

## Nieuwe onderzoeken



### Acetylcysteïne bij preventie exacerbaties COPD (Gebu 2005 (nov); 39: 132)

**Achtergrond.** Op theoretische gronden wordt aangenomen dat oxidatieve stress een belangrijke rol speelt in de pathogenese van chronisch obstructieve longziekten (COPD). Aan acetylcysteïne worden antioxidatieve eigenschappen toegeschreven, welke mogelijk de snelheid van longfunctieverlies alsmede de jaarlijkse exacerbatiefrequentie kunnen verminderen, en de uitkomsten kunnen verbeteren. Uit een drietal meta-analysen komt naar voren dat acetylcysteïne de exacerbatiefrequentie met 22-29% vermindert.**1-3** De patiënten in deze onderzoeken hadden echter chronische bronchitis.

**Method.** In een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek werden 523 patiënten met COPD gerandomiseerd naar een behandeling met acetylcysteïne 600 mg per dag of placebo.**4** Tot de insluitcriteria behoorden een exacerbatiefrequentie van ten minste twee gedurende de afgelopen twee jaar en een voorgeschiedenis van roken. Patiënten werden gedurende drie jaar gevolgd. De primaire uitkomstmaten waren de jaarlijkse reductie van het geforceerde expiratoire volume in één seconde (FEV1) en het aantal exacerbaties per jaar. De uitkomsten werden geanalyseerd volgens het 'Intention to Treat'-principe.

**Resultaat.** De gemiddelde leeftijd van de patiënten bedroeg 62 jaar en de gemiddelde FEV1 was 1,65 l. Circa 60% van de patiënten gebruikte langwerkende  $\beta_2$ -agonisten en circa 70% gebruikte inhalatiecorticosteroïden. Er bleek geen significant verschil in de jaarlijkse snelheid van afname van het FEV1 tussen patiënten die acetylcysteïne of placebo kregen (54 ml vs. 47 ml). Ook het aantal exacerbaties tussen beide patiëntengroepen verschilde niet significant (1,25 vs. 1,29). Uit een geprotocolleerde subgroepanalyse kwam naar voren dat de exacerbatiefrequentie mogelijk wel verminderd werd door acetylcysteïne bij COPD-patiënten die niet werden behandeld met inhalatiecorticosteroïden (benaderd relatief risico 0,79 [95%BI=0,63-0,99]). De onderzoekers geven aan dat alle patiënten een standaardbehandeling ontvingen met langwerkende  $\beta_2$ -agonisten en inhalatiecorticosteroïden. Van de in totaal 2.809 gerapporteerde bijwerkingen die niet significant verschilden tussen de groepen, werd niet één toegeschreven aan de onderzoeksmedicatie. De kwaliteit van leven verschilde niet tussen beide groepen patiënten.

**Conclusie.** Acetylcysteïne is niet effectief bij de preventie van achteruitgang van de longfunctie en de preventie van exacerbaties bij patiënten met COPD.

#### Plaatsbepaling

In *Gebu 1996; 30: 113-118* is geconcludeerd dat uit een deel van de onderzoeken naar het effect van chronisch gebruikt oraal acetylcysteïne bij COPD-patiënten is gebleken dat de exacerbatiefrequentie en het aantal ziektedagen significant verminderden en dat soms ook de longfunctie (FEV1) verbeterde. Er werd echter ook vastgesteld dat op de onderzoeken veel methodologische kritiek is te geven. Bovendien kon de klinische relevantie van de gevonden effecten niet worden vastgesteld. Voorts is er geen gerandomiseerd onderzoek gepubliceerd naar het verloop van de FEV1 op de langere termijn. Nu kan worden vastgesteld dat acetylcysteïne niet effectief is bij de preventie van longfunctieachteruitgang en het verminderen van het aantal exacerbaties. Enkele jaren geleden is vastgesteld dat inhalatiecorticosteroïden geen zin hebben bij de preventie van longfunctieachteruitgang bij patiënten met COPD (*Gebu 2003; 37: 114-115*).

In de NHG-Standaard 'COPD: Behandeling' uit 2001 wordt voor acetylcysteïne alleen een mogelijke plaats gereserveerd bij patiënten met frequente exacerbaties, dat wil zeggen drie of meer in de afgelopen winter.**5** Bovendien wordt aangegeven dat acetylcysteïne bij de gehele COPD-populatie niet zinvol lijkt. Nader onderzoek wordt derhalve wenselijk geacht. In het hier besproken onderzoek hadden de patiënten gemiddeld 2,5 exacerbaties per jaar doorgemaakt in de twee jaren voorafgaand aan het onderzoek. Hiermee is duidelijk geworden dat ook bij patiënten met frequente exacerbaties behandeling met acetylcysteïne geen preventief effect heeft. In een begeleidend 'editorial' werd aan twee belangrijke problemen in de behandeling van COPD (onderdiagnostiek en een nihilistische houding) een derde toegevoegd, namelijk niet-werkzame behandelingen.**6** Met dit onderzoek lijkt nu definitief een einde te zijn gekomen aan de klinische toepassing van acetylcysteïne ter



#### Doel en werkwijze

#### Verantwoording en abonnementen

#### Links



#### Aims and basic principles

#### Disclaimer

preventie van exacerbaties en longfunctieachteruitgang bij COPD.

drs D. Bijl

1. Grandjean EM, et al. Efficacy of oral long-term N-acetylcysteine in bronchopulmonary disease: a meta-analysis of published double-blind placebo-controlled clinical trials. *Clin Ther* 2000; 22: 209-221.
  2. Stey C, et al. The effect of oral N-acetylcysteine in chronic bronchitis: a quantitative systematic review. *Eur Respir J* 2000; 16: 253-262.
  3. Poole J, et al. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review. *BMJ* 2001; 322: 1271-1274.
  4. Decramer M, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1552-1560.
  5. Geijer RMM, et al. NHG-Standaard COPD: Behandeling. *Huisarts Wet* 2001; 44: 268.
  6. Donohue JF. Still looking for answers in COPD. *Lancet* 2005; 365: 1518-1520.
-