteïne in de orale vormen. Hierbij gaat het om een toepassing bij darmobstructies.

#### **GIP/IMS**

Uit de gegevens van het Instituut Medische Statistiek (IMS Health, MIN database, 2008), gekoppeld aan cijfers uit de GIP-databank, blijkt dat circa 5% van de voorschriften met acetylcysteïne een ander indicatiegebied heeft dan longaandoeningen.

#### **Darmobstructie (DIOS)**

Cystic Fibrosis (CF), ook wel taaislijmziekte genoemd, is een ernstige, erfelijke aandoening waarbij verschillende klieren in het lichaam abnormaal taai slijm aanmaken. Dit gebeurt onder andere in de longen, darmen, alveesklier en lever. In deze organen ontstaan verstoppingen waardoor ze minder goed gaan functioneren. Ter voorkoming van distaal intestinaal obstructie syndroom (DIOS) adviseert de concept CBO-richtlijn (Richtlijn diagnostiek en behandeling cystic fibrosis 2007) het volgende: "Preventieve maatregelen bij at-risk CF-patiëntengroep bestaat uit voldoende vochtinname, goede instelling op pancreasenzym-suppletie en continue toediening van orale laxantia. Behandeling van DIOS is gericht op het opheffen van de darmobstructies, middels laxantia en in sommige gevallen met lavage". Acetylcysteïne is niet genoemd in deze conceptrichtlijn.

Een toepassing van acetylcysteïne bij darmobstructie vormt op dit moment niet een te verzekeren prestatie. Dat lijkt in de praktijk geen probleem te vormen voor de behandeling van DIOS: er zijn voldoende effectieve behandelopties beschikbaar zoals het inzetten van pancreasenzymen (Creon®, Pancrease®, Panzytrat®) en de diverse laxantia. Deze middelen zijn opgenomen in het pakket.

#### **Longfibrose**

De CFH heeft de niet-geregistreerde toepassing van acetylcysteïne bij longfibrose niet beoordeeld. Het CVZ zal de CFH vragen de therapeutische plaats van acetylcysteïne (en eventueel andere mucolytica) bij longfibrose te bepalen. De uitkomsten hiervan zullen worden verwerkt in het vervolgadvis.

Overigens merkt het CVZ op dat een toepassing van acetylcysteïne bij longfibrose, net als bij darmobstructie, op dit moment ook al geen te verzekeren prestatie is.

---

patiënten met risicofactoren voor contrastnefropathie, in klinisch onderzoek als weesgeneesmiddel bij idiopathisch pulmonale fibrose.

Martindale (35<sup>e</sup> editie 2007): aspergillosis, brandwonden (inhalatie beschadiging), diffuse parenchymaal longziekten (idiopathisch pulmonale fibrose), HIV-infectie en AIDS, nier aandoeningen, lever aandoeningen, meconium ileus, myocard infarct.

Non-FDA gelabelde indicaties: malaria, toxische effecten bij voornamelijk niet medicinale substanties.

**Vervolgadvies** Een integraal advies waarbij de vergoedingsstatus van alle mucolytica tegelijk wordt herzien houdt in dat dit advies over acetylcysteïne pas later uitgebracht kan worden. Van de mucolytica die nu vergoed worden, vormen de gebruikers van acetylcysteïne de grootste groep (ruim 97%). Slechts 1410 mensen (circa 2.5%) hebben in 2007 een vergoeding ontvangen voor de andere twee mucolytica (*i.e.* mercapto-ethaansulfonzuur en dornase alfa). Het nemen van eventuele pakketmaatregelen vergt de nodige voorbereiding en tijd, niet alleen voor het voeren van (politiek) debat maar ook voor de implementatie. Om onnodige vertragingen te voorkomen is gekozen voor een gescheiden uitgave van beide adviezen. Het vervolgadvies zal in de loop van 2009 worden uitgebracht zodat een integrale pakketmaatregel per 1-1-2010 mogelijk is.

## 7. Besluit Raad van Bestuur CVZ

Op basis van het oordeel van de CFH, na het horen van belanghebbende partijen alsook de inbreng van de ACP besluit de Raad van Bestuur van het CVZ het uitstroomadvies acetylcysteïne uit te brengen aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport.

## 8. Auteurs

**Naam** Mevrouw dr. P.K. Cheung, apotheker  
De heer dr. M.H.J. Eijgelshoven

**Datum** 12 januari 2009

## 9. Bijlagen

1. Verzoek van het ministerie van VWS d.d. 2 april 2008
2. Ingekomen brief van Zorgverzekeraars Nederland d.d. 21 februari 2008
3. CFH-rapport: de plaats van acetylcysteïne bij COPD (vastgesteld door de CFH op 25 augustus 2008)
4. CFH-rapport: de plaats van acetylcysteïne bij Cystic Fibrose (vastgesteld door de CFH op 25 augustus 2008)
5. CFH-rapport: de plaats van acetylcysteïne bij CRPS-1 (vastgesteld door de CFH op 25 augustus 2008)
6. Richtlijnen aanspraak acetylcysteïne, 18 april 1996 Ziekenfondsraad
7. Reactie BOGIN d.d. 13 november 2008
8. Reactie NCFS d.d. 24 november 2008
9. Reactie NHG d.d. 29 oktober 2008
10. Reactie NVALT d.d. 17 november 2008
11. Reactie Zambon d.d. 11 november 2008
12. Reactie ZN d.d. 7 november 2008



## De plaats van N-acetylcysteïne bij COPD

### Inleiding

Bij COPD (chronic obstructive pulmonary disease) ook wel chronisch obstructief longlijden genoemd is sprake van een chronische persisterende expiratoire luchtwegobstructie, die weinig reversibel is maar wel per patiënt kan wisselen in intensiteit. COPD omvat een heterogene groep patiënten met chronische luchtwegklachten, van wie de mate van obstructie kan wisselen van mild tot zeer ernstig. De prevalentie van COPD wordt geschat op 14% van de huidige rokers, 7% van de ex-rokers en 3% van de niet-rokers. Voor de behandeling van COPD bestaan verschillende nationale (NHG, CBO) en internationale richtlijnen (ERS/ATS, BTS en GOLD guidelines). In de ERS/ATS- en BTS-richtlijnen wordt N-acetylcysteïne niet vermeld.

N-acetylcysteïne wordt op dit moment vergoed mits voldaan wordt aan de nadere voorwaarde voor verstrekking. Deze luidt als volgt: *“Uitsluitend voor een verzekerde met chronisch obstructief longlijden en die wordt behandeld overeenkomstig de richtlijnen die voor Nederland door de desbetreffende beroepsbeoefenaren zijn aanvaard.”*

### Achtergrond

N-acetylcysteïne is een mucolyticum. Het kan de viscositeit van het bronchusslijm verminderen door depolymerisatie, waarbij de in het slijm aanwezige disulfidebruggen tussen de macromoleculen worden geopend. De mogelijke werking van acetylcysteïne bij luchtwegaandoeningen na orale toediening berust waarschijnlijk op het antioxidatieve effect via glutathion. De biologische beschikbaarheid na orale toediening is ca. 4-10%; acetylcysteïne wordt in de lever en darmwand snel gedeacetyleerd tot cysteïne, een voorlopermolecuul in de biosynthese van glutathion. De hoogste weefselconcentraties worden bereikt in lever, nieren en longen. Acetylcysteïne kan naast het normaliseren van hepatische glutathiondepletie (bij paracetamoloverdosering) tevens conjugeren met verschillende toxische verbindingen van paracetamolmetabolieten. Ook speelt glutathion een centrale rol bij het elimineren van vrije radicalen. Deze kunnen afkomstig zijn van onder meer tabaksrook of endogeen worden gegenereerd. Dit laatste gebeurt door neutrofiële granulocyten en macrofagen, die in toegenomen mate aanwezig zijn door de ontsteking die door inhalatie van sigarettenrook wordt geïnduceerd. Tabaksrook leidt dus zowel direct via inhalatie als indirect via de ontstekingscomponent tot een toegenomen belasting van de longen met vrije radicalen. Orale toediening van N-acetylcysteïne in een minimale dagdosis van 600 mg geeft een toename van cysteïne- en glutathionconcentraties in het plasma en de bronchoalveolaire vloeistof. Behalve een direct effect van N-acetylcysteïne als radicalenwegvanger ('scavenger') heeft N-acetylcysteïne -in tegenstelling tot mucolytica als carbocysteïne of mesna- als precursor van glutathion tevens mogelijk een celbeschermend effect tegen vrije radicalen. Geregistreerde indicaties van N-acetylcysteïne zijn aandoeningen van de luchtwegen, waarbij de viscositeit van het bronchusecraet moet worden verminderd om verwijdering ervan te vergemakkelijken, zoals bij bronchitis, emfyseem, mucoviscidosis en bronchiëctasieën en vastzittende hoest. Het bruistablet 600 mg kan tevens als antidotum bij overdosering met paracetamol worden toegepast.

### Historie

In 1995 is het advies van de CMPC (Centrale Medisch Pharmaceutische Commissie) over het voorschrijven van orale mucolytica herzien. Het voorschrijven van orale mucolytica bij acute bronchitis werd niet als klinisch nuttig gezien. Ook aan het toepassen van een mucolyticum bij een acute exacerbatie bij een ernstige chronische luchtwegaandoening (die gepaard gaat met de productie van taai, moeilijk te verwijderen slijm) werd hoogstens een verbetering van de subjectieve symptomen toegekend. De orale mucolytica broomhexine en carbocysteïne kregen dus een negatief (rood) CMPC-advies. In de literatuur [van Herwaarden, 1995] waren er aanwijzingen dat toepassing van N-acetylcysteïne in een dosering van 600 mg bij COPD (en dan vooral > 55 jaar en rokers) de frequentie van exacerbaties en ziektedagen kon verminderen. Daarom kreeg orale toepassing van N-acetylcysteïne uitsluitend bij deze groep patiënten het voordeel van de twijfel en kon een proefbehandeling met N-acetylcysteïne worden overwogen.

Dit werd als volgt verwoord in het (positieve) CMPC-advies: *“Bij rokers bij wie een duidelijke obstructieve bronchitis aanwezig is en bij wie ondanks de behandeling met bronchusverwijders en inhalatiecorticosteroiden sprake is van frequent recidiverende exacerbaties, kan een additieve onderhoudsbehandeling met acetylcysteïne oraal worden overwogen. Na een proefbehandeling van ten minste 6 maanden – bij voorkeur gedurende de wintermaanden (oktober-april) – kan het effect op de exacerbatiefrequentie worden geëvalueerd.”*

Ook in de toenmalige NHG-standaard Behandeling COPD werd een proefbehandeling met N-acetylcysteïne aanbevolen.

Inmiddels waren zelfzorgmiddelen, zoals hoestmiddelen en mucolytica, niet meer in de verstrekking opgenomen. N-acetylcysteïne is daarom geplaatst op de toenmalige bijlage 4 van de regeling farmaceutische hulp. De aanspraak voor N-acetylcysteïne is als volgt omschreven: *“Uitsluitend voor een verzekerde met chronisch obstructief longlijden, die wordt behandeld overeenkomstig de richtlijnen die voor Nederland door de desbetreffende beroepsbeoefenaren zijn aanvaard, mits het ziekenfonds vooraf toestemming heeft verleend.”*

De Minister heeft de toenmalige Ziekenfondsraad verzocht om dergelijke richtlijnen op te stellen. In het kader van de opstelling van deze richtlijnen is afgesproken nader onderzoek te verrichten naar de werkzaamheid en de therapeutische waarde van N-acetylcysteïne. Dit onderzoek is onder verantwoordelijkheid van de Ziekenfondsraad/CVZ opgezet (Beleidsondersteunend Onderzoek Geneesmiddelen BOG 98/007).

Het doel van het onderzoek werd in het voorstel als volgt beschreven: *“Het onderzoek dat in dit voorstel wordt beschreven kan leiden tot resultaten op basis waarvan een beslissing genomen kan worden over het al dan niet doelmatig zijn van de verstrekking van N-acetylcysteïne. Op basis hiervan kan een besluit worden genomen om N-acetylcysteïne in het geneesmiddelenpakket te laten en onder welke voorwaarden of het middel uit het pakket te verwijderen.”*

Dit onderzoek is uitgevoerd door de Universiteit Maastricht en het UMC St. Radboud (projectnummer CURE/98-41075) in de jaren 2000–2004. Het rapport is in 2006 aan het CVZ aangeboden en (na enige aanpassingen) aanvaard. Vervolgens dient te worden nagegaan wat de gevolgen van de resultaten van dit onderzoek zijn voor de nadere voorwaarden voor de verstrekking van N-acetylcysteïne aan patiënten met COPD. Aanvankelijk is publicatie van het rapport afgewacht, maar publicatie van de onderzoeksgegevens lijkt voorlopig niet te verwachten.

## Wetenschappelijke gegevens

### Literatuuronderzoek

In PubMed is in maart 2008 een literatuuronderzoek uitgevoerd met de volgende MESH termen: ‘acetylcysteïne’ AND ‘lung disease, chronic obstructive’ en met de volgende zoektermen: ‘N-acetylcysteïne’, ‘COPD’, ‘chronic obstructive lung disease’. Onderzoek in Embase leverde geen relevante nieuwe gegevens op.

### Klinische onderzoeken

#### *Prospectieve gerandomiseerde dubbelblinde klinische onderzoeken*

Door **Decramer et al. (2005)** is het methodologisch goed opgezette (JADAD score: 5) **BRONCUS**-onderzoek uitgevoerd. Het betrof een gerandomiseerde, dubbelblinde placebogecontroleerde drie jaar durende studie bij 523 COPD patiënten (gem. 62 jaar; 21 % vrouw; ongeveer 50% rokers ten tijde van deelname aan het onderzoek, FEV<sub>1</sub> 57% van voorspeld, 75% GOLD-stadium II/25% GOLD-stadium III ). Hierin is een behandeling met 600 mg N-acetylcysteïne per dag vergeleken met placebo, toegevoegd aan de

gebruikelijke behandeling'. Patiënten werden gestratificeerd op basis van gebruik van inhalatiecorticosteroiden. De primaire uitkomstparameters waren de verandering van het FEV<sub>1</sub> en het aantal exacerbaties per jaar. Er waren geen statistisch significante verschillen tussen de groepen betreffende de afname van het FEV<sub>1</sub> (N-acetylcysteïne: 54 ± 6 mL/jaar; placebo 47 ± 6 mL/jaar; n.s.) en de vitale capaciteit. Er werd wel een significante daling van de functionele residuele capaciteit (FRC) gevonden in de interventiegroep na drie jaar (4,46 l naar 4,09 l) in vergelijking met de placebogroep (4,34 l naar 4,34 l; p<0,003 tussen de twee groepen). Er werd geen effect gevonden op het aantal exacerbaties in de totale groep, evenmin voor subgroepen op basis van rookstatus of GOLD-stadium. Subgroepanalyse toonde dat het aantal exacerbaties bij patiënten, die geen inhalatiecorticosteroiden gebruikten, lager was in de groep die N-acetylcysteïne gebruikte in vergelijking met de placebogroep (130 versus 187, p=0,04). Volgens een secundaire analyse is er mogelijk een gunstig effect van N-acetylcysteïne op de hyperinflatie van de longen. In de BRONCUS-studie werd de gezondheidstoestand van de patiënten geïnventariseerd middels de St George's Respiratory Questionnaire en Euroqol-5D [Decramer, 2005]. Er was geen significant verschil tussen beide groepen (p=0,358).

Het **COOPT** onderzoek is een door het CVZ gefinancierd onderzoek [Chavannes 2005] uitgevoerd in 44 huisartspraktijken. Dit onderzoek heeft nog niet geleid tot een gepubliceerd artikel; het onderzoek is wel beschreven in het proefschrift van Chavannes "Tracking and treating COPD in primary care: an integrated approach to diagnosis and therapy". [Chavannes 2006]. Het is een gerandomiseerd dubbelblind 'double-dummy' placebogecontroleerd drie jaar durend onderzoek bij 286 COPD-patiënten (ca. 59 jaar, ca 70% mannelijk, ruim 50% rokers met gemiddeld ca 28 'pakjaren'). Hierin is N-acetylcysteïne oraal 600 mg/dag vergeleken met inhalatie van fluticasonpropionaat 500 µg tweemaal per dag en placebo. Primaire uitkomstparameters waren de exacerbatiefrequentie en een ziektespecifieke vragenlijst (CRQ-totaalscore); secundaire effectmaten waren verschillende longfunctieparameters (vooral postbronchodilatatoire FEV<sub>1</sub>) en luchtwegklachten (sputumproductie, hoesten, dyspneu). Het aantal patiënten dat het onderzoek voortijdig staakte was groot (43%), maar niet verschillend tussen de groepen. Er waren geen statistisch significante verschillen in exacerbatiefrequentie; wel was de exacerbatiefrequentie hoger in de actieve behandelgroepen (met N-acetylcysteïne 1,35 maal en met fluticason 1,3 maal hoger dan met placebo). Verder waren er geen klinisch relevante verschillen in kwaliteit van leven tussen de actieve behandelgroepen en placebo. Ook wat betreft de secundaire eindparameters waren de verschillen in afname van de FEV, FVC en de MEF<sub>50</sub> tussen de behandelgroepen niet statistisch significant. De in de literatuur beschreven preventieve werking van N-acetylcysteïne kon in deze studie dus niet worden bevestigd. Hoewel de studie niet was opgezet voor de analyse van subgroepen is een post-hoc subgroepanalyse uitgevoerd voor het effect van de rookhistorie. Hierin wordt een gunstig effect van N-acetylcysteïne op het aantal exacerbaties bij patiënten die betrekkelijk veel rookten (hoogste kwartiel: ≥ 37 pakjaren) gesuggereerd ten opzichte van de patiënten die betrekkelijk weinig rookten (laagste kwartiel: ≤ 16 pakjaren) en op de FEV<sub>1</sub> daling bij rokende patiënten. Deze waarneming behoeft echter bevestiging in een prospectief onderzoek.

### **Discussie**

In de BRONCUS studie bleek N-acetylcysteïne bij COPD geen gunstig effect te hebben op de longfunctie, exacerbatiefrequentie en gezondheidstoestand. Volgens een subgroepanalyse zijn er aanwijzingen voor een mogelijk effect van N-acetylcysteïne bij patiënten met ernstige COPD (FEV<sub>1</sub> < 50% van de voorspelde waarde) die frequent exacerbaties hebben en géén inhalatieglucocorticosteroiden gebruiken. Deze posthoc analyse heeft echter uitsluitend hypothesegenererende waarde en geen hypothesetoetsende waarde. In de COOPT studie bleek N-acetylcysteïne bij een reeds ingestelde behandeling met een inhalatiecorticosteroid in ieder geval geen additioneel gunstig effect te hebben. Probleem bij de beoordeling van de COOPT studie zijn een aantal methodologische bezwaren. Doel van de studie was het effect van N-acetylcysteïne te onderzoeken in een eerstelijns COPD-patiëntenpopulatie. De

onderzochte patiëntenpopulatie is uiteindelijk een heterogene groep gebleken met vrij milde tot matige COPD, een relatief lage exacerbatiefrequentie (0.9 exacerbaties/jaar) en –in verhouding tot andere studies– een redelijk goede kwaliteit van leven niveau. Hierdoor was de ruimte voor verbetering van de klinische effectparameters beperkt. Andere nadelen van dit onderzoek waren het grote aantal patiënten dat de behandeling vroegtijdig staakte en het feit dat degenen die uitvielen een andere vorm van behandeling kregen. De exacerbaties die zij tijdens deze behandeling kregen werden meegeteld bij de oorspronkelijke groepen. Hoewel dit een ‘intention-to-treat’ analyse is die voor de dagelijkse praktijk het meest waardevol is bemoeilijkt dit de beoordeling van mogelijke effecten van N-acetylcysteïne. Opvallend is ook dat het in eerdere studies aangetoonde preventieve effect van fluticason op het optreden van exacerbaties en op de kwaliteit van leven in dit onderzoek niet werd gevonden.

### *Conclusie*

Behandeling met 600 mg N-acetylcysteïne oraal per dag heeft geen invloed op de afname van het FEV<sub>1</sub> of op het aantal exacerbaties bij patiënten met COPD. Vanwege methodologische bezwaren zijn de uitkomsten van de COOPT studie niet verder bij de beoordeling betrokken.

### Reviews en meta-analyses

In het Cochrane review is door **Poole en Black (2006)** een *retrospectieve* analyse uitgevoerd van alle gepubliceerde gegevens over de toepassing van mucolytica (waaronder N-acetylcysteïne) bij chronische bronchitis en COPD met als primair doel te bepalen of mucolytica de exacerbatiefrequentie en/of het aantal ziektedagen vermindert. De analyse omvatte 25 gerandomiseerde dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studies met in totaal 7335 patiënten, een JADAD score van tenminste 2 en een studieduur van 2-36 maanden. In 13 onderzoeken werd N-acetylcysteïne (400 mg tot 600 mg per dag) vergeleken met placebo. Andere onderzochte stoffen waren ambroxol (3 onderzoeken), sobrerol (1), carbocysteïne (2), carbocysteïne/sobrerol, letosteïne, cithiolon, geiodineerd glycerol, N-isobutylcysteïne, myrthol en erdosteïne. Helaas bevat dit overzicht uitsluitend gegevens betreffende de meta-analyse van alle stoffen samen en niet die van N-acetylcysteïne afzonderlijk. Een ander probleem is de heterogeniteit van de studies. Ook is in het overzicht niet ingegaan op een mogelijk verschil in definitie van exacerbaties in de verschillende studies. Geconcludeerd werd dat gebruik van mucolytica geassocieerd was met een vermindering van 0.05 exacerbaties per maand (95%BI -0.05 tot -0.04; p<0.01). Bij kortdurende studies (< 3 maanden) was dit effect groter. De odds ratio om gedurende het onderzoek geen enkele exacerbatie te hebben bij behandeling met een mucolyticum in vergelijking met placebo was 2,13 (95% BI 1.86-2.42; p<0,01; NNT 6 [95% BI 5-7]). Bij deze analyse is de Broncus-studie van Decramer niet meegenomen vanwege het ontbreken van een placebo-arm. Gebaseerd op 10 studies (wederom zonder de Broncus studie) werd een significante vermindering van 0.56 ziektedagen/patiënt/ maand (95%BI -0.77 tot -0.35; p<0.01) gevonden. Met mucolytica is geen effect op de afname van longfunctie gezien.

Uit deze Cochrane-analyse komt naar voren dat alleen het eerder besproken BRONCUS-onderzoek voldoet aan alle methodologische eisen (JADAD score: 5 [maximum score: 5]). In dit onderzoek werd geen verschil gevonden tussen de placebogroep en de groep die N-acetylcysteïne (600 mg/dag) gebruikte. De overige 12 onderzoeken met N-acetylcysteïne hadden alle lagere JADAD scores (twee onderzoeken JADAD score 2, zes onderzoeken JADAD score 3, vier onderzoeken JADAD score 4). Het lijkt verantwoord alleen het BRONCUS-onderzoek verder in dit rapport bij de beschouwingen te betrekken.

Door **Grandjean (2000)** is een meta-analyse uitgevoerd naar gepubliceerde dubbelblinde placebogecontroleerde, ≥2 maanden durende onderzoeken met N-acetylcysteïne bij chronische bronchitis in de tijdsperiode 1980-1995. De analyse omvatte 8 onderzoeken met als primair eindpunt de exacerbatiefrequentie in 7 van de 8 onderzoeken. Er werd een statistisch significant effect gevonden voor N-acetylcysteïne ten opzichte van placebo; de overall effect grootte was -1.37 (95%BI -1.5 tot -1.25). In de analyse zijn alleen relatief kortdurende (tot 6 maanden) studies opgenomen.

In de systematische review van **Stey (2000)** met artikelen uit dezelfde tijdsperiode als Grandjean zijn 11 artikelen met in totaal 2011 patiënten meegenomen, waaronder ook niet-Engelstalige artikelen. In alle studies waren exacerbaties gedefinieerd op basis van de klinische symptomen (hoesten, sputumproductie, dyspneu). In deze review was het primaire eindpunt het hebben van geen exacerbaties. In 9 van de studies had 48% van de patiënten met N-acetylcysteïne geen exacerbatie tegen 31% met placebo (NNT 5.8; 95%BI 4.5-8.1).

De meta-analyse uitgevoerd door **Sutherland (2006)** omvatte 8 gerandomiseerde, (placebogecontroleerde) tenminste 3 maanden durende klinische studies met in totaal 2214 patiënten en had als primaire uitkomstmaat het risico op tenminste 1 exacerbatie gedurende de behandelperiode. De FEV<sub>1</sub> varieerde van 29-81% van de voorspelde waarde en het aantal rokers van 23-95%. In tegenstelling tot de Cochrane-analyse zijn hierin alle analyses meegenomen, inclusief de BRONCUS studie (ondanks het ontbreken van een placebo-arm in de BRONCUS studie. De odds ratio voor ten minste 1 exacerbatie gedurende 6 maanden was 0.49 95%BI 0.32-0.74, p=0.001. 6 van de 8 onderzoeken zijn ook meegenomen in de Cochrane-analyse. Een beschrijving van de onderzochte studies (inclusiecriteria, uitkomstparameters) ontbreekt. Zoals al eerder besproken voldoet alleen het BRONCUS-onderzoek aan alle methodologische eisen (JADAD score: 5). De overige onderzoeken hadden een lagere JADAD score (2-3).

### Richtlijnen

In de belangrijkste (inter)nationale richtlijnen komt de plaats van N-acetylcysteïne bij de behandeling van COPD aan de orde.

### **CBO richtlijn**

Op basis van de Bronchus studie heeft het CBO de volgende conclusies getrokken.

Er is geen invloed van N-acetylcysteïne op de jaarlijkse afname van FEV<sub>1</sub> en vitale capaciteit bij patiënten met COPD GOLD-stadium II en III (niveau 2).

NAC heeft geen invloed op het aantal exacerbaties voor de totale groep patiënten. In een post-hoc analyse bleek N-acetylcysteïne een significante daling in het aantal exacerbaties te veroorzaken bij patiënten die geen inhalatiecorticosteroiden gebruikten (niveau 2).

Er is geen invloed van N-acetylcysteïne op het verloop van de kwaliteit van leven bij patiënten met GOLD stadium II en III (niveau 2).

Concluderend wordt N-acetylcysteïne door de CBO-richtlijn niet aanbevolen om de achteruitgang in longfunctie bij COPD GOLD II/III te vertragen, noch om de exacerbatiefrequentie te reduceren, of om de kwaliteit van leven te verbeteren.

### **NHG-richtlijn**

In de vorige versie van de NHG-standaard Behandeling van COPD werd een proefbehandeling van N-acetylcysteïne bij frequente exacerbaties als optie genoemd. In de tweede herziening van de NHG-richtlijn zijn het Bronchus onderzoek, het COOPT onderzoek en de Cochrane-analyse van Poole besproken. De conclusie van de NHG-richtlijn luidt: "Omdat in een groot en kwalitatief goed onderzoek [Decramer 2005] geen effect van N-acetylcysteïne op exacerbaties werd gerapporteerd, wordt bij frequente exacerbaties de voorkeur gegeven aan inhalatiecorticosteroiden en vervalt bij deze indicatie de optie voor N-acetylcysteïne."

### **NVALT-richtlijn**

In de meest recente richtlijn 'Medicamenteuze behandeling van COPD' [Dekhuijzen 2008], opgesteld op initiatief van de NVALT, wordt geen plaats meer gezien voor N-acetylcysteïne vanwege het ontbreken van effecten op de jaarlijkse afname van de FEV<sub>1</sub>, kwaliteit van leven en het aantal exacerbaties.

### **GOLD guidelines**

In deze internationale richtlijn wordt geen onderscheid gemaakt tussen N-acetylcysteïne en de andere mucolytica. Geconcludeerd wordt dat hoewel er patiënten zijn met visceus sputum die mogelijk baat hebben bij mucolytica het voordeel zeer gering is; algemeen gebruik van mucolytica wordt op dit moment niet aanbevolen. (**Evidence D**).

### Overige studies/analyses

**Pela et al. (1999)** onderzochten in een open, gerandomiseerd en gecontroleerd onderzoek van 6 maanden de effecten van N-acetylcysteïne (600 mg per dag) ten opzichte van placebo op het aantal en de ernst van exacerbaties bij 169 patiënten (45-75 jaar) met klinisch stabiel COPD en een FEV<sub>1</sub> < 70% van de voorspelde waarde. Beide

groepen ontvingen de gebruikelijke behandeling met bronchusverwijders (74 en 81%), inhalatiecorticosteroiden (38 en 42 %) en/of theofylline (57 en 50%); opvallend is het hoge percentage patiënten in dit Italiaans onderzoek die theofylline gebruikten. 34% van de onderzoeksgroep en 23% van de controlegroep waren rokers. Exacerbaties waren gedefinieerd als verslechtering van het klinische profiel met hoest, dyspneu en mucopurulent sputum met of zonder koorts met noodzaak tot een medische interventie. Met N-acetylcysteïne werd een afname van het aantal exacerbaties met 41% gezien. Er was een significant verschil in het aantal patiënten met tenminste 1 exacerbatie per 6 maanden: 75% met placebo tegen 49% met N-acetylcysteïne,  $p < 0.003$ . De onderzoekers concludeerden dat de toepassing van N-acetylcysteïne bij patiënten met COPD leidt tot een afname van het aantal exacerbaties. Gelet op de opzet van dit onderzoek (JADAD score 3) mag aan deze conclusie niet teveel waarde worden toegekend.

In een *retrospectieve* analyse van **Gerrits et al. (2003)** van het PHARMO bestand zijn gegevens geanalyseerd van patiënten van 55 jaar en ouder met medicatie voor een aandoening van de ademhalingsorganen (ATC R03) tussen 1986 en 1998 en een ziekenhuisopname in verband met COPD. Het doel was om na te gaan of de orale toepassing van N-acetylcysteïne enig preventief effect heeft op de heropname in het ziekenhuis van patiënten met COPD. De vervolgperiode was gemiddeld 9 maanden. In totaal werden de gegevens van 1219 patiënten geanalyseerd verdeeld over een groep die na ontslag wel N-acetylcysteïne voorgeschreven had gekregen en een groep die dat niet had. Geconcludeerd werd dat toepassing van N-acetylcysteïne het risico op heropname in het ziekenhuis voor COPD exacerbaties binnen 1 jaar na voorgaande ziekenhuisopname vermindert met ongeveer 30%. Er was sprake van een statistisch significant dosisafhankelijk effect ( $p < 0.0001$ ). Op grond van methodologische overwegingen is de betekenis van deze retrospectieve analyse voor de vaststelling van de waarde van behandeling met N-acetylcysteïne van patiënten met COPD beperkt.

### Toepassing bij acute exacerbaties

De werkzaamheid van N-acetylcysteïne is ook bij acute exacerbaties onderzocht. Deze toepassing was in het verleden door de toenmalige CMPC al als weinig zinvol aangemerkt.

Door **Zuin et al. (2005)** is in een gerandomiseerd, dubbelblind, "double-dummy" placebogecontroleerd onderzoek bij 123 patiënten met een exacerbatie van COPD de werkzaamheid van twee verschillende doseringen N-acetylcysteïne (1200 mg eenmaal per dag [ $n=41$ ], resp. 600 mg eenmaal per dag [ $n=39$ ] gedurende 10 dagen) vergeleken met placebo [ $n=42$ ]. Patiënten dienden een voorgeschiedenis van tenminste 2 exacerbaties in de voorgaande 2 jaar te hebben gehad en een FEV<sub>1</sub> van 40-70% van de voorspelde waarde. De gemiddelde leeftijd was 67 jaar; 78 patiënten waren roker, 39 ex-roker en 5 geen roker. De primaire uitkomstparameter was het percentage patiënten met een normale CRP-concentratie (om het anti-inflammatoir effect van N-acetylcysteïne te meten). Secundaire parameters waren serum IL-8 spiegels, de FEV<sub>1</sub> en de score op subjectieve symptomen, namelijk frequentie en ernst hoest, en moeite met ophoesten. In beide N-acetylcysteïne groepen was het percentage patiënten met een normale concentratie van CRP significant verschillend ten opzichte van placebo (600 mg: 52%; 1200 mg: 90%, placebo 19%;  $p < 0.01$ ). Het verschil tussen de twee actief behandelde groepen was eveneens statistisch significant ( $p=0.002$ ). Ook was er een significant verschil in de verbetering van het ophoesten van sputum ( $p=0.042$ , resp.  $p < 0.001$  ten opzichte van placebo) en was de verbetering met 1200 mg N-acetylcysteïne significant groter dan met 600 mg N-acetylcysteïne ( $p \leq 0.05$ ). Voor wat betreft de klinische

parameters (longfunctie, hoesten, auscultatie) was er geen verschil in percentages verbeterde patiënten tussen de twee N-acetylcysteïne groepen. Dit percentage was in beide groepen groter dan in de placebogroep. Exacte gegevens over de invloed op de FEV<sub>1</sub> ontbreken.

De onderzoekers concluderen dat behandeling met 1200 mg N-acetylcysteïne per dag leidt tot verbetering van biologische parameters en van de klinische resultaten bij patiënten met een exacerbatie van COPD. Hoewel de verbetering van de biologische parameters van belang is, zijn de klinische verbeteringen voor de dagelijkse praktijk minstens zo belangrijk. Deze laatste lijken slechts marginaal te zijn. Aldus bezien zijn deze resultaten in grote trekken waarschijnlijk niet erg verschillend van die van Black et al. (2004).

Door **Black et al. (2004)** is bij 50 patiënten in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek de mogelijke waarde van N-acetylcysteïne bij de behandeling van acute exacerbaties van COPD onderzocht. Patiënten (gem. 73 jaar; 60% mannen; allen rokers, gem. 49 pakjaren), die in verband met een exacerbatie van hun COPD in het ziekenhuis waren opgenomen werden binnen 24 uur gerandomiseerd naar behandeling met tweemaal daags 600 mg N-acetylcysteïne (n= 25) of met placebo (n=25). Een FEV<sub>1</sub> < 60% van de voorspelde waarde en een FEV<sub>1</sub> /VC < 0.7 was vereist. De primaire eindparameter was kortademigheid op een 7 punts Likertschaal. Secundaire eindpunten waren F FEV<sub>1</sub>, saturatie en duur ziekenhuisverblijf. Er werd geen verschil waargenomen tussen de groepen op de snelheid van verandering van de verschillende longfunctieparameters FEV<sub>1</sub>, vitale capaciteit (VC), SaO<sub>2</sub> en kortademigheid. Ook was er geen verschil in opnameduur. De onderzoekers concluderen dat toevoeging van N-acetylcysteïne aan de behandeling van patiënten met een exacerbatie van COPD geen enkele waarde heeft.

#### *Conclusie*

Bij acute exacerbaties is toepassing van N-acetylcysteïne niet zinvol.

### **Discussie**

De rol van N-acetylcysteïne bij de behandeling van COPD is al jarenlang onderwerp van veel onderzoek. Hoewel de theoretische onderbouwing van deze toepassing interessant en veelbelovend is (verbetering van de antioxidatieve capaciteit in de longen), zijn de resultaten van de klinische onderzoeken wisselend met slechts een enkele keer een positief resultaat. Hierbij speelt de heterogeniteit van de onderzochte populatie patiënten mogelijk een rol (leeftijd, rookstatus, GOLDstadium). Het BRONCUS-onderzoek is het grootste, meest complete en methodologisch best opgezette onderzoek naar de rol van N-acetylcysteïne bij de behandeling van COPD. Op grond hiervan ligt het voor de hand aan de resultaten van dit onderzoek de meeste waarde toe te kennen en de conclusie te trekken dat toepassing van N-acetylcysteïne bij COPD geen gunstig effect heeft op de longfunctie, exacerbatiefrequentie en gezondheidstoestand. De huidige nationale en internationale richtlijnen voor de behandeling van COPD steunen deze zienswijze.

Een subgroepanalyse van de BRONCUS-studie suggereert dat N-acetylcysteïne mogelijk het aantal exacerbaties kan verminderen bij patiënten met ernstige COPD (FEV<sub>1</sub> < 50% van de voorspelde waarde) die frequent exacerbaties hebben en die geen inhalatiecorticosteroiden gebruiken. Deze posthoc analyse heeft echter uitsluitend hypothesegenererende en geen hypothesetoetsende waarde. Richtlijnen van evidence-based medicine geven aan dat een dergelijke hypothese, die voortkomt uit een post hoc analyse, vervolgens in prospectief, gerandomiseerd en gecontroleerd onderzoek moet worden getoetst en pas bij een positief resultaat als bewezen kan worden beschouwd.

### **Conclusie**

Op grond van de op dit moment beschikbare gegevens is ondanks enigszins wisselende resultaten van de gepubliceerde onderzoeken, de conclusie gerechtvaardigd dat een positief effect van N-acetylcysteïne bij de behandeling van COPD niet is vastgesteld. Geconcludeerd moet worden dat niet is aangetoond dat N-acetylcysteïne een therapeutische meerwaarde heeft bij COPD. Voor N-acetylcysteïne bij de behandeling van

COPD is dus geen plaats meer. Deze conclusie wordt ondersteund door de diverse richtlijnen voor de behandeling van COPD, waarin gebruik van N-acetylcysteïne bij COPD niet wordt aanbevolen.

Bij het opstellen van de nadere voorwaarden is aan N-acetylcysteïne het voordeel van de twijfel gegeven, maar werd wel van belang geacht dat nader onderzoek zou aantonen dat N-acetylcysteïne bij COPD een therapeutische (meer)waarde heeft. Volgens dit rapport blijkt er geen sprake te zijn van een therapeutische meerwaarde voor N-acetylcysteïne.

## Literatuur

Black PN, Morgan-Day A, McMillan TE, Poole PJ, Young RP. Randomised, controlled trial of N-acetylcysteine for treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [ISRCTN21676344]. *BMC Pulm Med* 2004;4:13.

Chavannes N. The COOPT study: a double-blind placebo-controlled trial comparing the efficacy and cost-effectiveness of inhaled fluticasone versus oral N-acetylcysteine in the treatment of patients with COPD in general practice; final report 23 June 2005.

Chavannes N. Tracking and treating COPD in primary care: an integrated approach to diagnosis and therapy. Proefschrift Universiteit Maastricht, 2006.

Decramer M, Rutten-van Mölken M, Dekhuijzen PNR, Troosters T, van Herwaarden C, Pellegrino R et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomised on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365:1552-1560.

Dekhuijzen PNR, Broeders MEAC, Tuut MK en Grol MH. Richtlijn 'Medicamenteuze behandeling van COPD'. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008; 152: 1465-8.

Gerrits CMJM, Herings RMC, Leufkens HGM, Lammers J-WJ. N-acetylcysteine reduces the risk of re-hospitalisation among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Resp J* 2003;21:795-798.

Grandjean EM, Berthet P, Ruffmann R, Leuenberger P. Efficacy of oral long-term N-acetylcysteine in chronic bronchopulmonary disease: a meta-analysis of published double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Clin Ther* 2000;22:209-21.

Herwaarden CLA van, Bast A, Dekhuijzen PNR. The role of N-acetylcysteine in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Neth J Med* 1995;47:45-8.

Lukas R, Schärting B, Schultze-Werninghaus G, Gilissen A. Antioxidantien-Therapie mit N-acetylcystein und Vitamin C bei Patienten mit chronischer Bronchitis. *Dtsch Med Wochenschr* 2005;130:563-567.

Pela R, Calcagni AM, Subiaco S, Isidori P, Tubaldi A, Sanguinetti CM. N-acetylcysteine reduces the exacerbation rate in patients with moderate to severe COPD. *Respiration* 1999;66:495-500.

Poole PJ, Black PN. Mucolytic agents for chronic obstructive bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD001287. DOI: 10.1002/14651858.CD001287.pub2.

Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:532-555. Update op [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com)



28094078

Sutherland ER, Crapo JD, Bowler RP. N-acetylcysteine and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *COPD* 2006; 3(4):195-202.

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: 253-62.

Zuin R, Palamidese A, Negrin R, Catozzo L, Scarda A, Balbinot M. High-dose N-acetylcysteine in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Drug Invest* 2005;25:401-408.

Swart-Zuiderduijn MJ. Geen plaats meer voor acetylcysteine. *Pharm Weekbl* 2007; 43: 37-39.

Wedzicha JA, Seemungal TAR. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007; 370:786-796.

*Vastgesteld in de CFH-vergadering van 25 augustus 2008*

## De plaats van N-acetylcysteïne bij de behandeling van ‘cystic fibrosis’

### Inleiding

Eén van de indicaties van N-acetylcysteïne is de behandeling van mucoviscoïdosis ofwel cystic fibrosis, ook wel taaislijmziekte genoemd. Bij cystic fibrosis wordt N-acetylcysteïne per inhalatie of oraal gebruikt ter verlichting van luchtwegsymptomen en ter ondersteuning van de sputumevacuatietherapie ('huffen'). In verband met de herbeoordeling van de plaats van N-acetylcysteïne bij de behandeling van de verschillende mogelijke indicaties voor deze stof en de verschijning van de herziene concept Richtlijn Diagnostiek en Behandeling Cystic Fibrosis in 2007 (CBO, 2007) wordt thans ook de plaats van N-acetylcysteïne bij de behandeling van cystic fibrosis opnieuw beoordeeld.

### Cystic fibrosis

Cystic fibrosis is een van de meest voorkomende erfelijke stofwisselingsziekten. Het chloridekanaal dat zich in de celmembraan van epitheelcellen bevindt, is bij cystic fibrosis minder doorgankelijk voor chloride-ionen. In de luchtwegen geeft de verminderde terugresorptie van chloride een verhoogde zoutconcentratie van de vloeistof, die het epitheel bekleedt en onder andere voor transport van slijm zorgt. Bij een te hoge zoutconcentratie kunnen de peptiden met antibacteriële eigenschappen afkomstig van de epitheelcellen, hun antibacteriële werking niet uitoefenen en kan een chronische infectie van de luchtwegen ontstaan. Daarnaast is door het droge secret de mucociliaire klaring van bacteriën verstoord. Door een vicieuze cirkel van infectie en ontsteking kan een luchtwegobstructie leiden tot luchtweg- en longbeschadiging met bronchiëctasie (zie Farmacotherapeutisch Kompas 2008, blz. 517).

### Geregistreerde indicaties van N-acetylcysteïne

Voor 'Fluimucil<sup>®</sup>, inhalatievloeistof 400 mg/4 ml' staat in de 1B tekst (goedgekeurd in november 1998) onder de geregistreerde 'Therapeutische indicaties' het volgende vermeld:

*"Acetylcysteïne kan toegepast worden bij aandoeningen van de luchtwegen, waarbij een verlaging van de viscositeit van het bronchus-secret wordt vereist om het ophoesten te vergemakkelijken, zoals bij bronchitis, emfyseem, mucoviscidose en bronchiëctasieën."*

De 1B tekst van 'Fluimucil<sup>®</sup>' capsules 200 mg, granulaat in sachets 200 mg en bruistabletten 200 mg vermeldt onder 'Therapeutische indicaties' dezelfde tekst.

Het is van belang erop te wijzen dat in de tekst staat "... **kan worden toegepast** ..." en niet een zinswending die duidt op enigerlei vorm van werkzaamheid. N-acetylcysteïne is in de handel sedert 1962.

### CFH-Advies

Het huidige CFH-advies voor N-acetylcysteïne per inhalatie luidt als volgt:

*(Rode tekst) Indien een mucolyticum wordt toegepast bij de behandeling van een acute exacerbatie bij een ernstige chronische luchtwegaandoening, die gepaard gaat met de productie van taai, moeilijk te verwijderen slijm, kan hoogstens verbetering van de subjectieve symptomen worden verwacht.*

(Zwarte tekst) *Bij cystische fibrose kan ter ondersteuning van expectoratie met behulp van speciale ademtechnieken toediening van inhaleerbare mucolytica worden overwogen.*

Het huidige CFH-advies voor oraal of parenteraal toegediend N-acetylcysteïne luidt als volgt:

(Rode tekst) *Er zijn geen aanwijzingen dat de toepassing van mucolytica bij incidentele acute bronchitis van klinisch nut is.*

*Van de toepassing van een mucolyticum bij een acute exacerbatie bij een ernstige chronische luchtwegaandoening, die gepaard gaat met de productie van taai, moeilijk te verwijderen slijm, kan hoogstens een verbetering van de subjectieve symptomen worden verwacht.*

(Zwarte tekst) *De commissie heeft de toepassing van acetylcysteïne bij de onderhoudsbehandeling van COPD opnieuw in behandeling genomen.*

*Bij het vermoeden van ernstige paracetamolintoxicatie is acetylcysteïne het antidotum van eerste keus. Afhankelijk van de bepaalde paracetamolspiegel wordt eventueel overgegaan op orale toediening.*

### **Literatuuronderzoek**

Er is op 1 juli 2008 een literatuuronderzoek verricht in PubMed met als zoektermen 'cystic fibrosis' en 'acetylcysteïne' en 'N-acetylcysteïne'. Er is sinds de publicatie van het review van Duijvestijn en Brand (1999; zie later) slechts één nieuw onderzoek met experimentele gegevens gepubliceerd betreffende de toepassing van N-acetylcysteïne bij cystic fibrosis. Daarnaast zijn enkele overzichtsartikelen en richtlijnen gevonden. Hieronder volgt een korte samenvatting.

#### Reviews/Overzichtsartikelen

Door **Duijvestijn en Brand (1999)** is een systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd om na te gaan of het gebruik van N-acetylcysteïne ter verbetering van de longfunctie bij patiënten met cystic fibrosis wordt ondersteund door gepubliceerde gegevens. Een literatuuronderzoek is gedaan in onder meer Medline en de Cochrane. Er zijn 23 onderzoeken gevonden, meestal ongecontroleerde klinische observaties. Uit deze onderzoeken zijn de gegevens over de longfunctie in de vorm van de FEV1 geëxtraheerd en gepoold. In de drie gevonden gerandomiseerde klinische onderzoeken betreffende de mogelijke waarde van N-acetylcysteïne *per inhalatie* bij cystic fibrosis is geen gunstig effect van N-acetylcysteïne op de longfunctie gevonden. Verder zijn er zes gerandomiseerde klinische onderzoeken over de toepassing van *oraal toegediend* N-acetylcysteïne bij in totaal 181 patiënten met cystic fibrosis gevonden. Hieruit blijkt een klein positief effect op de longfunctie (2,3%; 95% BI -0.3% - 4.9% van de voorspelde waarde), waarvan de klinische betekenis echter twijfelachtig is. Alle onderzoeken duurden korter dan drie maanden. De conclusie van de auteurs betreft de effecten van N-acetylcysteïne op de longfunctie. De conclusie luidt dat vanwege de beperkte onderzoeksduur een voordelig effect op de longfunctie niet kon worden uitgesloten, maar dat er op basis van de huidige gegevens geen bewijs van werkzaamheid is om het gebruik van N-acetylcysteïne bij cystic fibrosis te ondersteunen.

Ook in twee recente beschouwingen (**Rogers et al., 2007; Rubin, 2007**) concludeert men dat voor de toepassing van N-acetylcysteïne bij cystic fibrosis geen nut is aangetoond en dat voor bewijs van werkzaamheid nader onderzoek nodig is. Rubin (2007) wijst er tevens op dat regelmatig gebruik van N-acetylcysteïne per inhalatie zelfs schadelijk kan zijn: *"The regular use of aerosol NAC may be harmful in persons with CF, producing unacceptable adverse effects and an indication of decreased pulmonary function in some patients"* (King and Rubin, 2002).

**Henke en Ratjen (2007)** komen in hun overzichtsartikel betreffende de toepassing van mucolytica tot de volgende conclusie aangaande N-acetylcysteïne: *“While inhaled N-acetylcysteine has been used as a mucolytic drug in CF for decades, there is little evidence that it has any beneficial effect.”* Zij schrijven ook het volgende: *“As there are no data that show aerosol NAC to be effective for CF and because of the potential risk of side effects, its use is not recommended at this time.”*

#### Klinische studie

**Tirouvanziam et al. (2006)** verrichtten een onderzoek naar de mogelijke waarde van behandeling met hoge doseringen N-acetylcysteïne voor de ontsteking in de luchtwegen van patiënten met cystic fibrosis. Zij dienden in een open prospectief onderzoek N-acetylcysteïne in opklimmende dosering van 0,6, 0,8 en uiteindelijk 1,0 g driemaal daags gedurende vier weken toe aan 18 patiënten met cystic fibrosis en negen gezonde proefpersonen. Uit de resultaten blijkt dat het tekort aan GSH in de neutrofiele granulocyten van patiënten met cystic fibrosis afneemt en dat de redox balans toeneemt met gemiddeld 23% ( $p=0,025$ ), in vol bloed neemt deze toe met gemiddeld 12% ( $p=0,031$ ). Voorts namen de aantallen neutrofiele granulocyten in het sputum af ( $p=0,003$ ) evenals de elastase-activiteit in het sputum ( $p=0,006$ ) en de aantallen CD63 positieve neutrofiele granulocyten ( $p=0,006$ ). De concentraties van IL-8 in het sputum en de FEV<sub>1</sub> en de FVC toonden geen statistisch significante verschillen tussen de waarden verkregen voor het begin van de behandeling en die na vier weken behandeling. De betekenis van deze resultaten voor de behandeling met N-acetylcysteïne gedurende langere perioden van patiënten met cystic fibrosis is onduidelijk. De toegepaste oraal toegediende doseringen zijn bovendien aanmerkelijk hoger dan die welke thans soms in de klinische praktijk worden gebruikt.

#### Richtlijnen

In de (concept-) **Richtlijn Diagnostiek en Behandeling Cystic Fibrosis 2007** van het **CBO** wordt in de Inleiding van paragraaf 3.16 het volgende vermeld: *“Over de oudere middelen (acetylcysteïne en mercapto-ethaansulfonzuur) werd slechts 1 systematische review gevonden (Duijvestijn 1999) welke aangeeft dat slechts 3/3 studies RCT zijn, alle zonder effect op de longfunctie.”* Desondanks is op grond van de bevindingen van Duijvestijn en Brand (1999) het volgende geconcludeerd:

##### *“Conclusie:*

*Het is niet aannemelijk dat fysiologisch zout, acetylcysteïne en mercapto-ethaansulfonzuur werkzaam zijn ter mucolyse van slijm bij CF [Niveau 1].*

##### *Aanbeveling:*

*De werkgroep raadt het gebruik van NaCl 0,9%, acetylcysteïne (zowel systemisch als per inhalatie) en mercapto-ethaansulfonzuur af.”*

Het is van belang hierbij vast te stellen dat Duijvestijn en Brand (1999) geen uitspraak doen over de mogelijke mucolytische effecten van N-acetylcysteïne. Voorts is van belang erop te wijzen dat deze richtlijn geen positieve aanbeveling bevat voor de toepassing van N-acetylcysteïne bij cystic fibrosis.

Een recent in de Verenigde Staten gepubliceerde richtlijn (**Flume et al. 2007**) vermeldt over de toepassing van N-acetylcysteïne bij cystic fibrosis het volgende:

*“For patients with CF, 6 years of age and older, the Cystic Fibrosis Foundation concludes that the evidence is insufficient to recommend for or against routinely providing for the*

*chronic use of inhaled or N-acetylcysteine to improve lung function and to reduce exacerbations. Level of evidence, poor; net benefit, zero; grade of recommendation, I.”*

Ook deze richtlijn bevat dus geen positieve aanbeveling voor de toepassing van N-acetylcysteïne bij cystic fibrosis.

### **Conclusie**

Er is onvoldoende bewijs om de toepassing van N-acetylcysteïne (zowel per inhalatie als oraal) bij de behandeling van cystic fibrosis te ondersteunen.

### **Literatuur**

CBO, Richtlijn Diagnostiek en Behandeling Cystic Fibrosis 2007 (concept).  
[www.cbo.nl/product/richtlijnen/folder20021023121843/concept\\_cf\\_2007.pdf](http://www.cbo.nl/product/richtlijnen/folder20021023121843/concept_cf_2007.pdf)

Duijvestijn YC, Brand PL. Systematic review of N-acetylcysteine in cystic fibrosis. Acta Paediatr 1999;88:38-41.

Flume PA, O'Sullivan BPO, Robinson KA, Goss CH, Mogayzel PJ, Willey-Courand DB et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines – Chronic medications for maintenance of lung health. Am J Resp Crit Care Med 2007;176:957-969.

Henke MO, Ratjen F. Mucolytics in cystic fibrosis. Paediatr Respir Rev 2007;8:24029.

King M, Rubin BK. Pharmacological approaches to discovery and development of new mucolytic agents. Adv Drug Deliv Rev 1992;54:1475-1490.

Rogers DF. Mucoactive agents for airway mucus hypersecretory diseases. Respir Care 2007;52:1176-93; Discussion 1193-7.

Rubin BK. Mucolytics, expectorants, and mucokinetic medications. Respir Care 2007;52:859-65.

Tirouvanziam R, Conrad CK, Bottiglieri T, Herzenberg LA, Moss RB, Herzenberg LA. High-dose oral N-acetylcysteine, a glutathione prodrug, modulated inflammation in cystic fibrosis. Proc Natl Acad Sci USA 2006;103:4628-4633.

*Vastgesteld in de CFH-vergadering van 25 augustus 2008*

## **De plaats van N-acetylcysteïne bij de behandeling van ‘complex regionaal pijn syndroom type 1’**

### **Vraagstelling**

In een brief van 2 april 2008 heeft de minister van VWS het CVZ verzocht om te onderzoeken of de nader voorwaarde voor verstrekking van N-acetylcysteïne uitgebreid dient te worden met de indicatie posttraumatische dystrofie (Complex Regionaal Pijn Syndroom type 1 ofwel CRPS-1). Sommige patiënten stellen dat deze stof bij deze indicatie werkzaam is en willen het graag in het pakket opgenomen zien. Daarbij verwijzen zij naar een richtlijn van het CBO uit 2006 en melden dat ook de Nederlandse Vereniging voor Revalidatieartsen en ook die voor Anesthesiologie daarvan voorstander zouden zijn.

### **Historie**

Het CVZ heeft in 2003 het rapport ‘Medicamenteuze behandeling van RSD’ uitgebracht waarin de resultaten werden besproken van het ontwikkelingsgeneeskundig project ‘Medicamenteuze behandeling bij RSD’ (Toenders, 2003). In het onderzoek (gepubliceerd door **Perez et al. (2003)**) werden de effecten en de kosten van N-acetylcysteïne en dimethylsulfoxide (DMSO) met elkaar vergeleken bij patiënten met reflex sympathische dystrofie (RSD). Het betrof een prospectief, gerandomiseerd, ‘double-dummy’, dubbelblind onderzoek bij 146 patiënten. Hoewel de onderzoekers concluderen dat beide vormen van behandeling, vooral in de vroege fase van RSD werkzaam zijn, komt ZonMw tot een andere conclusie. ZonMw stelt dat de conclusie zou moeten zijn dat geen verschil is tussen de effecten van behandeling met DMSO of N-acetylcysteïne en dat beide vormen van behandeling geen toegevoegde waarde hebben boven het natuurlijke beloop. Het CVZ beval uiteindelijk aan om de toepassing van zowel DMSO als N-acetylcysteïne bij posttraumatische dystrofie te beschouwen als niet-rationele farmacotherapie.

### **Regelgeving**

De geregistreerde indicatie van N-acetylcysteïne luidt als volgt: *‘Acetylcysteïne kan toegepast worden bij aandoeningen van de luchtwegen, waarbij een verlaging van de viscositeit van het bronchus-secreet wordt vereist om het ophoesten te vergemakkelijken, zoals bij bronchitis, emfyseem, mucoviscidose en bronchiëctasieën.’* Op dit moment bestaat alleen aanspraak op vergoeding van N-acetylcysteïne bij de indicatie COPD, indien de patiënt wordt behandeld conform de richtlijnen. De vergoeding van N-acetylcysteïne is ingeperkt tot de indicatie COPD doordat het middel is geplaatst op bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering.

N-acetylcysteïne is in Nederland niet geregistreerd voor de indicatie CRPS-1. Dergelijke indicaties van geneesmiddelen die voor de behandeling van andere aandoeningen op bijlage 2 zijn geplaatst, kunnen alleen voor vergoeding in aanmerking komen indien is voldaan aan de volgende drie voorwaarden: 1) het dient te gaan om een aandoening die in ons land bij minder dan 1:150.000 inwoners voorkomt; 2) de werkzaamheid van het geneesmiddel dient bij die aandoening wetenschappelijk te zijn onderbouwd; en 3) er is in ons land voor die aandoening geen behandeling mogelijk met enig ander voor die aandoening geregistreerd geneesmiddel of rationele apotheekbereiding. (Farmacotherapeutisch Kompas 2008, blz. 1179).

### **Posttraumatische dystrofie /CRPS-1**

Posttraumatische dystrofie is een aandoening die distaal in de extremiteiten kan optreden na kleine traumata of heelkundige ingrepen. Deze aandoening treedt slechts zeer zelden spontaan op. Hij is gekenmerkt door chronische pijn die slecht op behandeling reageert, sensorimotorische afwijkingen en in latere stadia trofische

veranderingen. Hij kan gepaard gaan met sympathische pijn ('sympathetically maintained pain') die echter niet moet worden gezien als oorzakelijke factor.

Posttraumatische dystrofie was aanvankelijk bekend als dystrofie van Sudeck of sympathische reflexdystrofie en is thans bekend als complex regionaal pijnsyndroom type I ('complex regional pain syndrome type I'; CRPS-1). De oorzaak van posttraumatische dystrofie is niet bekend. Mogelijk gaat het om een neurogene ontstekingsreactie; er zijn echter ook veronderstellingen dat het om een systeemziekte gaat waarbij het perifere en centrale zenuwstelsel zijn betrokken (Ghai en Dureja, 2004; Teasdale et al., 2004; Janig en Baron, 2003; Stanton-Hicks, 2003; Wasner et al., 2003; Janig en Baron, 2002).

### **Epidemiologie**

CRPS-1 komt betrekkelijk vaak voor. De Mos et al. (2006) schatten dat per jaar in Nederland 26 van 100.000 mensen CRPS-1 krijgen. Dit betekent 39 mensen per 150.000 inwoners. CRPS-1 komt in Nederland dus veel vaker voor dan bij 1 op de 150.000 inwoners.

Aangezien N-acetylcysteïne dus niet voldoet aan de eerste voorwaarde voor vergoeding, is hiermee strikt genomen de vraag van de minister beantwoord. De aangewezen weg is dat de fabrikant de indicatie eerst laat registreren. In het vervolg zullen we desondanks ingaan op de vraag naar de rationaliteit van deze behandeling. Redenen hiervoor zijn dat het een expliciete vraag van de minister betreft, het patent van N-acetylcysteïne is verlopen, de richtlijnen melding maken van deze toepassing en de beoordeling van de rationaliteit leidt tot een actualisering van het CFH-advies aan de voorschrijvers in het Farmacotherapeutisch Kompas

### **Behandeling**

De bij CRPS-1 toegepaste geneesmiddelen behoren tot zeer verschillende farmacologische groepen: NSAID's, corticosteroiden, radicalenvangers ('free radical scavengers', zoals N-acetylcysteïne, ascorbinezuur, dimethylsulfoxide), antidepressiva, anticonvulsiva, lokale anesthetica, opioïden, clonidine (een presynaptische  $\alpha$ 2-adrenoceptor agonist), capsaïcine, NMDA receptor antagonist, calcitonine, bisfosfonaten, GABA-B agonisten en  $\alpha$ -adrenoceptor antagonist. Ook worden combinaties van deze geneesmiddelen wel toegepast. De resultaten van deze verschillende vormen van farmacotherapie zijn echter verre van bevredigend. Dat geldt ook voor niet-farmacologische soorten behandeling zoals fysiotherapie, psychotherapie, TENS, etc. (Yung Chung en Bruehl, 2003; Taskaynatan et al., 2004; Robinson et al., 2004; Perez et al., 2003; Zollinger et al., 1999; Kubalek et al., 2002; Livingstone en Atkins, 2002; Cepeda et al., 2002; Ushida et al., 2002).

### **N-acetylcysteïne bij CRPS-1**

Het CVZ heeft in 2003 advies uitgebracht over de toepassing van N-acetylcysteïne bij posttraumatische dystrofie (CRPS-1). De conclusie van dit rapport luidt als volgt: *"In een beperkt vergelijkend onderzoek lijken acetylcysteïne en DMSO overeenkomstig werkzaam bij PD [posttraumatische dystrofie]. De werkzaamheid van DMSO bij PD is echter onvoldoende onderzocht, zodat er ook onvoldoende gegevens zijn om de werkzaamheid van acetylcysteïne bij PD te kunnen beoordelen. Het bijwerkingenprofiel van acetylcysteïne verschilt van dat van DMSO. Van de gebruikelijke radicaalvangers bij de behandeling van PD is acetylcysteïne het minst belastend. Verondersteld mag worden dat de ervaring met acetylcysteïne bij de behandeling van PD gering is. Acetylcysteïne is duurder dan DMSO crème. Conclusie van de CFH: Er zijn onvoldoende gegevens om een verantwoorde uitspraak te kunnen doen over de mate van werkzaamheid van acetylcysteïne bij posttraumatische dystrofie. De commissie is van mening dat acetylcysteïne onvoldoende is onderzocht bij posttraumatische dystrofie, vooral omdat*

*placebogecontroleerd onderzoek bij deze indicatie niet is verricht. Hierdoor is het niet mogelijk om een plaatsbepaling aan te geven.”*

De wetenschappelijke onderbouwing van de toepassing van DMSO bij CRPS-1 is zeer mager. Een literatuuronderzoek in Medline en EMBase met de zoektermen ‘dimethyl sulfoxide’ en ‘complex regional pain syndrome type 1’ op 4 maart 2008 levert drie publicaties op. Slechts één van deze publicaties betreft een gerandomiseerd placebogecontroleerd klinisch onderzoek. **Zuurmond et al. (1996)** verrichtten een prospectief, gerandomiseerd, dubbelblind en placebogecontroleerd onderzoek naar de waarde van een vette crème met 50% DMSO bij 32 patiënten met CRPS-1. Als placebo werd dezelfde vette crème maar zonder DMSO toegepast. De behandeling duurde twee maanden en alle patiënten kregen fysiotherapie. De Reflex Sympathische Dystrofie (RSD) scores toonden in beide groepen een verbetering maar de verbetering in de DMSO-groep was statistisch significant groter dan die in de placebogroep. De Visual Analogue Scale (VAS) waarmee de ernst van de pijn werd gemeten, toonde echter geen statistisch significante verschillen tussen beide groepen. Een onafhankelijke bevestiging van de resultaten van dit onderzoek ontbreekt.

#### **Literatuuronderzoek N-actylcysteïne bij CRPS-1**

Een literatuuronderzoek in Medline en EMBase met de zoektermen ‘Complex regional pain syndrome’ en ‘acetylcysteïne’ op 4 maart 2008 levert geen publicaties op met nieuwe onderzoeksresultaten die niet al bekend waren bij de beoordeling in 2003.

De Richtlijn Complex Regionaal Pijn Syndroom type 1 die in 2006 is gepubliceerd door de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie vermeldt betreffende de toepassing van N-acetylcysteïne bij CRPS-1 het volgende: *“Perez et al. (2003) tonen in een dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek bij een grote groep CRPS-I-patiënten (n=146) aan dat DMSO-crème een gunstig effect heeft op de symptomen van CRPS-1. Dit is het eerste onderzoek (subgroepanalyse) dat ook het effect van N-acetylcysteïne (NAC) in een dosis van driemaal daags 600 mg analyseert. Het blijkt dat NAC een significant beter effect heeft bij een primair koud CPRS-1 dan de DMSO-crème.”*

De richtlijn vermeldt voorts bij de Aanbevelingen: *“Bij patiënten met CRPS-1 met een primair koude huidtemperatuur kan N-acetylcysteïne 3dd 600 mg gedurende drie maanden worden overwogen.”* Dezelfde aanbeveling staat vermeld in een recent verschenen publicatie over deze Richtlijnen (**Perez et al., 2007**).

#### **Beschouwing**

De toepassing van N-acetylcysteïne bij CRPS-1 is in wetenschappelijke zin onvoldoende onderbouwd. Er is geen gerandomiseerd, dubbelblind en placebogecontroleerd onderzoek waaruit blijkt dat N-acetylcysteïne beter werkzaam is dan placebo. De werkzaamheid bij primair koud CRPS-1 blijkt uit een *post-hoc* analyse van de gegevens van het onderzoek van **Perez et al. (2003)** en kan in wetenschappelijke zin niet als bewezen worden beschouwd. De richtlijnen geven deze onvoldoende onderbouwing weer met de kwalificatie *“kan .... worden overwogen”*, maar geven kennelijk deze toepassing toch het voordeel van de twijfel. Het feit dat in het onderzoek van Perez et al. (2003) geen verschil is gevonden tussen N-acetylcysteïne en DMSO kan niet worden beschouwd als indirect bewijs van werkzaamheid voor N-acetylcysteïne omdat de werkzaamheid van DMSO bij pijn als gevolg van CPRS-1 niet is aangetoond.

#### **Conclusie**

CRPS-1 is een niet geregistreerde indicatie van acetylcysteïne en komt in ons land vaker voor dan bij 1 op de 150.000 inwoners. Daarom behoort verstrekking van N-acetylcysteïne voor de behandeling van CRPS-1 niet tot de verzekerde zorg.



Sinds het CVZ in 2003 concludeerde dat *“acetylcysteïne onvoldoende is onderzocht bij posttraumatische dystrofie, vooral omdat placebogecontroleerd onderzoek bij deze indicatie niet is verricht”* zijn geen nieuwe onderzoeksresultaten gepubliceerd die zouden moeten leiden tot herziening van deze conclusie. De conclusie blijft gehandhaafd dat de toepassing van N-acetylcysteïne bij CRPS-1 niet kan worden beschouwd als rationele farmacotherapie. In het CFH-advies zal dit oordeel worden vermeld.

## Literatuur

Cepeda MS, Lau J, Carr DB. Defining the therapeutic role of local anesthetic sympathetic blockade in complex regional pain syndrome: a narrative and systematic review. *Clin J Pain* 2002;18:216-233.

Ghai B, Dureja GP. Complex regional pain syndrome: a review. *J Postgrad Med* 2004;50:300-307.

Janig W, Baron R. Complex regional pain syndrome: mystery explained? *Lancet Neurol* 2003;2:687-697.

Janig W, Baron R. Complex regional pain syndrome is a disease of the central nervous system. *Clin Auton Res* 2002;12:150-164.

Kubalek I, Fain O, Paries J, Kettaneh A, Thomas M. Treatment of reflex sympathetic dystrophy with pamidronate: 29 cases. *Rheumatology* 2001;40:1394-1397.

Livingstone JA, Atkins RM. Intravenous regional guanethidine blockade in the treatment of post-traumatic complex regional pain syndrome type I (algodystrophy) of the hand. *J Bone Joint Surg Br* 2002;84:380-386.

Mos M de, de Bruijn AG, Huygen FJ, Dieleman JP, Stricker BH, Sturkenboom MC. The incidence of complex regional pain syndrome: a population-based study. *Pain* 2006;129:12-20.

Nederlandse Vereniging van Revalidatieartsen, Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie. Richtlijn Complex regionaal pijn syndroom type I. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications; 2006

Perez RS, Zuurmond WW, Bezemer PD, Kuik DJ, van Loenen AC, de Lange JJ, Zuidhof AJ. The treatment of complex regional pain syndrome type I with free radical scavengers: a randomized controlled study. *Pain* 2003;102:297-307.

Perez RSGM, Zollinger PE, Dijkstra PU, Thomassen-Hilgersom IL, Zuurmond WWA, Rosenbrand CJGM, Geertzen JHB. Richtlijn 'Complex regionaal pijnsyndroom type 1'. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007;111:1674-1679.

Robinson JN, Sandom J, Chapman PT. Efficacy of pamidronate in complex regional pain syndrome type I. *Pain Med* 2004;5:276-280.

Stanton-Hicks M/ complex regional pain syndrome. *Anesthesiol Clin North America* 2003;21:733-744.

Taskaynatan MA, Ozgul A, Tan AK, Dincer K, Kalyon TA. Bier block with methylprednisolone and lidocaine in CRPS type I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Reg Anesth Pain Med* 2004;29:408-412.

Teasdale RD, Smith BP, Koman LA. Complex regional pain syndrome (reflex sympathetic dystrophy). *Clin Sports Med* 2004;23:145-155.

Toenders WGM. Medicamenteuze behandeling bij RSD. College voor Zorgverzekeringen, Diemen, 2003.

Ushida T, Tani T, Kanbara T, Zinchuk VS, Kawasaki M, Yamamoto H. Analgesic effects of ketamine ointment in patients with complex regional pain syndrome type I. *Reg Anesth Pain Med* 2002;27:524-528.

Wasner G, Schattschneider J, Binder A, Siebrecht D, Maier C, Baron R. [Recent trends in understanding and therapy of complex regional pain syndromes] [article in German]. *Anaesthesist* 2003;52:883-895.

Yung Chung O, Bruehl SP. Complex regional pain syndrome. *Curr Treat Options Neurol* 2003;5:499-511.

Zollinger PE, Tuinebreijer W, Kreis RW, Breederveld RS. Effect of vitamin C on frequency of reflex sympathetic dystrophy in wrist fractures: a randomised trial. *Lancet* 1999;354:2025-2028.

Zuurmond WW, Langendijk PN, Bezemer PD, Brink HE, de Lange JJ, van Loenen AC. Treatment of acute reflex sympathetic dystrophy with DMSO 50% in a fatty cream. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40:364-367.

*Vastgesteld in de CFH-vergadering van 25 augustus 2008*