

N-acetylcysteïne belangrijk voor longfibrosepatiënten

Antioxidant moet vergoed blijven

prof. dr. M. Drent, longarts, hoofd ild care team Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC+)

prof. dr. P.N.R. Dekhuijzen, longarts Universitair Medisch Centrum (UMC) St Radboud Nijmegen, dr. J.C. Grutters, longarts, centrum Interstitiële longziekten (cIL) St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein, dr. P. Bresser, longarts Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, dr. W. van der Bij, internist/transplantatiearts Universitair Medisch Centrum (UMC) Groningen, prof. dr. A. Bast, toxicoloog/farmacoloog Universiteit Maastricht (UM)

Dit pleidooi wordt mede ondersteund door de NVALT (Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose) en G. Roskam, voorzitter van de Belangenvereniging Longfibrosepatiënten Nederland (www.longfibrose.nl).

Correspondentieadres: m.drent@mumc.nl c.c.: redactie@medischcontact.nl

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Bij veel longaandoeningen is sprake van oxidatieve stress. Voor patiënten met een dergelijke aandoening is een antioxidant beschikbaar (NAC), maar die is sinds 1 januari uit het vergoedingssysteem verdwenen. Volkomen onterecht.

Deze zomer nam minister Klink het CVZ-advies over om alle geregistreerde geneesmiddelen met als enige werkzame stof N-acetylcysteïne (NAC; onder de merknaam Flumucil) te verwijderen uit het vergoedingssysteem voor geneesmiddelen. Dit betekent onder meer dat NAC niet meer wordt vergoed als onderhoudsbehandeling bij patiënten met COPD. Het CVZ was van mening dat er onvoldoende bewijs was voor een toegevoegde waarde van NAC bij de onderhoudsbehandeling van COPD op groepsniveau.

Hiermee wordt echter geen recht gedaan aan de bevindingen in de 'Broncus trial', waaruit bleek dat er een belangrijk effect van NAC op de FRC (*functional residual capacity*) was: groter bij Gold 3 dan bij Gold 2. Bovendien verlaagde het de frequentie van het aantal exacerbaties aanzienlijk (39%) bij die patiënten die geen inhalatiecorticosteroiden (ICS) als onderhoudsbehandeling gebruikten. Dus het is opvallend dat ICS bij Gold (2-) 3-4 met recidiverende exacerbaties wel worden toegestaan/vergoed, terwijl slechts een klein deel van die subpopulatie een effect bemerkt van ICS, en terwijl ICS geen effect hebben op de FRC. Bovendien heeft deze maatregel ook gevolgen voor mensen met dezelfde longfunctiestoornissen, maar een ander onderliggend longlijden.

Strohm

Alleen patiënten lijdend aan cystische fibrose (CF) komen met de nieuwe maatregel nog

in aanmerking voor vergoeding, maar niet patiënten met zeldzamere aandoeningen zoals interstitiële longaandoeningen (ild), waarbij oxidatieve stress een belangrijke rol speelt. Dit geldt onder andere voor idiopathische longfibrose (IPF), evenals andere minder voorkomende vormen van longfibrose en de heel zeldzame aandoening histiocytose-X. In Nederland lijden naar schatting 3500 mensen aan IPF. Voor deze patiënten is op dit moment helaas geen enkele andere therapie voorhanden. Van N-acetylcysteïne ervaren zij echter wel degelijk een positief resultaat: de achteruitgang van hun ziekte (blijkt te worden afgeremd. Bovendien ervaren zij er geen bijwerkingen van. Het verbetert hun kwaliteit van leven en is vaak de enige strohm tijdens hun progressieve ziekte.

Als gevolg van bovengenoemd besluit moeten deze patiënten het geneesmiddel zelf gaan betalen. Het hoeft geen betoog dat dit bij velen tot verontwaardigde en emotionele reacties heeft geleid. Het betekent in veel gevallen een extra uitgave van 800 euro per jaar: een grote financiële belasting voor mensen die vaak niet meer kunnen deelnemen aan het arbeidsproces en moeten leven van een uitkering.

Longfibrose

Er bestaan veel soorten van interstitiële (diffuse) longaandoeningen. Longfibrose is daar een ernstig voorbeeld van. Deze aandoeningen kunnen worden veroorzaakt door contact met allerlei schadelijke stoffen, die door inhalatie of via de bloedbaan (bijvoorbeeld geneesmid-

Bij longfibrose groeit fibreus littekenweefsel (donkerrood op de foto) tussen de alveoli.

beeld: ANP



Longfibrose wordt getriggerd door vorming van zuurstofradicalen

delen) de long bereiken. Bij de schade die hierdoor ontstaat, speelt oxidatieve stress een belangrijke rol. Een opvallende paradox is dat vele ild leiden tot een tekort aan zuurstof en dat tegelijkertijd te veel zuurstofradicalen verantwoordelijk zijn voor de weefselschade bij ild.¹⁻³ Als er eenmaal sprake is van fibrose, is

er medicamenteus weinig winst te behalen.

Aangezien de prevalentie van de verschillende vormen van ild relatief laag is, zijn uitgebreide onderzoeken naar medicijnen hiertegen niet te verwachten. Mechanistisch denken

vanuit de pathofysiologie rechtvaardigt dat we er in ieder geval naar kunnen streven om het inflammatoire proces af te remmen of te stabiliseren. Het is opmerkelijk dat een geneesmiddel, dat recent het meest effectief is gebleken in de behandeling van longfibrose, antioxidanten zijn: stoffen die beschermen tegen de zuurstoftoxiciteit. Antioxidanten vormen beslist geen panacee, maar kunnen bijdragen aan een

remming van het fibroserende proces. Zeer recent is gevonden dat juist een enzym dat een zuurstofradicaal produceert (NOX4) sterk verhoogd is bij longfibrose.⁴ Dit bevestigt nog eens dat zuurstofradicaalvorming een belangrijke trigger is in het longfibroseproces. Het is dan ook niet verwonderlijk dat antioxidanten beschermen. Onlangs is in Japan het middel pirfenidone (ook een antioxidant) als antifibrotisch middel tot de markt toegelaten.⁵

Wetenschappelijke onderbouwing

In de consultatie van CVZ is er door de Long Alliantie Nederland (LAN) gewezen op de positieve wetenschappelijke onderbouwing van het gebruik van N-acetylcysteïne in een gezaghebbende studie van Demedts c.s.^{1 2} In dit grote multicenteronderzoek (de zogenaamde IFIGENIA trial) is het effect van 1800 mg/dag N-acetylcysteïne in IPF-patiënten onderzocht. Na twaalf maanden behandeling met N-acetylcysteïne van 155 patiënten was de longfunctie verbeterd ten opzichte van de placebogroep die alleen prednisolon en azathioprine kreeg toegediend. N-acetylcysteïne heeft dus een gun-


SAMENVATTING

- N-acetylcysteïne (NAC) is zinvol in de behandeling van aandoeningen waarbij oxidatieve stress een rol speelt in het inflammatoire proces.
- Voor interstitiële aandoeningen waarbij van oxidatieve stress sprake is, dient NAC te worden vergoed.
- Het kabinetsbesluit om die vergoeding af te schaffen voor patiënten met interstitiële longaandoeningen, waaronder longfibrose, moet worden herzien.



De literatuurlijst en eerdere MC-artikelen over dit onderwerp vindt u bij dit artikel op www.medischcontact.nl.

stig effect in IPF-patiënten.¹ De LAN verzocht het CVZ dan ook om de NAC-vergoeding voor deze patiënten te handhaven. In zijn reactie refereert het CVZ aan kanttekeningen die worden geplaatst bij deze kwalitatief zeer sterke studie. Een patstelling derhalve. Op grond hiervan oordeelt het CVZ dat een rationele farmacotherapie van N-acetylcysteïne te voorbarig is. Dit is dus in strijd met de grondslag waarop het medicijn tot op heden wel werd vergoed. Als belangenbehartigers van mensen met IPF zijn wij in hoge mate verbaasd over de negatieve beschrijving van de studie van Dements c.s. en de daaraan gekoppelde negatieve beslissingen aanzien van de vergoeding.¹ Ook wijzen wij erop dat op dit moment in Amerika een groot wetenschappelijk onderzoek (Evaluating the Effectiveness of Prednisone, Azathioprine, and N-acetylcysteine in People With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Identifier: NCT00650091) gaande is naar de werking van N-acetylcysteïne, en de eerste resultaten zijn hoopgevend. Deze studie wordt naar verwachting in december 2011 afgerond.

In het belang van de patiënten met IPF zou het ons inziens meer voor de hand hebben gelegen de conclusies van deze studie af te wachten en intussen N-acetylcysteïne in het geval van IPF het voordeel van de twijfel te geven. 

Reactie CVZ

Het artikel van professor Drent e.a. richt zich primair op een toepassing van NAC bij IPF, waarvoor nooit een registratie is verleend. Deze toepassing van NAC voldoet ook niet aan de vergoedingvoorwaarden. De bewering dat vergoeding voor longfibrose geschrapt wordt, is dus onjuist.

Interessanter is de vraag of de werking van NAC bij longfibrose is bewezen. De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) van het CVZ vond onlangs nog van niet. De auteurs zelf weten het niet zeker. Zie uitdrukkingen als '(b)lijkt' en 'voordeel van de twijfel' in hun betoog.

Dat zij het willen opnemen voor financieel getroffen gebruikers, siert hen. Dat ze dat doen op basis van niet al te harde gegevens, roept vragen op over de rol van wetenschappers in dit type financieringsvraagstukken. Er loopt nog een grootschalige studie in de VS. Men kan echter het CVZ moeilijk verwijten overhaast te werk te gaan als ondanks een registratiehistorie van tientallen jaren het effect bij longfibrose nog steeds niet is bewezen. Als genoemde studie dat bewijs alsnog genereert, dan behoort een verzoek tot heroverweging zeker tot de mogelijkheden.

Namens het College voor zorgverzekeringen:
mw. P.K. Cheung, apotheker
dr. M. van der Graaff, secretaris CFH



veldwerk

Dit nooit meer

Onlangs ontving iedere lezer van Medisch Contact *Dit nooit meer*. Een indrukwekkend boek, waarin gerenommeerde collega's vertellen over een ernstige fout die ze hebben gemaakt, en wat ze ervan hebben geleerd. Het kreeg massale media-aandacht.

Het is een goede zaak dat artsen in alle openheid vertellen over hun fouten. De deelnemende collega's verdienen lof en respect voor hun moed om dit in de openbaarheid te doen. Ook ik heb een dergelijk verhaal op mijn harde schijf, zoals ongetwijfeld de meesten van u. Als het boekje leidt tot herkenning en erkenning daarvan, en het leren van de fouten die we maken, dan is dat een goeie zaak. Dat is ongetwijfeld het doel van het boek geweest.

Toch is dat niet het hele verhaal. Als ik de afgelopen jaren iets heb geleerd op het gebied van fouten in de gezondheidszorg, dan is het wel dat het meestal niet gaat om 'fout gedaan', maar is er wel iets heel ergs 'fout gegaan'. Dan moeten we dus het zorgproces analyseren. Een vaak saai, tijdrovend, maar wel uiterst belangrijk werkje. En lang niet zo sexy voor de media als dokters die met de billen bloot gaan. Ik hoop dat er ook nog een boekje komt over 'fout gegaan'. En dan ben ik benieuwd naar de media-aandacht.

Paul Brand,
kinderarts

Literatuur

Demedts M, Behr J, Buhl R, et al. IFIGENIA Study Group. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2229-42.

Behr J, Demedts M, Buhl R, et al. IFIGENIA Study Group. Lung function in idiopathic pulmonary fibrosis - explorative analyses of the IFIGENIA trial. *Respir Research* 2009; in press.

Boots AW, Drent M, Swennen EL, et al. Antioxidant status associated with inflammation in sarcoidosis: A potential role for antioxidants. *Respir Med* 2009; 103: 364-72.

Hecker L, Vittal R, Jones T, et al. NADPH oxidase-4 mediates myofibroblast activation and fibrogenic responses to lung injury. *Nature Med* 2009; 15: 1077-81.

Mitani Y, Sato K, Muramoto Y, et al. Superoxide scavenging activity of pirfenidone-iron complex. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 372: 19-23.