

16 Longziekten

G.H. Koëter, D.S. Postma, H.J.M. Groen en C.A. van Minnen

Inhoud

- Inleiding 451
- 16.1 Structuur en functie 451
- 16.2 Onderzoek 455
- 16.3 Astma en COPD 469
- 16.4 Longtumoren 487
- 16.5 Sarcoïdose 494
- 16.6 Diffuse interstitiële longaandoeningen en longaandoeningen bij vasculitis 497
- 16.7 Eosinofiele longziekten 500
- 16.8 Zeldzame longparenchymafwijkingen 501
- 16.9 Alveolaire aandoeningen 501
- 16.10 Longembolie 501
- 16.11 Infecties van de luchtwegen en tuberculose 505
- 16.12 Cystische fibrose 521
- 16.13 Hypo- en hyperventilatie 523
- 16.14 Aandoeningen van de pleura 524
- 16.15 Longtransplantatie 527
- Literatuur 527

Inleiding

Longziekten komen zeer frequent voor. De meeste longaandoeningen ontstaan in de luchtwegen; voorbeelden hiervan zijn astma en COPD (chronic obstructive pulmonary disease). Ook longkanker is een ziekte die vrijwel altijd in een van de luchtwegen begint. Aandoeningen die zich vooral in het longparenchym afspelen zijn veel zeldzamer. Voorbeelden hiervan zijn sarcoïdose of longfibrose. Aandoeningen van de longvaten komen als geïsoleerde ziekte weinig voor. Een voorbeeld hiervan is primaire pulmonale hypertensie. Bij trombo-embolische processen, COPD of hartfalen zijn de bloedvaten in de longen wel betrokken.

Ziekteprocessen in de luchtwegen of in het longweefsel, of afwijkingen in de longcirculatie, hebben een groot effect op het functioneren van het lichaam. Een stoornis in de longfunctie leidt al snel tot een vermindering van de inspanningscapaciteit en wordt door een patiënt direct gevoeld als een beperking van zijn fysieke mogelijkheden door het ontstaan van kortademigheidsklachten. Deze kortademigheidsklachten worden gedefinieerd als een onaangename gewaarwording bij het ademen en beïnvloeden sterk de kwaliteit van het leven.

De longen staan in nauw contact met de buitenwereld doordat per dag meer dan 10.000 liter lucht wordt in- en uitgeademd.

Ondanks de goede afweer van de longen kunnen door de expositie aan de buitenwereld veel ziekten ontstaan die worden bepaald door een verminderde of een afwijkende afweer tegen partikels en micro-organismen in de ingeademde lucht. Voorbeelden hiervan zijn veelvoorkomende ziektebeelden zoals astma, COPD en longontstekingen door toepassing van chemotherapie. Ook chronische blootstelling aan bijvoorbeeld sigaretenrook leidt, bij een deel van de rokers, tot ziektebeelden als COPD en longkanker.

Bij systeemziekten, zoals cystische fibrose, zijn verschillende organen aangedaan, maar staan symptomen, verschijnselen en functiestoornissen van de longen op de voorgrond. Deze symptomen kleuren het klinische beeld en daardoor worden deze systeemziekten vaak tot de longziekten gerekend.

Stoornissen in de circulatie als gevolg van hart- en vaatziekten hebben ook een effect op de longfunctie. Deze stoornissen worden in hoofdstuk 15 besproken.

16.1 Structuur en functie

De functie van de longen is het lichaam van zuurstof te voorzien en kooldioxide te verwijderen (gaswisseling). Om dit proces goed te laten verlopen is aan- en afvoer van lucht noodzakelijk (ventilatie). Afhankelijk van de vraag van het lichaam kan de ventilatie oplopen van ongeveer 6 liter per minuut tot meer dan 100 liter. Door het intensieve contact met de buitenwereld worden veel ziekteprocessen van de longen, en vooral die van de luchtwegen, in sterke mate bepaald door expositie aan de ingeademde lucht, waarin zich antigenen, toxische stoffen en micro-organismen kunnen bevinden. De eigenlijke gaswisseling vindt plaats in de alveoli aan het einde van de luchtwegen. In de alveoli vindt het transport plaats van zuurstof uit de lucht naar de longcapillairen, alwaar zuurstof wordt gebonden aan hemoglobine in de erythrocyten. Tegelijkertijd wordt in de alveoli kooldioxide vanuit het bloed aan de lucht in de alveoli afgegeven en vervolgens uitgeademd.

De pulmonale circulatie wordt bepaald door drukopbouw in het rechter ventrikel en de weerstand in het capillaire longvaatbed en wordt gekenmerkt door een hoge pulmonale bloeddorstrooming en een lage druk. Bij inspanning kan het vaatbed in de longen zich aanpassen aan de toegenomen zuurstofopname en koolzuurafgifte. Daarbij bestaat een afstemming tussen de toegenomen ventilatie en circulatie, waardoor een optimale gaswisseling mogelijk is.

De longventilatie wordt onder meer bepaald door het zuurstof- en het kooldioxidegehalte in het bloed. Een hypoxemie of een hypercapnie leidt tot stimulatie van de ventilatie. Daarbij neemt vooral de ademdiepte toe. Door contractie van de ademhalings-

spieren, waarvan het diafragma de belangrijkste is, worden de longen geventileerd (pompfunctie). Een aantal ziektebeelden wordt bepaald door het effect dat de ziekte heeft op de ademhalingsmusculatuur. Een bekend voorbeeld is poliomyelitis. Ook thoraxdeformiteiten, bijvoorbeeld scoliose, hebben een verstoring van de ventilatie tot gevolg (tabel 16.1).

Tabel 16.1 Voorbeelden van een falende longfunctie.

vermindering van pompfunctie

- uitval of verminderde werking van het ademhalingscentrum, bijvoorbeeld door hersenletsel of door medicamenten zoals opiaten
- stoornissen in zenuwen die de ademhalingspijnen innervieren, zoals bij het syndroom van Guillain-Barré of bij poliomyelitis
- een geïsoleerd zenuwletsel, bijvoorbeeld bij een trauma van de nervus phrenicus
- ziekten van de (ademhalings)spieren, zoals bij spierdystrofie
- afwijkingen van de thoraxwand door een trauma of bij een kyfoscoliose

afwijkingen in de luchtwegen

- tumoren in de luchtwegen
- aandoeningen van de luchtwegen, bijvoorbeeld astma of COPD (chronic obstructive pulmonary disease)

stoornis van de alveolocapillaire membraan

- ziekten van het longparenchym, emfyseem en longfibrose

afwijkingen in het vaatbed

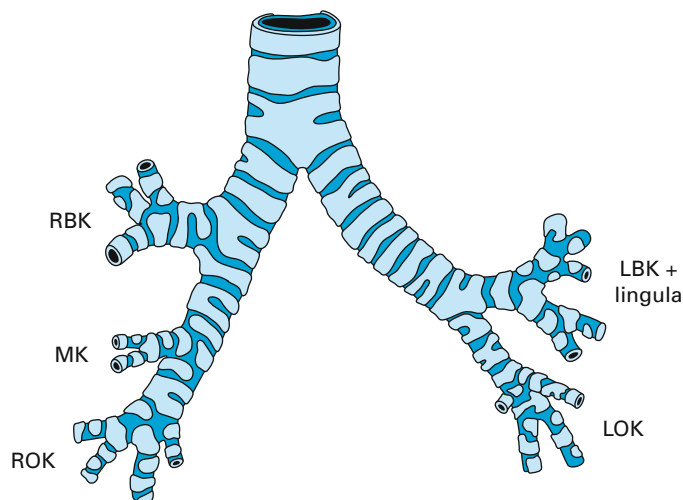
- stoornissen in de vaatvoorziening van de longen, zoals bij longembolie of primaire pulmonale hypertensie

Kernpunten

- De functie van de longen bestaat uit:
 - opname van zuurstof;
 - afgifte van koolzuur;
 - handhaven van het zuur-base-evenwicht.
- Hyperventilatie: de PCO_2 is te laag.
- Hypoventilatie: de PCO_2 is te hoog.
- Hyperventilatie en hypoventilatie beïnvloeden het zuur-base-evenwicht.

16.1.1 Luchtwegen

Het geleidende deel van de luchtwegen begint bij de neus en bestaat verder uit neusbijholten, keelholte en trachea. De trachea heeft een lengte van ongeveer 10 cm, met een gemiddelde doorsnede van 1,8 cm. De trachea ontleent haar stevigheid aan de voorzijde aan hoefijzervormige kraakbeenringen; aan de achterzijde bestaat de wand van de trachea uit glad spierweefsel met een dunne bindweefselmembraan. Vlak achter de trachea loopt de slokdarm; aan de voorzijde ligt de schildklier.



Figuur 16.1 De bronchiale boom; de zichtbare segmenten bij bronchoscopie zijn aangegeven.

RBK: rechter bovenkwab; MK: middenkwab; ROK: rechter onderkwab; LBK: linker bovenkwab en lingula; LOK: linker onderkwab.

Aan het einde van de trachea ligt de splitsing naar de rechter en de linker long, die hoofdcarina wordt genoemd. Na de hoofdcarina beginnen de hoofdbronchi, waarvan de rechter meer verticaal verloopt dan de linker. Dit verklaart waarom de rechter long vaker bij een aspiratie is betrokken dan de linker long. De rechter long is opgebouwd uit drie kwabben, de linker long uit twee. Twee centimeter na de hoofdcarina ontspringt vanuit de rechter hoofdbronchus de rechter bovenkwab. De hoofdbronchus gaat door als stambronchus. Aan de voorzijde van de stambronchus ontspringt de middenkwab. Direct onder de middenkwab ligt de rechter onderkwab. De linker hoofdbronchus splitst zich na enkele centimeters in takken naar de linker bovenkwab en de linker onderkwab. Direct na de aftakking van de linker bovenkwab ontspringt het lingulasegment, dat als een equivalent van de middenkwab kan worden beschouwd (figuur 16.1). De kwabbronchi splitsen zich in segmentbronchi die zich verder dichotoom splitsen. In totaal splitsen de luchtwegen zich meer dan twintigmaal en ze eindigen in de alveoli. Door deze splitsingen worden de luchtwegen dieper in de longen steeds nauwer, maar de totale diameter van de lagere luchtwegen neemt steeds verder toe, waardoor de stroomsnelheid van de lucht in de lagere luchtwegen steeds verder afneemt. In de alveoli is de stroomsnelheid van de lucht nul.

Bij de geboorte heeft de mens 25 à 30×10^6 alveoli; dit aantal neemt tot de puberteit toe tot 300×10^6 . Op volwassen leeftijd is de totale oppervlakte van de alveoli voor de gaswisseling ongeveer 100 m^2 . De alveoli zijn aan de binnenkant bedekt met surfactants, dat door zijn oppervlaktespanningverlagende werking de alveoli ontplooid houdt.

Kernpunt

- Vanaf de trachea tot de alveoli neemt de totale luchtwegdiameter toe, terwijl de luchtstroomsnelheid afneemt.

16.1.2 Bloedvaten

Het rechter ventrikel pompt zuurstofarm bloed door de arteria pulmonalis via het capillaire vaatbed van de longen naar het linker atrium. Dit vaatsysteem wordt gekenmerkt door een hoog verplaatst bloedvolume bij een lage bloeddruk. Als bij inspanning de ventilatie toeneemt, neemt ook de pulmonale circulatie toe door een stijging van het hartminuutvolume, waarbij de verhouding tussen ventilatie en bloeddorstrooming van de longen zodanig op elkaar wordt afgestemd dat een optimale gaswisseling gewaarborgd is.

De longvenen voeren het bloed dat in de longcapillairen van zuurstof is voorzien af naar het linker atrium. Van elke long monden twee venen uit in het linker atrium. De longen worden door twee arteriële systemen van bloed voorzien. De arteria pulmonalis ontspringt uit het rechter ventrikel en splitst zich in een rechter en linker arteria pulmonalis. Deze arterie vervoert zuurstofarm bloed naar de longen. De druk in de arteria pulmonalis is in vergelijking met de systemische bloeddruk laag. Bij chronische veranderingen in het longvaatbed, zoals bij emfyseem, bestaat wel enige mogelijkheid tot compensatie en kan zich een secundaire pulmonale hypertensie ontwikkelen.

De arteriae bronchiales, die zowel uit de arteriae intercostales, de arteriae mammae internae en een arteria subclavia kunnen ontspringen, verzorgen de longen van zuurstofrijk bloed. Het belang van de bronchiale circulatie neemt toe bij veel acute en chronische longaandoeningen en bij aangeboren hartafwijkingen. Longbloedingen zijn vrijwel altijd afkomstig uit de bronchiale circulatie en kunnen worden gestopt door de arteriae bronchiales, tijdens een katheterisatieprocedure, te emboliseren door kunststofmateriaal in de vaten te brengen.

Merkwaardig is dat de longen zeer goed zonder arteriae bronchiales blijken te functioneren. Zo worden bijvoorbeeld bij een longtransplantatie de arteriae bronchiales niet ingehecht, terwijl dat geen merkbare gevolgen heeft voor de functie van het getransplanteerde orgaan.

Kernpunten

- De longen worden op twee manieren van arterieel bloed voorzien: via de arteria pulmonalis (lage druk, zuurstofarm) en de arteriae bronchiales (hoge druk, zuurstofrijk).
- Longbloedingen zijn afkomstig uit de arteriae bronchiales.

16.1.3 Lymfevaten

In de longen kunnen twee lymfesystemen worden onderscheiden. Zo bevindt zich vlak onder pleura een dicht netwerk van lymfebanen. Deze lymfebanen variëren sterk in grootte en het aantal neemt toe van boven naar beneden. De pleurale plexus draineert via de interlobaire septa naar de hilus. Het tweede systeem bevindt zich peribronchovasculair en draineert eveneens naar de hilus. De pulmonale lymfestroom zorgt voor 'reiniging' van het interstitium en verwijdert antigenen en partikels die de

alveoli hebben kunnen bereiken. De lymfestroom is afhankelijk van de adembewegingen. Het bekende vlindervormige patroon dat bij longoedeem op een thoraxfoto te zien is, kan worden verklaard door grotere longexcursies van de perifere longdelen ten opzichte van de centrale longdelen. Door de grotere ademexcursies wordt de lymfe in de periferie van de longen sneller afgevoerd dan in de centrale longdelen.

Bij langdurige stuwung van de lymfebanen in de longen, bijvoorbeeld bij lymphanitis carcinomatosa of chronische decompensatio cordis, kunnen de banen in de ondervelden van de longen röntgenologisch zichtbaar worden als horizontaal verlopen- de lijntjes, de zogenoemde Kerley-B-lijnen.

De lymfeafvoer vanuit het longparenchym naar de hilus is mede verantwoordelijk voor het metastaseringspatroon bij longkanker.

Kernpunt

- De lymfe stroomt van de buitenkant van de longen naar de hilus.

16.1.4 Innervatie

De innervatie van de longen wordt verzorgd door het cholinerge of parasympathische zenuwstelsel, het adrenerge zenuwstelsel en het non-adrenerge non-cholinerge zenuwstelsel (figuur 16.2).

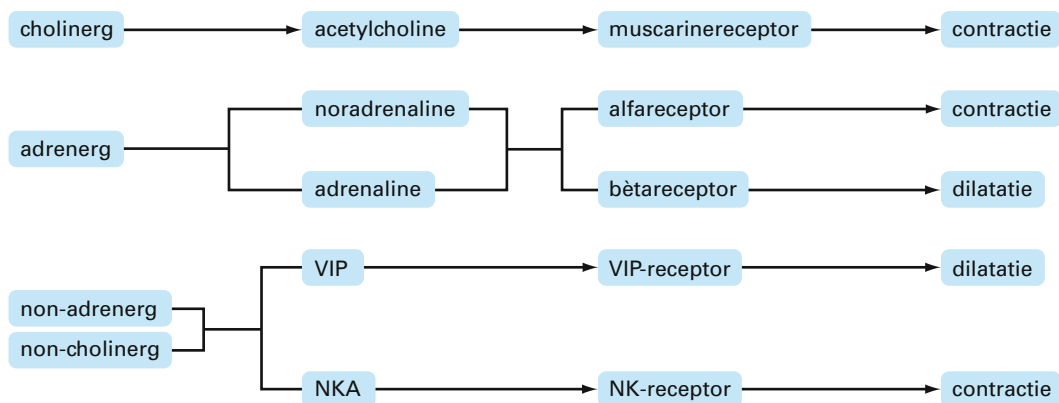
De parasympathicus

De autonome cholinerge of parasympathische (vanuit de nervus vagus) innervatie van de longen is veruit het belangrijkste voor het begrip van verschillende ziektebeelden. De nervus vagus komt vanuit de hals de thorax binnen en loopt ter hoogte van de arteria carotis communis en de vena jugularis interna. Aan de rechterkant geeft de nervus vagus hoog in de thorax de nervus laryngeus recurrens af die de larynx innerveert. Aan de linkerkant geeft de nervus vagus pas ter hoogte van de ductus arteriosus Botalli de nervus laryngeus recurrens af. De linker nervus laryngeus recurrens loopt dus door de linker hilus en kan door een kliermetastase van een bronchuscarcinoom worden aangetaast waardoor een linkszijdige stembandverlamming ontstaat. De rechter nervus laryngeus recurrens is slechts zelden betrokken bij een tumorproces. Stimulatie van de parasympathische of cholinerge zenuwbanen veroorzaakt een contractie van bronchiale gladde spieren en speelt dus een grote rol bij patiënten met een obstructieve longziekte.

De parasympathicus kan worden verdeeld in een afferent (sensibel) en een efferent (motorisch) deel.

Het afferente deel

Het afferente deel van de nervus vagus bestaat onder meer uit 'irritant'-receptoren die na prikkeling via een reflex het efferente deel van deze zenuw kunnen stimuleren, waardoor een bronchusobstructie wordt opgewekt. Ook kan door prikkeling hoesten worden opgewekt.



Figuur 16.2 Autonome innervatie van de luchtwegen.

VIP: vasoactief intestinaal peptide; NKA: neurokinine A; grijpt aan op tachykinereceptor (NK-receptor).

Het efferente deel

Stimulatie van de efferente banen van de parasympathicus leidt tot vrijmaking van de neurotransmitter acetylcholine in de postganglionaire vezels die onder meer op de bronchiale gladde spieren eindigen. Stimulatie van muscarinereceptoren door acetylcholine geeft contractie van de bronchiale gladde spieren, waardoor een luchtwegobstructie ontstaat. Daarnaast ontstaat bij activatie van de parasympathicus een toename van de mucussecretie.

De laatste jaren is komen vast te staan dat er drie typen muscarinereceptoren zijn, namelijk de M_1 -, de M_2 - en de M_3 -receptoren (figuur 16.3). De excitatoire M_1 -receptoren bevinden zich vooral op de ganglia en faciliteren de geleiding van de parasympathische activiteit ter hoogte van het ganglion. Stimulatie van de M_2 -receptor remt de afgifte van acetylcholine en kan worden beschouwd als een terugkoppelingsmechanisme ter voorkoming van overstimulatie. De M_3 -receptoren bevinden zich onder meer in de membraan van de bronchiale gladde spieren. Na stimulatie van deze receptor ontstaat een contractie, gevolgd door een luchtwegobstructie.

Het adrenerge zenuwstelsel

De adrenerge zenuwvezels maken deel uit van de orthosympathische grensstreng en innervieren voornamelijk de bloedvaten. De bronchiale gladde spieren hebben geen adrenerge innervatie, maar wel bèta-2-adrenerge receptoren die door circulerend adrenaline kunnen worden gestimuleerd. Bij de behandeling van een bronchusobstructie worden de bètareceptoren gestimuleerd door geïnhalerde bèta-agonisten, terwijl bètablokkers de obstructie kunnen verergeren.

Het non-adrenerge non-cholinerge systeem

Bij prikkeling van het non-adrenerge non-cholinerge systeem worden vasoactieve peptiden vrijgemaakt die een effect hebben op de tonus van de bronchiale gladde spieren en op de vaattonus. Het effect van dit zenuwstelsel op de luchtwegen, vooral bij obstructieve longaandoeningen, is zeer complex en slechts ten dele opgehelderd.

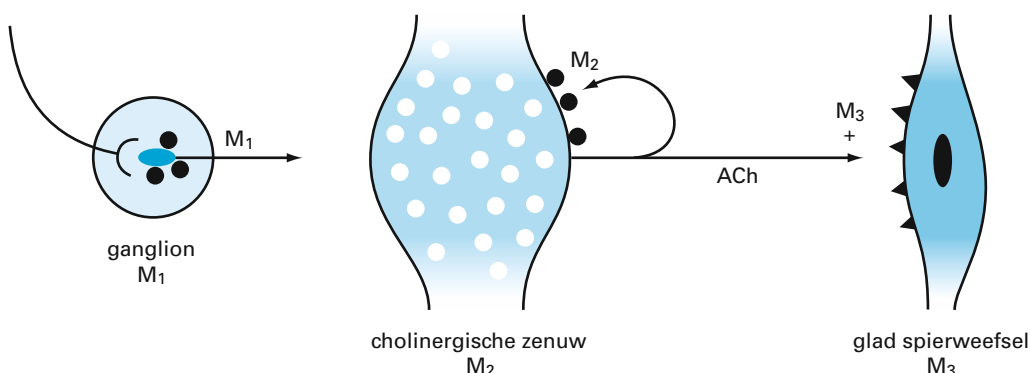
16.1.5 Borstkas en ademhalingspijeren

De borstkas en de ademhalingspijeren vormen samen de pomp waarmee de longen worden geventileerd. Het benige gedeelte van de borstkas bestaat uit de ribben, het sternum en de wervelkolom.

Van alle ademhalingspijeren is het diafragma, vooral in rust, het belangrijkste voor de ventilatie. Een laesie van de nervus phrenicus, die ter hoogte van C4 ontspringt, heeft een eenzijdige verlamming van het diafragma tot gevolg, hetgeen tot een ernstige stoornis van de ventilatie leidt. Een dwarslaesie boven het niveau C4 heeft dus ernstige consequenties voor de ademhaling. De intercostale spieren en de hulpademhalingspijeren (musculi scaleni, musculi sternocleidomastoidei, musculi pectorales) zijn vooral van belang bij grote inspanning en bij een grote ventilatoire behoefte.

Kernpunt

- Het diafragma is de belangrijkste ademhalingspijier.



Figuur 16.3 Muscarinereceptoren. Ach: acetylcholine (naar: P. Barnes).

16.1.6 Regulatie van de ademhaling

Het lichaam houdt onder normale omstandigheden de zuurstof- en kooldioxidespanning in het bloed binnen nauwe grenzen. In het glomus caroticum en in de aortaboog bevinden zich receptoren die reageren op veranderingen in de zuurstofspanning, terwijl zich in het verlengde merg receptoren bevinden die reageren op veranderingen in de kooldioxidespanning. Door een stijging van de kooldioxidespanning en een daling van de zuurstofspanning wordt de ademhaling gestimuleerd, waardoor de ventilatie toeneemt.

16.2 Onderzoek

16.2.1 Anamnese

Kortademigheid

Kortademigheid wordt gedefinieerd als een onplezierige gewaarwording bij de ademhaling. Kortademigheidsklachten kunnen berusten op een longaandoening, maar kunnen ook het gevolg zijn van metabole stoornissen, afwijkingen van het hart of van de ademhalingspijpen, of worden veroorzaakt door psychische stoornissen. Allereerst moet men zich echter realiseren dat kortademigheid een subjectieve gewaarwording is die onder meer berust op het gevoel dat men moeite moet doen om voldoende lucht binnen te krijgen. Hoe deze sensatie precies tot stand komt is niet geheel bekend. Waarschijnlijk dragen chemische (pH), neurale (reflexen), metabole (kooldioxidespanning) en mechanische factoren (ademhalingspijpen) bij aan het gevoel van kortademigheid. Als patiënten met longaandoeningen met elkaar worden vergeleken, valt op dat ook de perceptie van de stoornis sterk kan wisselen. Zo is er geen duidelijke relatie tussen de ernst van de longfunctiestoornissen en de mate van de kortademigheid. Er zijn aanwijzingen dat bij astmapatiënten de perceptie van de luchtwegobstructie afneemt naarmate de ziekte ernstiger is. Ook ouderen lijken een minder goede perceptie te hebben voor een luchtwegobstructie, waardoor de ernst van de obstructie kan worden onderschat.

Kortademigheid kent verscheidene karakteristieken die afhankelijk zijn van de oorzaak. De kortademigheid wisselt sterk bij astmapatiënten. Bij patiënten met emfyseem staat kortademigheid bij een geringe inspanning op de voorgrond. Patiënten met een pneumothorax of longfibrose hebben de sensatie van ernstige ademnood.

Een nauwkeurige anamnese van ernst, duur en karakter van de kortademigheid is gewenst en helpt bij het vinden van de mogelijke oorzaak. De meeste oorzaken van kortademigheid zijn gemakkelijk op te sporen met behulp van anamnese, lichamenlijk onderzoek, thoraxfoto, bloedgasanalyse en longfunctiemetingen.

Hoesten

Na een diepe inademing wordt, door het sluiten van de glottis en het sterk aanspannen van de ademhalingspijpen, een hoge intrathoracale druk opgebouwd. Door de glottis plotseling te openen, ontstaat een hoge, explosieve luchtstroom. Dit fenomeen

noemt men hoesten. Hierdoor kan slijm uit de grotere luchtwegen worden verwijderd. Hoesten is het gevolg van prikkeling van de irritantireceptoren die in het luchtwegslijmvlies liggen. Hoesten is een zeer veelvoorkomende klacht die meestal op een intercurrente virale luchtweginfectie berust. In de meeste gevallen verdwijnen deze klachten spontaan en is behandeling niet nodig. Veel rokers hebben last van een rokershoest die het gevolg is van een chronische ontsteking van de lagere luchtwegen.

Hoesten kan echter ook berusten op chronisch longlijden. In die gevallen maakt hoesten deel uit van een veel uitgebreider symptomencomplex en is dan vaak een uiting van veranderingen in de luchtwegen. Bij COPD-patiënten is het hoesten, vooral in de ochtenduren, meestal productief. Bij een exacerbatie van COPD neemt het hoesten meestal toe en is het sputum taaier en groen of geel gekleurd. Hardnekkige hoestklachten bij patiënten die het risico lopen op het ontwikkelen van longkanker, vraagt extra aandacht, vooral als reeds bestaand hoesten duidelijk van karakter is veranderd of gepaard gaat met recidiverende luchtweginfecties. Als een niet-productieve hoest gepaard gaat met hoge koorts, kunnen de klachten het gevolg zijn van een beginnende longontsteking. Aspiratie kan de oorzaak zijn van chronisch hoesten, waarbij alcoholisten en drugsverslaafden een risicogroep vormen. Recidiverende aspiraties komen voor bij patiënten met neurologische aandoeningen waarbij het slikmechanisme is betrokken en bij patiënten met een afwijking aan de slokdarm of de farynx. Chronische hoestklachten kunnen ook het gevolg zijn van een reeds lang bestaande sinusitis. Meer zeldzame oorzaken van hoesten zijn: linksdecompensatie, longabces, longfibrose, longembolie of afwijkingen van de pleura of het mediastinum. Ook sommige medicamenten kunnen hoesten veroorzaken; hiervan zijn ACE-remmers de bekendste.

Hemoptoë

Bij een patiënt die zich presenteert met hemoptoë, is een goede anamnese een voorwaarde. Allereerst moet de arts trachten te achterhalen of het bloed werkelijk uit de lagere luchtwegen afkomstig is. Een enkele maal is het opgehoeste bloed geaspireerd uit een bloeding in de neus of in de proximale tractus digestivus. Soms kunnen patiënten duidelijk aangeven uit welke long het bloed afkomstig is doordat ze het horen of voelen pruttelen.

De mogelijke oorzaken van hemoptoë zijn sterk afhankelijk van de leeftijd van de patiënt, van zijn recente voorgeschiedenis en vroeger doorgemaakte ziekten, of van chronische aandoeningen zoals COPD. Uiteraard spelen ook rookgewoonten een belangrijke rol in de differentiële diagnose. Hemoptoë vraagt altijd nader onderzoek! Veelvoorkomende oorzaken zijn:

- bronchiëctasieën;
- longkanker; sterk afhankelijk van leeftijd en risicofactoren als COPD en rookgewoonten;
- infecties, vooral bij COPD, schimmelinfectie (aspergilloom), tuberculose;
- longembolus; bedenk dat veel embolieën niet gepaard gaan met hemoptoë;
- aspiratie, corpus alienum;
- cardiale afwijkingen (linksdecompensatie, mitralisstenose);
- bloedingsneiging als gevolg van medicatie.

Pijn

De differentiële diagnose van pijn op de borst is lang. De klacht kan worden veroorzaakt door een groot aantal ziekten of het gevolg zijn van afwijkingen van organen zowel boven als onder het diafragma. Als pijn vastzit aan de ademhaling, betekent dit meestal dat de pleura bij het ziekteproces is betrokken. Een longembolie is hier een goed voorbeeld van. Wederom is een uitgebreide anamnese een voorwaarde voor een goede differentiële diagnose, waardoor veel onnodig onderzoek kan worden voorkomen. Mogelijke oorzaken zijn:

- cardiaal (karakter van de pijn, reactie op medicatie);
- longembolie (voorgeschiedenis, bedrust of operatie);
- borstwand: ribfractuur, trauma;
- pleura-afwijkingen: tumoren, infecties (pneumonie);
- pneumothorax;
- luchtwegen: tracheitis;
- slokdarm: refluxoesofagitis;
- bovenbuik: ulcus, maagperforatie, galstenen.

Sputum

De luchtwegen produceren continu een geringe hoeveelheid mucus. Samen met dit slijm worden ingeademde deeltjes naar de mond-keelholte getransporteerd en onbewust doorgeslikt. Bij een aantal ziekteprocessen ontstaat een disbalans tussen de productie en de afvoer van mucus, waardoor sputumretentie kan ontstaan. COPD is een van de meest voorkomende afwijkingen die kan leiden tot sputumretentie. Bij een overmaat aan sputum in de grote luchtwegen worden de iritantreceptoren geprikkeld en begint een patiënt te hoesten. Fysiotherapeuten leren de patiënten het sputum omhoog te brengen en pas te hoesten wanneer ze voelen dat het sputum in de grote luchtwegen zit. Veel patiënten beschrijven de kleur en de consistentie van sputum niet adequaat en daarom kunnen deze aspecten het best door de arts worden beoordeeld.

Het sputum kan waterig, mucoid of purulent zijn. Bij COPD-exacerbaties is het sputum purulent en geel of groen door bijmenging van pus. In het sputum kan zich een klein sliertje bloed bevinden, bijvoorbeeld bij een bronchuscarcinoom, het kan vermengd zijn met helder rood bloed, zoals bij een longinfarct, het kan schuimend roze zijn bij longoedeem, of bruin verkleurd bij een pneumonie.

Voor aanvullend onderzoek van het sputum is een grampreparaat een eerste vereiste. Met dit onderzoek kan een indruk worden verkregen over de aanwezigheid van bacteriën, ontstekingscellen en eosinofiele granulocyten.

Kernpunten

- Kortademigheid is een onplezierige gewaarwording van de ademhaling.
- Hoesten is meestal het gevolg van:
 - virale infecties;
 - COPD;
 - astma.
- Hoesten is alleen nuttig als sputum de mond-keelholte kan bereiken.
- Een ernstige hemoptoë bedreigt de ventilatie.

16.2.2 Lichamelijk onderzoek

Inspectie

Bij een patiënt met een longaandoening is de inspectie van groot belang. Daarbij moet vooral worden gelet op de voedingstoestand, de mate van cyanose en tekenen van rechtsdecompensatie, met onder meer oedemen aan de benen. Een belemmering van de veneuze afvloed van de bovenste lichaamshelft, zoals bij een vena-cava-superior-syndroom bij een patiënt met longkanker, is eveneens van groot klinisch belang. Ook tekenen van een diepe veneuze trombose zijn uiterst relevant bij een patiënt die plotseling kortademig is geworden; de diagnose longembolie wordt dan zeer aannemelijk. Bij langdurige long- en hartaandoeningen, en soms bij longkanker, komen trommelstokvingers voor. Bij verdere inspectie wordt gelet op de manier van ademen (ademfrequentie, ademdpte, gebruik van ademhalingspijpen, neusvleugelen) en op de ernst van de kortademigheid.

Bij inspectie van de borstkas wordt in de eerste plaats gelet op de vorm. Twee veelvoorkomende, maar verder onschuldige vormafwijkingen zijn de zogenaamde kippenborst (pectus carinatum) en de schoenmakerborst (pectus excavatum). Bij een klein aantal patiënten zijn op jonge leeftijd vormafwijkingen aan de wervelkolom ontstaan, met als gevolg een kyfoscoliose. Ook bij aangeboren spierziekten kan door verlies van stabiliteit van de wervelkolom een ernstige kyfoscoliose ontstaan. Op oudere leeftijd ontwikkelen deze patiënten soms een respiratoire insufficiëntie doordat de ventilatie als gevolg van de afwijkende vorm van de borstkas ernstig wordt belemmerd. Ook chronische longziekten leiden soms tot een afwijkende borstkas. Zo hebben de meeste patiënten met longemfyseem een grote longinhoud, waardoor een vergrote voor-achterwaartse diameter van de borstkas is ontstaan. Eenzelfde afwijking is ook bij patiënten met een eindstadium van cystische fibrose te zien.

Asymmetrie van de borstkas komt voor bij de reeds genoemde kyfoscoliose en na longoperaties, bijvoorbeeld na een pneumonectomie. Bij een pneumothorax is de aangedane zijde meestal uitgezet en beweegt niet mee met de ademhaling. Ook na een trauma kan asymmetrie van de borstkas worden gevonden. De aangedane zijde blijft vaak achter tijdens de ademhaling als gevolg van pijn, ribfracturen of een longcontusie.

Percussie

Door de borstkas te bekloppen, ontstaat een trilling met een laagfrequent geluid door de natuurlijke resonantie van de met lucht gevulde longen. Het percussiepatroon kan veranderen als de luchthoudendheid is verminderd, met als voorbeeld een atelectase of een pneumonie. De sterkste demping van het geluid wordt verkregen bij pleuravocht. De toegevoegde waarde van percussie bij het lichamelijk onderzoek is nooit aangetoond.

Palpatie

Bij patiënten met veel secreet in de luchtwegen is dit vaak aan de buitenkant te voelen. Veel fysiotherapeuten maken daar gebruik van bij de behandeling van longpatiënten. Door palpatie kan ook de plaats van de maximale hartactie worden vastgesteld.

Auscultatie

Sinds de uitvinding van de stethoscoop door de Fransman Laënnec in 1819 wordt dit instrument voor het onderzoek van de ademhaling gebruikt. Bij het longonderzoek wordt de borstkas beluisterd met de membraanzijde van de stethoscoop, waarbij de patiënt wordt gevraagd met open mond diep in en uit te ademen. Door de Commissie Nomenclatuur Longgeluiden van de Nederlandse Vereniging voor Longziekten en Tuberculose zijn voorstellen gedaan voor het benoemen van de geluiden. In dit hoofdstuk is gebruikgemaakt van de door deze commissie gemaakte indeling (tabel 16.2). De longgeluiden kunnen worden onderverdeeld in ademgeruis en bijgeluiden.

Ademgeruis

Ademgeruis kan worden omschreven aan de hand van de volgende kwaliteiten: het karakter (frequentie of scherpte), de intensiteit en de tijdsverhouding tussen in- en uitademing.

Normaal of vesiculair ademgeruis. Bij gezonde personen is het ademgeruis tijdens de inademing luider dan tijdens de uitademing, en het is blazend of ruisend van karakter. Het geluid wordt veroorzaakt door de luchtstroom in de luchtwegen van de longkwabben en hun segmenten. In de kleinere luchtwegen neemt de snelheid van de luchtstroom zodanig af dat hij met een stethoscoop niet meer te horen is. Daarom is de term vesiculair ademgeruis, hoewel vaak gebruikt, feitelijk onjuist omdat hiermee de suggestie wordt gewekt dat het ademgeruis afkomstig is uit de longblaasjes. In de longblaasjes is de luchtstroom echter geheel afwezig.

Verscherpt ademgeruis. Ter hoogte van de grote luchtwegen, hoog tussen de schouderbladen en parasternaal is het ademgeruis verscherpt. Bij kinderen is het ademgeruis verscherpt hoorbaar door de kleinere luchtwegen en de geringe luchtman- tel tussen de stethoscoop en de luchtwegen.

Bronchiaal ademgeruis. Dit geluid is hoger en luider dan het verscherpte ademgeruis en kan worden vergeleken met het geluid dat gewoonlijk boven de trachea hoorbaar is. Het expirium duurt iets langer dan het inspirium; beide zijn ongeveer even luid en hoog. Bronchiaal ademen komt voor bij een consolidatie van het longweefsel door een longontsteking, bloeding of

compressie van het longweefsel door pleuravocht. Dit type ademhaling wijst erop dat de luchtwegen ter plaatse open zijn, waardoor het ademgeruis beter wordt voortgeleid, vooral de hogere frequenties. Het geruis krijgt daardoor een scherper karakter.

Intensiteit. De intensiteit van het ademgeruis is verminderd bij emfyseem omdat de luchtstroom sterk is vertraagd, vooral tijdens de uitademing. Bovendien zijn de longen van een emfyseepatiënt sterk luchthoudend; tussen de luchtwegen en de stethoscoop bevindt zich een grote luchtlaag waardoor het ademgeruis te zacht is. Bij neuromusculaire aandoeningen is de ademhaling vaak sterk beperkt door een verminderde werking van de ademhalingspijpen. Daardoor neemt de intensiteit van het ademgeruis af, zowel tijdens de in- als tijdens de uitademing. Een eenzijdige vermindering van het ademgeruis kan zich voordoen bij een paralyse van de nervus phrenicus. De intensiteit is ook verminderd als het geruis wordt tegengehouden door bijvoorbeeld pleuravocht of door een grote vetlaag bij adipositas.

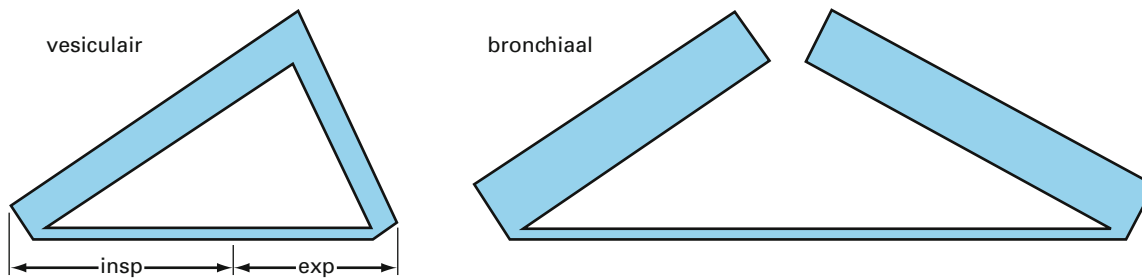
Tijdsverhouding tussen in- en uitademing. Bij gezonde personen zijn de met de stethoscoop hoorbare akoestische eigenschappen van bronchopulmonale bijgeluiden tijdens het inspirium langer en luider dan de uitademing (figuur 16.4). Van een verlengd expirium wordt gesproken wanneer het hoorbare deel van de uitademing even lang of langer duurt dan de inademing. Een verlengd expirium wijst op een obstructieve longaandoening zoals astma en COPD (zie paragraaf 16.3) en gaat meestal gepaard met piepende en brommende rhonchi. Bij een zeer ernstige hoge obstructie in de trachea is het inspirium verlengd. Deze inspiratoire stridor is ook zonder stethoscoop hoorbaar.

Bijgeluiden

Pleurale bijgeluiden komen voor bij longontstekingen, longembolieën en andere aandoeningen waarbij de pleurabladen geprikkeld zijn. Deze afwijkingen zijn vaak zeer karakteristiek. Het geluid wordt meestal aangeduid met wrijven of kraken. Pleurawrijven is het duidelijkst aan het einde van de inademing. Omdat de meeste aandoeningen waarbij pleurawrijven wordt gehoord bij de patiënt een diepe ademhalingspijn veroorzaken,

Tabel 16.2 Nomenclatuur van bronchopulmonale bijgeluiden.

nomenclatuur	akoestische eigenschappen van bronchopulmonale bijgeluiden			
	continu (> 250 ms)		discontinu, explosief (< 20 ms)	
	hoogfrequent (> 400 Hz)	laagfrequent (< 400 Hz)	hoogfrequent (> 400 Hz)	laagfrequent (< 400 Hz)
huidige Nederlandse nomenclatuur	piepende/fluitende rhonchi (piepen/fluiten)	brommende/zagende rhonchi (brommen/zagen)	fijne crepitaties, kleinblazig	grove crepitaties, grootblazig of grof
vroegere Nederlandse termen	piepende/fluitende droge rhonchi, resp. bronchitische geruisen	brommende/zagende rhonchi, resp. bronchitische geruisen	fijne vochtige rhonchi	vochtige rhonchi
American Thoracic Society	wheezes	rhonchi	fine crackles	coarse crackles



Figuur 16.4 Schematische voorstelling van het met de stethoscoop waarneembare deel van het ademgeruis. De horizontale lijn is de tijdlijn. Het opstijgende been van de driehoek stelt het inspirium voor en het afdalende been het expirium. De dikte van de lijn geeft de luidheid (amplitude) weer. Een toename van amplitude gaat samen met een toename van frequentie (toonhoogte).

wordt aanbevolen de auscultatie te herhalen na goede pijnbestrijding, waarna de afwijkingen soms veel duidelijker naar voren komen dan in de acute fase van de ziekte. Pleurawrijven is soms moeilijk te onderscheiden van crepitaties. De bronchopulmonale bijgeluiden kunnen worden onderverdeeld in piepende en brommende rhonchi en crepitaties.

Piepende en brommende rhonchi zijn hoorbaar in de grote luchtwegen en zijn het gevolg van trillingen die ontstaan in vernauwde luchtwegen bij obstructieve longaandoeningen. Men onderscheidt hoogfrequente (piepend of fluitend) en laagfrequente rhonchi (brommend of zingend). De hoogfrequente rhonchi hoort men vooral bij astmapatiënten met een luchtwegobstructie, de laagfrequente rhonchi vooral bij COPD-patiënten, in het bijzonder bij patiënten met verdikte luchtwegwanden en met sputumproductie. Bij patiënten met een ernstige astma-aanval of bij patiënten met een zeer ernstig emfyseem is de luchtstroom zo gering dat de rhonchi verdwijnen. Daardoor kan de ernst van de pulmonale toestand worden onderschat, omdat bij auscultatie zo weinig afwijkingen worden gehoord.

Crepitaties hebben een veel kortere duur dan rhonchi, terwijl het geluid een explosief karakter heeft. Crepitaties worden toegeschreven aan het borrelen van lucht in slijm in de grotere luchtwegen (groeve crepitaties) en aan het openspringen van gecollabeerde kleinere luchtwegen (fijne crepitaties). Fijne crepitaties zijn hoorbaar bij:

- diffuse interstitiële longaandoeningen;
- longontstekingen (veelal in combinatie met bronchiaal ademgeruis);
- links-decompensatio cordis (vooral basaal);
- bedlegerige patiënten.

Groeve crepitaties komen voor bij:

- sputum, bloed of etter in de grote luchtwegen.

Veelal verdwijnen deze crepitaties door hoesten. Het is dan ook verstandig de patiënt na bovenstaande bevindingen bij auscultatie te laten hoesten en daarna het onderzoek te herhalen.

16.2.3 Radiologisch onderzoek

Thoraxfoto

Een voor-achterwaartse thoraxfoto (zie ook paragraaf 2.1.1) wordt in staande positie tijdens diepe inspiratie gemaakt, waarbij de patiënt met de borst tegen de röntgenplaat staat. De verschillende organen en structuren in de borstkas kunnen op een conventionele thoraxfoto goed worden beoordeeld door een verschil in röntgenologische dichtheid (lucht, vet, bot, water). Aldus kunnen veel ziekteprocessen eenvoudig worden opgespoord. De laatste jaren zijn de thoraxfoto's in de meeste ziekenhuizen gedigitaliseerd, waardoor de opnametechniek is gestandaardiseerd. Bij het vervaardigen van een zogenaamde bedthorax gaan deze standaardcondities niet meer op en daardoor wordt de beoordeling van een thoraxfoto sterk bemoeilijkt. Zo kan bij een bedthorax de hartgrootte niet goed worden beoordeeld en is ook niet aan te geven of er aanwijzingen zijn voor een decompensatio cordis.

Een thoraxfoto geeft bij veel longziekten belangrijke informatie (figuur 16.5), maar bij astma en COPD heeft een dergelijke opname slechts beperkte waarde. Bij astmapatiënten is een thoraxfoto niet of nauwelijks afwijkend. Bij patiënten met COPD als gevolg van een ernstig emfyseem zijn de afwijkingen vaak in wisselende mate aanwezig en matig gecorreleerd met de ernst van de longfunctiestoornissen. Bij een aantal patiënten met emfyseem zijn soms bullae te zien.



Figuur 16.5 Voor tumor verdachte haard in de linker bovenkwab (patiënt met kleincellig bronchuscarcinoom).

Bij een *acute bronchitis* zijn geen afwijkingen zichtbaar op een thoraxfoto. Bij patiënten die al jaren hoesten zijn afwijkingen te zien die kunnen passen bij verdikte bronchuswanden. Door een overmaat aan taai slijm kan een afsluiting van een longkwab ontstaan, waardoor op de thoraxfoto atelectase zichtbaar is.

Bij een *pneumonie* is een onscherp begrensde densiteit in de longvelden zichtbaar omdat de alveoli door de ontsteking niet meer luchthoudend zijn. Het is onmogelijk aan de hand van het afwijkende röntgenbeeld een voorspelling te doen over de aard van de verwekker. Een scherpe begrenzing van het infiltraat kan pleiten voor een pneumokokkenpneumonie, een centrale necrose voor een aspiratiepneumonie, en pleuravocht met vergrote lymfeklieren voor tuberculose.

Bij een *bronchuscarcinoom* geeft de thoraxfoto veel informatie over de grootte en de plaats van de tumor, alsmede een indicatie over de chirurgische mogelijkheden. Een beoordeling van het hilusgebied kan een indruk geven over de aanwezigheid van lymfekliermetastasen. Tumoren in de grote luchtwegen kunnen op een thoraxfoto worden gemist omdat dit deel zich in de hartschaduw bevindt.

In het hilusgebied bevinden zich vooral bloedvaten en de grote luchtwegen. Afwijkingen daarin zijn vaak moeilijk te beoordelen door overprojectie van verschillende structuren. Bij een aantal ziekten is de beoordeling van de grootte van de hilusklieren van belang, zoals bij longkanker, Hodgkin- of non-Hodgkinlymfomen. Op een conventionele thoraxfoto kan men slechts een indruk krijgen van de omvang van de pathologie in het mediastinum; voor een goede beoordeling is een CT-scan gewenst.

Atelectase wordt gedefinieerd als volumeverlies van longdelen of een gehele long door een verminderde luchthoudendheid. Er worden twee vormen van atelectase onderscheiden.

Resorptieatelectase. Deze vorm van atelectase is het gevolg van resorptie van lucht uit longweefsel achter een afgesloten luchtweg. Veelvoorkomende oorzaken zijn tumoren in de grote luchtwegen of sputumretentie. De lucht verdwijnt in ongeveer 24 uur uit het afgesloten longdeel doordat hij naar het bloed wordt afgevoerd (figuur 16.6). De resorptie van lucht uit het longweefsel verloopt trager naarmate de collaterale ventilatie tussen acini en tussen segmenten groter is.

Door een atelectase worden de aangedane long of longdelen kleiner, met als gevolg een hoogstand van het diafragma en verplaatsing van het mediastinum en het hart. Door een atelectase van longdelen is de grens tussen longdelen en aanliggende andere structuren zoals hart en diafragma op een thoraxfoto niet meer te zien. De niet-aangedane longdelen vertonen een overinflatie.

Passieve of compressieatelectase. Door compressie van longdelen van buitenaf ontstaat een verminderde luchthoudendheid van het longweefsel. Voorbeelden zijn: een pneumothorax, een grote bulla of pleuravocht (figuur 16.7).

Bij een *pneumothorax* is op de thoraxfoto lucht zichtbaar buiten het longparenchym. De afwijking kan zich beperken tot een kleine luchtschil, een zogeheten randpneumothorax, of leiden tot een volledige collaps van de gehele long. Soms zijn er aanwijzingen voor een spanningspneumothorax, waarbij het hart en de mediastinale structuren zijn verdrongen naar de gezonde zijde.



Figuur 16.6 Een volledige atelectase van de linker long als gevolg van een bronchuscarcinoom. De linker long is niet meer luchthoudend, de mediastinale structuren zijn naar links verplaatst (trachea, hart) en het linker diafragma staat hoger dan het rechter.

Bij *longfibrose* is de densiteit van het longweefsel te groot en hebben de longvelden een wit korrelig aspect of ze confluëren sterker.

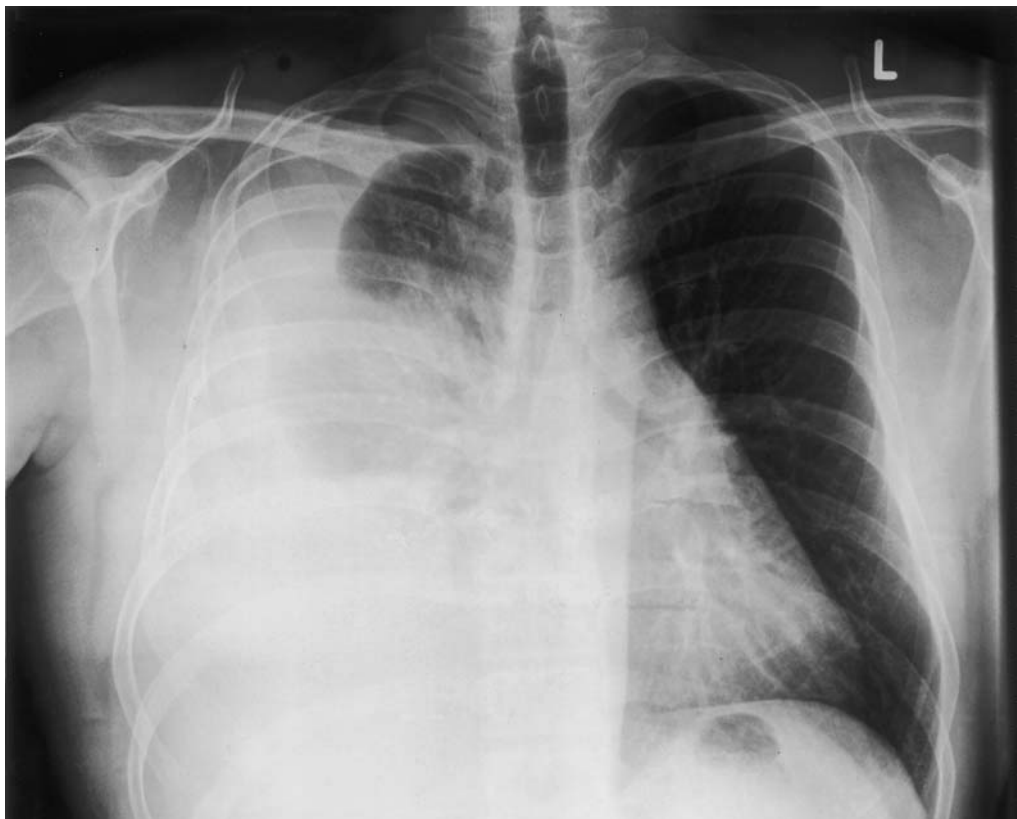
Cardiale afwijkingen. Door de beoordeling van de vorm van de hartschaduw kan een indruk worden verkregen welk deel van het hart vergroot is. Dat kan al een aanwijzing opleveren over de aard van het cardiale lijden. Een links-decompensatio cordis veroorzaakt een vergroting van de hartschaduw ter hoogte van het linker ventrikel en het linker atrium en vanuit het hilusgebied een toegenomen densiteit van de longvelden.

Computertomografie

CT-scanning wordt veel gebruikt voor de beoordeling van het mediastinum bij tumordiagnostiek. Voor de stagering van een bronchuscarcinoom is het maken van een CT-scan een voorwaarde voor een juiste beoordeling van de uitbreiding naar de regionale lymfeklieren. Dit is vooral van belang als chirurgie wordt overwogen (figuur 16.8). Met een CT-scan kan ook een goede indruk worden verkregen over de mogelijke doorgroei van een tumor in bijvoorbeeld de borstwand.

De laatste jaren maakt men dikwijls gebruik van een 'high resolution' CT-scan bij de beoordeling van het longparenchym en van de bronchi. Met deze techniek kan een goede indruk worden verkregen over de aard en uitgebreidheid van longfibrose en ook lymphangitis carcinomatosa kan worden gevisualiseerd. Met deze techniek kunnen eveneens bronchiëctasieën worden aangetoond.

Een spiraal-CT-scan van de borstkas, waarbij een contrastmedium wordt gebruikt, is van grote waarde gebleken voor het aantonen van longembolieën. Aanvankelijk konden alleen centraal gelegen longembolieën zichtbaar worden gemaakt, maar de huidige techniek lijkt ook geschikt om uitspraken te doen over meer perifeer gelegen longembolieën. Het andere voordeel van



Figuur 16.7 *Compressieatelectase bij pleuravocht.*

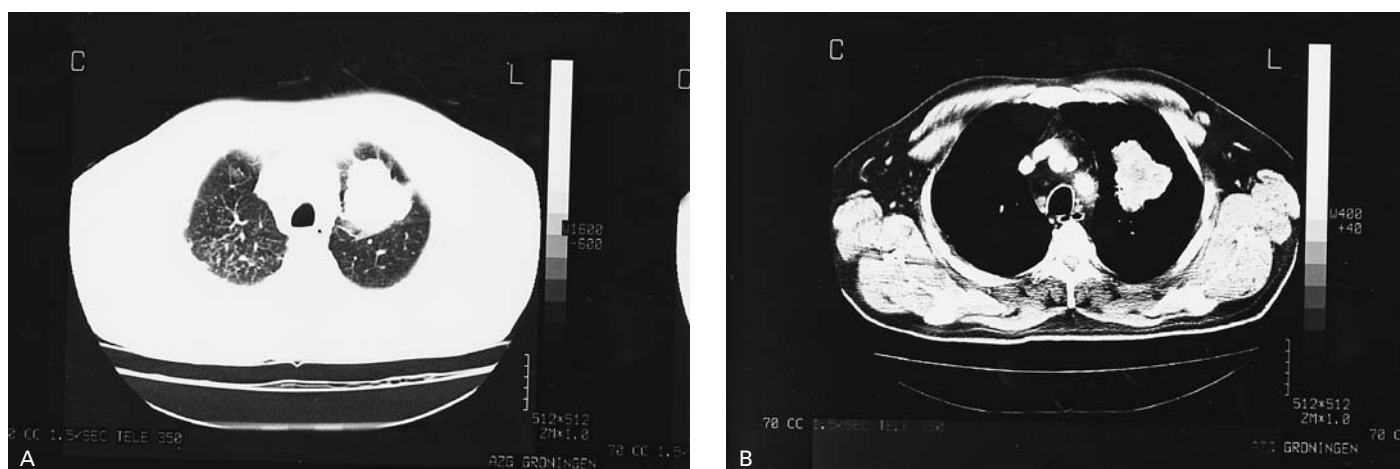
spiraal-CT is dat vaak ook een alternatieve verklaring voor de klachten kan worden gegeven, zoals een kleine pneumothorax die op een conventionele thoraxfoto niet kan worden waargenomen. Door het aantonen van een andere afwijking die een verklaring kan zijn voor de klachten, kan de waarschijnlijkheden diagnose longembolie worden verworpen.

De ernst van COPD wordt vastgelegd door het meten van de longfunctie. De laatste jaren kunnen dichtheidsmetingen van het longweefsel worden uitgevoerd met behulp van een CT-scan. Daardoor is het mogelijk de mate van emfyseem, dat kan worden beschouwd als een pathologische vergroting van de lucht-

ruimten distaal van de terminale bronchioli, te berekenen. Goed vergelijkend onderzoek naar de resultaten van longfunctiemetingen, histologisch onderzoek van de longen en dichtheidsmetingen heeft nog niet plaatsgevonden.

Echografie

Door hun grote luchthoudendheid zijn de longen niet goed geschikt voor diagnostiek met behulp van echografie. Wel kan met deze techniek de aanwezigheid van pleuravocht zichtbaar worden gemaakt. Recent is gestart met echografisch onderzoek van het mediastinum via de slokdarm. Met deze techniek kunnen verschil-



Figuur 16.8 *CT-scan van dezelfde patiënt als in figuur 16.5.*

A 'Longsetting', waarbij intrapulmonale afwijkingen het best kunnen worden beoordeeld.

B 'Mediastinale setting', waarbij structuren in het mediastinum het duidelijkst worden afgebeeld.

lende klierstations worden beoordeeld. Op geleide van het echo-beeld kunnen pathologisch vergrote klieren worden aangeprikt en kan materiaal worden verzameld voor cytologisch onderzoek.

Kernpunt

- Een thoraxfoto wordt onder standaardcondities gemaakt.

16.2.4 Bronchoscopie

Met behulp van de flexibele bronchoscoop is een goede visuele beoordeling van de lagere luchtwegen mogelijk. Bronchoscopie wordt onder lokale anesthesie verricht, zonder sedatie en meestal poliklinisch. De risico's van een diagnostische ingreep zijn gering en beperken zich tot bloeding, pneumothorax of respiratoire insufficiëntie. In een bronchoscoop bevindt zich een werkkanal waardoor een biopsietang kan worden geschoven voor het verkrijgen van weefsel uit de luchtwegen (luchtwegbiopsie) of uit de longen (transbronchiale biopsie; figuur 16.9).

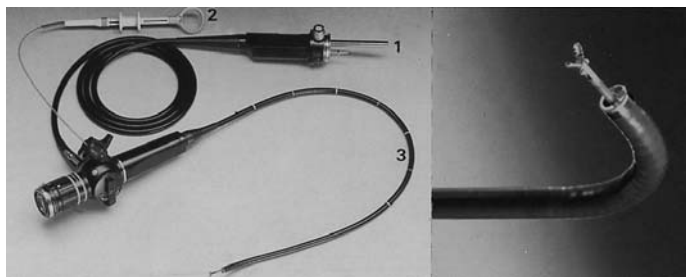
Bij het vermoeden van een bronchuscarcinoom wordt een bronchoscopie uitgevoerd voor cytologisch en/of histologisch onderzoek (figuur 16.10). In veel gevallen is de tumor zichtbaar in de grote luchtwegen en kan een biopsie worden genomen uit het verdachte weefsel. Daarnaast kan de tumor worden gelokaliseerd; deze informatie is van belang voor een eventuele chirurgische ingreep.

Een flexibele bronchoscoop kan ook laserlicht geleiden waarmee een tumor in het lumen van de luchtwegen kan worden verwijderd.

Een flexibele bronchoscopie wordt ook uitgevoerd voor therapeutische doeleinden, zoals het verwijderen van overtollig slijm dat heeft geleid tot atelectase of voor het verwijderen van geaspireerd materiaal (therapeutische bronchoscopie).

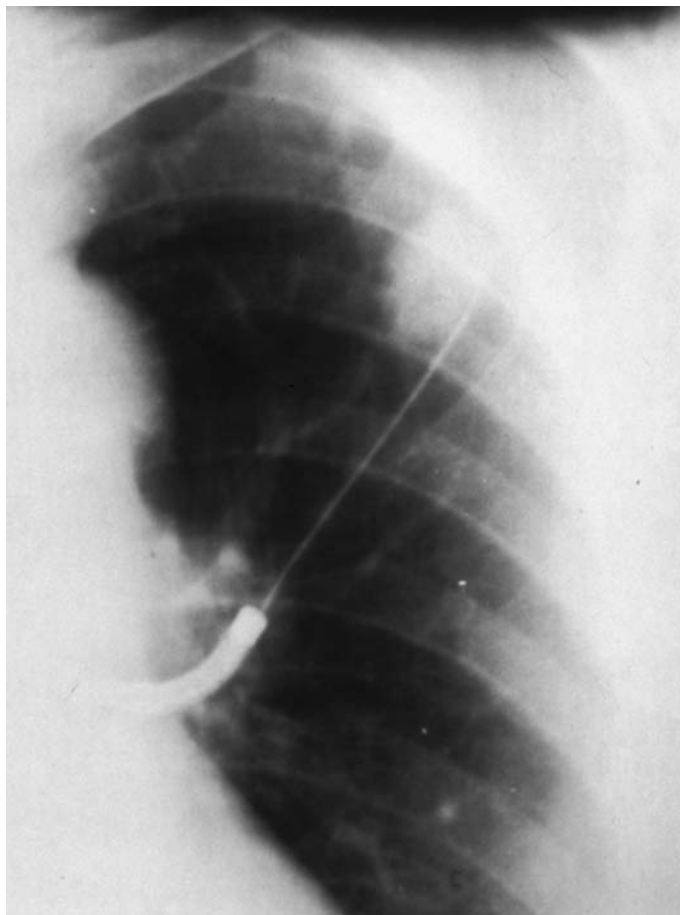
Infecties

Bij patiënten met een ernstige verdenking op pneumonie en bij wie geen sputum kan worden verkregen, ook niet door sputuminductie met behulp van zoutinhalatie en fysiotherapie, kan een bronchoscopie – waarbij materiaal uit de lagere luchtwegen wordt afgezogen – soms leiden tot een definitieve microbiologische diagnose.



Figuur 16.9 A Flexibele bronchoscoop met biopsietang. 1 Lichtgeleider, 2 biopsietang, 3 bronchoscoop.

B Detail van bronchoscoop met biopsietang.



Figuur 16.10 Bronchoscopie onder doorlichting. Borstel opgevoerd tot tumor.

Tijdens een exacerbatie bij een patiënt met obstructief longlijden ontstaat vaak een periode met ernstige sputumretentie waardoor atelectase van een longkwab ontstaat. Met behulp van een bronchoscoop kan het ingedikte slijm uit de luchtwegen worden verwijderd. Een dergelijke procedure vindt ook vaak plaats in de postoperatieve periode, wanneer een atelectase ontstaat door sputumretentie omdat de patiënt door postoperatieve pijn het sputum niet goed kan ophoesten.

Longfibrose

Bij de diagnostiek van longfibrose kan bronchoalveolaire lavage (BAL) worden uitgevoerd. Hierbij wordt de tip van een bronchoscoop zo ver opgeschoven tot hij vastloopt in een segmentale of subsegmentale bronchustak, meestal van de middenkwab of de lingula. Het achterliggende longdeel wordt gespoeld met een fysiologische zoutoplossing en de ingebrachte vloeistof wordt daarna zachtjes teruggezogen. Het materiaal, dat uit cellen (macrofagen, lymfocyten, neutrofiële cellen en eosinofiele cellen) en vloeistof bestaat, kan worden gebruikt voor verder onderzoek naar de ernst en de aard van de aandoening.

Bij longfibrose of sarcoïdose wordt vaak een transbronchiale biopsie uitgevoerd: onder röntgendoorlichting wordt via de bronchoscoop een biopsietang opgevoerd en wordt 'blind' een biopsie uit het longparenchym genomen. Op de kleine biopsies kan vaak de aard van de aandoening worden vastgesteld, zodat een chirurgische biopsie via een thoracotomie niet meer nodig is.

Starre bronchoscopie

Deze techniek is grotendeels verdrongen door flexibele bronchoscopie, maar wordt nog wel gebruikt bij grote biopsieën, bij het verwijderen van een corpus alienum of bij het plaatsen van een 'stent' (zie paragraaf 16.4).

Kernpunten

- Een diagnostische bronchoscopie wordt uitgevoerd:
 - ter bepaling van de locatie van een tumor;
 - ter verkrijging van materiaal voor cytologisch/histologisch onderzoek.
- Een therapeutisch bronchoscopie wordt uitgevoerd:
 - voor het afzuigen van sputum bij atelectase;
 - voor het verwijderen van een corpus alienum.

16.2.5 Longfunctieonderzoek

Voor het meten van functiestoornissen van de longen kan in de klinische praktijk gebruik worden gemaakt van een groot aantal onderzoeksmethoden. Het functieonderzoek kan worden onderverdeeld in:

- meting van de luchtinhoud van de longen;
- meting van de maximale luchtstroom bij geforceerde adembewegingen;
- meting van de weerstand die de luchtstroom in de luchtwegen ondervindt;
- meting van de snelheid van het gastransport over de alveolair-capillaire membraan (diffusiebepaling);
- inspanningsonderzoek.

Welke metingen men gaat uitvoeren om een longfunctiestoornis vast te stellen, is sterk afhankelijk van de aard van de onderliggende ziekte. Voor het uitvoeren van longfunctieonderzoek is vrijwel altijd de medewerking van de patiënt noodzakelijk, vooral bij metingen waarbij de patiënt geforceerde adembewegingen moet maken. De kwaliteit van de metingen is ook afhankelijk van de longfunctieassistent, die de patiënt moet motiveren zijn uiterste best te doen, en die moet beoordelen of de metingen optimaal zijn. Vooral patiënten met een sterk gestoorde longfunctie ervaren de metingen vaak als uiterst belastend en vermoeiend.

De metingen worden altijd gerelateerd aan referentiewaarden die gebaseerd zijn op metingen bij grote groepen gezonde personen. De referentiewaarden van de longfunctie zijn afhankelijk van leeftijd, lengte en geslacht.

Afwijkingen van de longfunctiemetingen ten opzichte van de referentiewaarden kunnen berusten op:

- longziekten;
- abnormale bouw van de borstkas;
- rasverschillen.

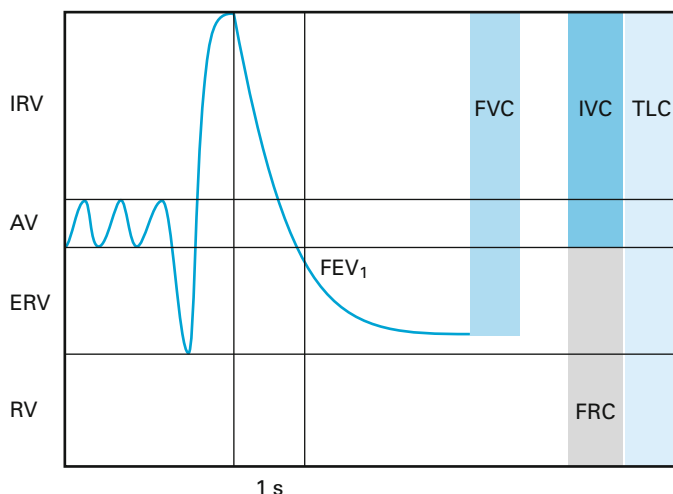
Spirometrie

De bekendste longfunctiemetingen kunnen worden uitgevoerd met een waterspirometer. De laatste jaren is de waterspirometer in het longfunctielaboratorium vrijwel geheel vervangen door de flowvolumemeter. Door de patiënt langzaam zo diep mogelijk te laten uitademen in een spirometer en daarna zo diep mogelijk te laten inademen, kan de inspiratoire vitale capaciteit (IVC) worden bepaald (figuur 16.11). Door vervolgens na een maximale inademing zo snel en zo diep mogelijk uit te ademen wordt de expiratoire secondecapaciteit (ESC of FEV_1 : forced expiratory volume in one second) bepaald.

Interpretatie van de spirometriegegevens geschiedt in de eerste plaats door de gemeten waarden te relateren aan de voor de patiënt geldende referentiewaarden, en ook door te kijken naar de verhouding FEV_1/IVC . Zo kan men al snel een indruk krijgen of de spirometrie normaal uitvalt, dan wel of er een obstructieve stoornis bestaat of een restrictieve stoornis vermoed kan worden. Spirometrisch onderzoek kan behalve voor het bovengenoemde ook worden gebruikt om het effect van medicamenten te testen en om de behandeling van een aandoening in de loop van de tijd te vervolgen.

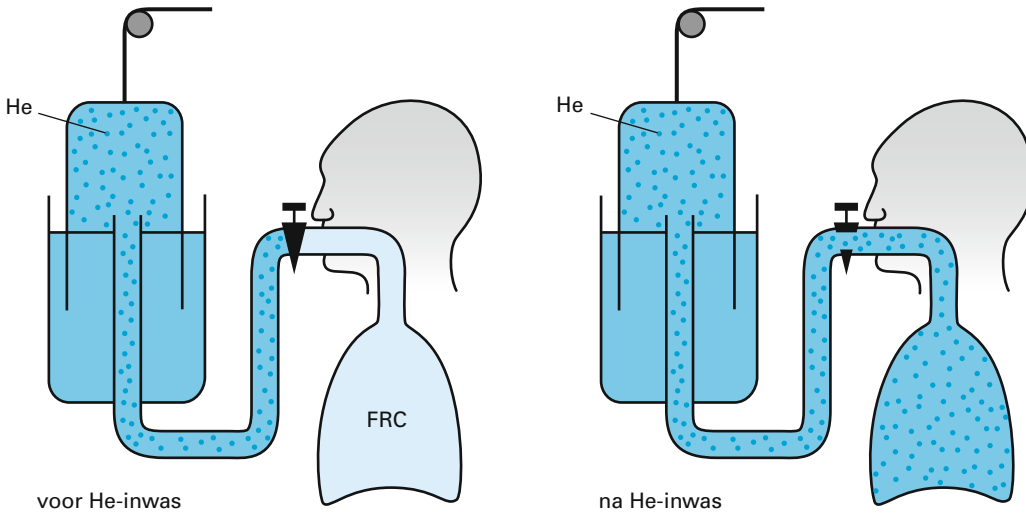
Longvolumina

Met behulp van de heliumverduunningsmethode kan de totale hoeveelheid gas die bij de ventilatie betrokken is, worden vastgelegd (figuur 16.12). Aan de lucht in de spirometer wordt helium toegevoegd, waarbij het volume van het gasmengsel en de heliumconcentratie in de spirometer wordt gebruikt voor de berekening. Na een rustige normale uitademing (FRC-niveau) sluit men de patiënt aan op de spirometer. Gedurende een aantal minuten ademt de patiënt het helium-luchtmengsel in. Doordat helium niet oplosbaar is in bloed, verdeelt het helium zich alleen over de longen en de spirometer. Als uiteindelijk een evenwicht is bereikt, wordt de heliumconcentratie opnieuw gemeten. Uit



Figuur 16.11 Spirogram.

IRV: inspiratoir reservevolume; AV: ademvolume; ERV: expiraire reservevolume; RV: residuaal volume; FEV_1 : geforceerd expiraire secondevolume; FVC: geforceerde vitale capaciteit; IVC: inspiratoire vitale capaciteit; FRC: functionele residuale capaciteit; TLC: totale longcapaciteit.



Figuur 16.12 Schema van een FRC-bepaling met behulp van een spirometer. FRC: functionele residuale capaciteit.

het bekende volume van de spirometer en de mate van verdunning van het helium kan de hoeveelheid gas in de longen op FRC-niveau worden berekend.

Door de bepaling van het expiratoire reservevolume (ERV: de maximale hoeveelheid lucht die na een normale uitademing nog kan worden uitgedemd) kan het residuale volume (RV) worden bepaald ($FRC - ERV = RV$). De vitale capaciteit (VC) en het residuale volume (RV) vormen samen de totale longcapaciteit (TLC). Aan de hand van de gevonden gegevens kan een onderverdeling in de longvolumina worden gemaakt. De interpretatie gebeurt ook nu weer aan de hand van de referentiewaarden (TLC is afhankelijk van lengte en geslacht; de onderverdeling van de volumina is afhankelijk van de leeftijd).

Luchtstroomsnelheid

De laatste jaren wordt behalve van de spirometer ook vaak gebruikgemaakt van de pneumotachograaf, een apparaat dat het drukverschil over een bekende weerstand meet, en daaruit de luchtstroomsnelheid of flow berekent en deze integreert naar volume. Deze apparaten worden in het longfunctielaboratorium aangeduid met flow-volumemeters en geven de maximale flow tegen het in- of uitgedemde volume weer. De vorm van de zo ontstane flow-volumecurve (figuur 16.13) wordt in het hogere deel van het longvolume vooral bepaald door de geleverde inspanning. De hoogste luchtstroomsnelheid wordt piekstroom genoemd. De piekstroom kan ook worden gemeten met een eenvoudige handmeter en wordt vaak gebruikt als maat voor een luchtwegobstructie.

Bij lagere longvolumina, als een patiënt al grotendeels heeft uitgedemd, wordt de flow vrijwel niet meer bepaald door de geleverde inspanning, maar is deze voornamelijk afhankelijk van de elastische eigenschappen van longen en luchtwegen. Vooral patiënten met emfyseem hebben een kenmerkende curve door het grote verlies van elasticiteit van de longen. Bij deze patiënten valt vooral de ernstige knik in de uitademingscurve op, die wordt verklaard door het slappe longweefsel. Bij patiënten met een ernstige luchtwegobstructie verloopt de uitademingscurve sterk concaaf.

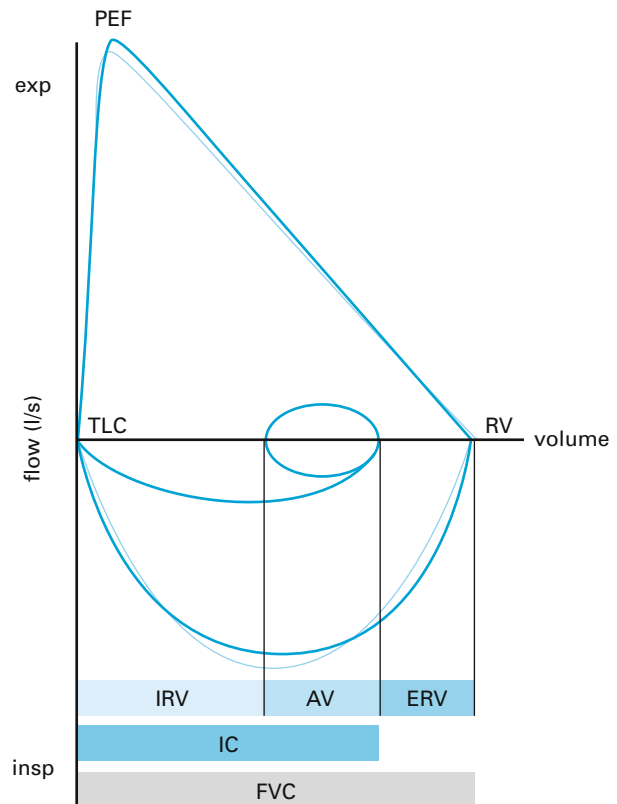
Piekstroommeters zijn handzame meters waarmee de maximale luchtstroom tijdens een geforceerde uitademing (de piekstroom) kan worden gemeten. De meters hebben een belangrijke plaats

gekregen in behandelingsrichtlijnen en in selfmanagementprogramma's voor astmapatiënten.

Lichaamsplethysmograaf of bodybox

Met de lichaamsplethysmograaf kunnen twee parameters worden gemeten:

- het thoracale gasvolume (TGV);
- de luchtwegweerstand (R_{aw}).



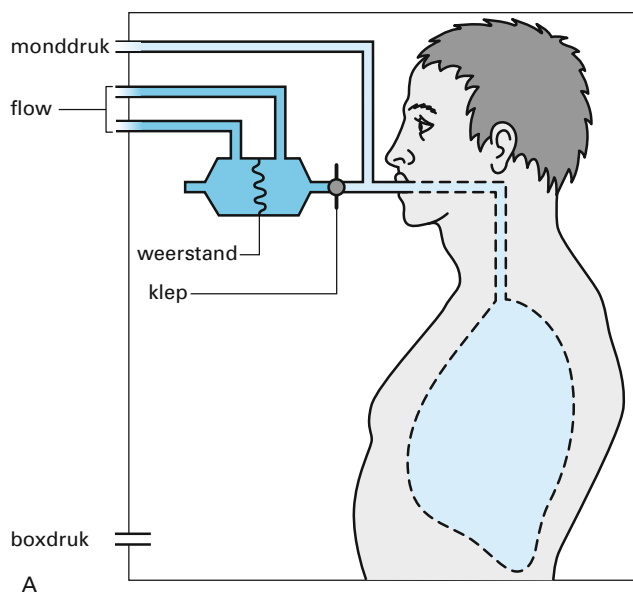
Figuur 16.13 Flow-volumecurve.

PEF: piekstroom tijdens expiratie; exp: expiratie; TLC: totale longcapaciteit; RV: residuaal volume; IRV: inspiratoir reservevolume; AV: ademvolume; ERV: expiratoir reservevolume; insp: inspiratie; IC: inspiratoire capaciteit; FVC: geforceerde vitale capaciteit.

De lichaamsplethysmograaf heeft een belangrijke plaats in het longfunctielaboratorium (figuur 16.14). Geregistreerd kunnen worden: 1 de druk in de plethysmograaf (boxdruk), 2 de druk bij het mondstuk (mondruk) als representant van de druk in luchtwegen en longen, en 3 de flow tijdens het ademen.

Het thoracale gasvolume (TGV), per definitie het ademeniveau (FRC) met behulp van de lichaamsplethysmograaf bepaald, wordt als volgt gemeten: op het moment dat de patiënt – die in de box zit en door het mondstuk ademt – na een normale uitademing weer gaat inademen, sluit de klep het mondstuk af, waardoor luchtverplaatsing wordt tegengegaan. Door de patiënt gedurende korte tijd tegen de klep afwisselend in- en uitademingsbewegingen te laten maken en box- en mondruk te registreren, kan het TGV worden berekend. In feite heeft men in deze situatie te maken met twee compartimenten (de longen en de box) waarop de wet van Boyle van toepassing is ($P \times V = \text{Constant}$). Bij het maken van adembewegingen tegen de gesloten klep ontstaat tijdens een uitademingspoging gelijktijdig compressie van lucht, en dus drukverhoging in de longen, en decompressie van lucht, en dus drukverlaging in de box. Bij een inadempingspoging gebeurt het omgekeerde. Uit de drukschommelingen in de box kan de bijbehorende volumeverandering worden berekend, die gezien het constante volume van de box dezelfde is als de verandering van het longvolume tijdens deze manoeuvre. Aan de hand van de verandering van het longvolume kan uit de variatie in mondruk, andermaal de wet van Boyle toepassend, het aangesloten longvolume (TGV) worden berekend. In de praktijk wordt deze manoeuvre, na het weer openen van de klep, gevolgd door een bepaling van de vitale capaciteit, zodat naast het TGV ook de TLC en de onderverdeling kunnen worden bepaald.

Normaal is het thoracale gasvolume gelijk aan de FRC die wordt bepaald met behulp van de heliummethode. Bij patiënten met een ernstig emfyseem, bij wie niet alle delen van de long even goed worden geventileerd en er zelfs delen zijn die niet of nauwelijks aan de ventilatie deelnemen, zal de FRC vaak lager zijn. Daardoor wordt ook het RV onderschat en de TGV te laag gemeten. Het verschil in meetwaarden tussen beide methoden ($\Delta TGV = TGV - FRC_{He}$) wordt 'trapped air' genoemd.



Voor het meten van de luchtwegweerstand (R_{aw}) worden tijdens rustig ademen, terwijl de eerdergenoemde klep open is, de boxdruk en de flow geregistreerd. Met behulp van de tijdens de TGV-bepaling gevonden relatie tussen boxdruk en mondruk kan de drukwisseling in de luchtwegen worden bepaald, die gerelateerd aan de flow de weerstand aangeeft. De luchtwegweerstand wordt uitgedrukt in kPa/l/seconde of $\text{cmH}_2\text{O}/\text{l/s}$. Normaal bedraagt de luchtwegweerstand maximaal 0,22 kPa/l/seconde (SI-eenheid), of 2,2 $\text{cm H}_2\text{O}/\text{l/seconde}$ (traditionele eenheid); bij een hogere waarde is sprake van obstructie.

Diffusie

Het transport van zuurstof vanuit de alveoli naar het bloed in de longcapillairen vindt plaats door diffusie van gas over de alveolocapillaire membraan, gevolgd door een biochemische reactie tussen zuurstof en hemoglobine. Bij een aantal ziektebeelden is dit proces verstoord door een verdikking van de alveolocapillaire membraan (bijvoorbeeld bij longfibrose) of door destructie van het longvaatbed (bijvoorbeeld bij emfyseem). Door een patiënt koolmonoxide als tracergas te laten inademen, waarvan bekend is dat het zeer snel aan hemoglobine wordt gebonden, kan een goede indruk worden verkregen over mogelijke stoornissen in het zuurstoftransport van de alveoli naar het bloed.

Inspanningsonderzoek

Vrijwel elk orgaan van het lichaam beschikt over een functionele reserve, waarvan bijvoorbeeld tijdens inspanning gebruikt wordt gemaakt (longen, hart, circulatie). Met behulp van inspanningsonderzoek kan men hiervan een goede indruk krijgen. Wanneer men de weg van zuurstof uit de buitenlucht volgt tot in de weefsels, heeft men met een aantal processen te maken die zich in diverse organen afspelen: longen (ventilatie, diffusie), longcirculatie ('recruitment' en 'distension'), bloed (binding van zuurstof aan hemoglobine, eventuele aanwezigheid van COHb of metHb), hart (frequentie, slagvolume) en lichaamscirculatie (transport van bloed naar de periferie, waar in de capillairen zuurstof wordt afgegeven aan de weefsels).

Koolzuurgas volgt precies de omgekeerde weg. In feite is het een soort lopende band, waarvan de zwakste schakel de uitein-



Figuur 16.14 A Schema van een bodyplethysmograaf.
B Bodyplethysmograaf.

delijke snelheid bepaalt. Aan de hand van de diverse parameters die tijdens inspanningsonderzoek kunnen worden geregistreerd, is het mogelijk die zwakste schakel te ontdekken.

Hieronder wordt op een en ander nader ingegaan, met de nadruk op het in de praktijk veelvuldig voorkomende probleem om de oorzaak van arteriële hypoxemie te achterhalen.

Arteriële hypoxemie

Arteriële hypoxemie kan berusten op pulmonale en extrapulmonale afwijkingen, met respectievelijk een gestoorde en een normale alveoloarteriële gradiënt voor zuurstof.

Alveoloarteriële gradiënt voor zuurstof. De uitwisseling van zuurstof en koolzuurgas tussen lucht en bloed vindt plaats op alveolair niveau. De samenstelling van de alveolaire lucht is dan ook duidelijk anders dan die van de inademingslucht: de alveolaire zuurstofspanning is lager dan die in de inademingslucht en de arteriële koolzuurgasspanning is hoger. Daarbij spelen ook de per tijdseenheid opgenomen hoeveelheid zuurstof en de per tijdseenheid afgegeven hoeveelheid koolzuurgas (de verhouding tussen koolzuurgasafgifte en zuurstofopname staat bekend als het respiratoire quotiënt, RQ) een rol. De relatie tussen deze parameters wordt gegeven door de alveolaire gasvergelijking:

$$P_{A,CO_2} = P_{I,O_2} - \frac{P_{A,CO_2}}{RQ} + Q$$

waarin P_{A,O_2} de alveolaire zuurstofspanning, P_{I,O_2} de zuurstofspanning in de inademingslucht = $0,2093 \times$ (barometerstand – de waterdampspanning bij $37^\circ\text{C} = 47 \text{ mmHg}$), P_{A,CO_2} de alveolaire koolzuurgasspanning (overeenkomend met de arteriële koolzuurgasspanning), RQ de verhouding tussen afgegeven hoeveelheid koolzuurgas en opgenomen hoeveelheid zuurstof, en Q een kleine correctiefactor is ($1 - RQ$).

Met behulp van deze vergelijking wordt de alveolaire zuurstofspanning gecorrigeerd voor de barometerstand, de arteriële koolzuurgasspanning (denk aan hypo- en hyperventilatie) en het RQ. Door de arteriële zuurstofspanning van de alveolaire zuurstofspanningsverschil: de A-a-gradiënt voor zuurstof. Deze bedraagt onder normale omstandigheden maximaal 10 à 15 mmHg. Op grond van de A-a-gradiënt voor zuurstof kan men al een indruk krijgen van de onderliggende oorzaak van arteriële hypoxemie: is de parameter normaal, dan ligt de oorzaak veelal buiten de long (bijvoorbeeld hypoventilatie, verblijf in hooggebergte). Is de A-a-gradiënt verhoogd, dan ligt de oorzaak van de hypoxemie op het niveau van de alveolocapillaire membraan. Daarbij moet onderscheid worden gemaakt tussen stoornissen in de ventilatie-perfusieverhoudingen en diffusiestoornissen.

Extrapulmonale afwijkingen (normale A-a-gradiënt voor zuurstof)

Extrapulmonale afwijkingen die kunnen leiden tot hypoxemie worden als volgt onderverdeeld.

- Centrale stoornissen. Door stoornissen in het ademcentrum kan een centrale hypoventilatie ontstaan. Een bekende oorzaak is een overdosis opiaten of slaapmiddelen waardoor een ernstige ademhalingsdepressie kan ontstaan, met als gevolg hypercapnie en hypoxemie.

- Zenuwaandoeningen. Door letsel van de nervus phrenicus als gevolg van een trauma, cervicale artrose of doorgroei bij een bronchuscarcinoom wordt één helft van het diafragma niet meer geïnnerd. Daardoor kan een minder efficiënte ademhaling ontstaan omdat de aangedane helft van het diafragma niet meer bijdraagt aan de pompfunctie. Het gevolg hiervan is een minder goede gaswisseling. Andere voorbeelden van een verminderde ventilatie door stoornissen in de innervatie van de ademhalingsspieren zijn poliomyelitis en de ziekte van Guillain-Barré.
- Spieraandoeningen. Spierdystrofieën zijn bekende oorzaken van onvoldoende ventilatie die tot een ernstige respiratoire insufficiëntie kan leiden; de patiënt zal hieraan uiteindelijk overlijden.
- Andere spieraandoeningen die respiratoire insufficiëntie kunnen veroorzaken zijn myasthenia gravis en spierzwakte door stoornissen in de kalium-, calcium- en magnesiumhuishouding.
- Borstkasafwijkingen. Door afwijkingen aan de benige thoraxwand kan de pompfunctie van de spieren verstoord raken en de ventilatie bemoeilijkt zijn. Voorbeelden zijn: thoraxtrauma met ribfracturen en kyfoscoliose.
- Luchtwegobstructie. Bij een ernstige luchtwegobstructie, bijvoorbeeld bij een astma-aanval, verzorgen de luchtwegen het transport van lucht naar de alveoli zo slecht dat alveolaire hypoventilatie ontstaat. Dit zal dan kunnen leiden tot hypercapnie met daardoor tevens hypoxemie.

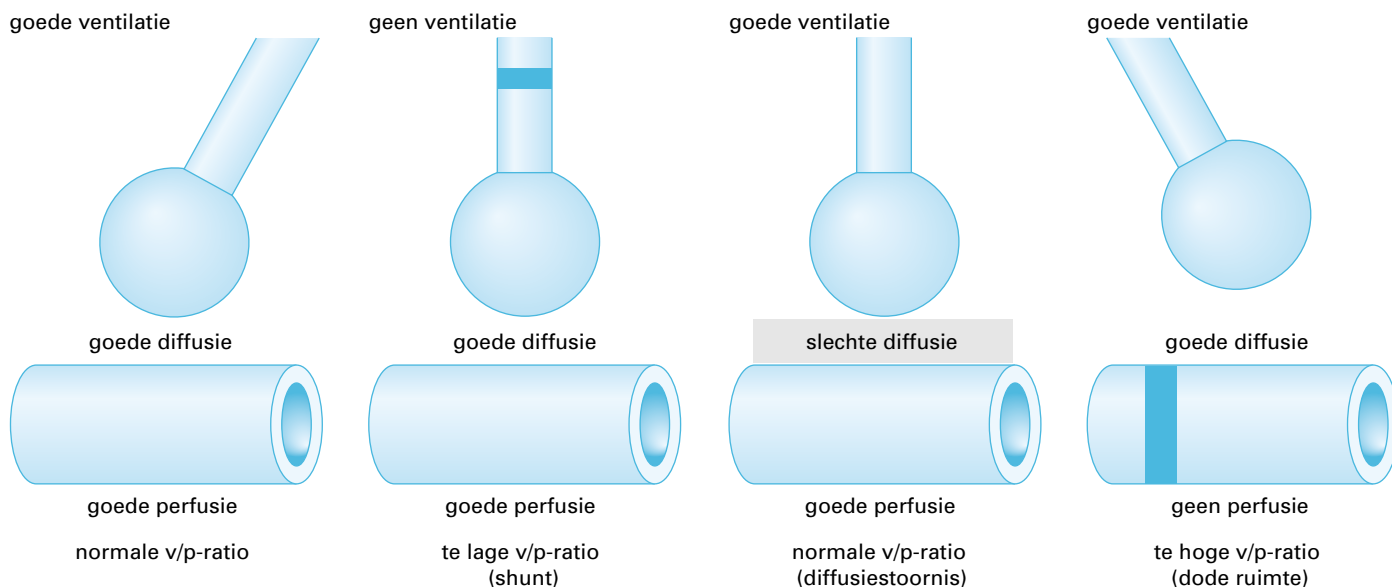
Bij een astma-aanval, en ook bij een kyfoscoliose, is er behalve een passageprobleem in de luchtwegen meestal nog een andere oorzaak van de stoornissen in de arteriële bloedgassen, namelijk een verstoring van de ventilatie-perfusieverhoudingen (zie hieronder).

Pulmonale afwijkingen (toegenomen A-a-gradiënt voor zuurstof)

De meeste leerboeken geven een strikte indeling van de verschillende stoornissen van de ventilatie-perfusieverhoudingen en de diffusie. Hoewel elke longfunctiestoornis bij een bepaald ziektebeeld geïsoleerd kan voorkomen, is het van belang te bedenken dat bij veel ziektebeelden de longfunctie op verschillende niveaus gestoord kan zijn. Vooral bij stoornissen in de gaswisseling is het belangrijk bij de beoordeling van de gemeten waarden daar rekening mee te houden.

Ventilatie-perfusieverhoudingen. Voor een goede gaswisseling is het nodig dat de ventilatie en de perfusie optimaal op elkaar zijn afgestemd. In rust bedraagt de alveolaire ventilatie ongeveer 4,5 liter per minuut, terwijl de ‘cardiac output’ ongeveer 5 liter per minuut bedraagt. Voor de longen als geheel komt de ventilatie-perfusieverhouding dan gemiddeld uit op $4,5/5 = 0,9$, met een range van 0,6 aan de longbasis tot 3,0 aan de longtoppen.

Achtergrond hiervan is de door de zwaartekracht beïnvloede, enigszins ongelijkmatige verdeling van ventilatie en perfusie over de longen, waarbij de lager gelegen longdelen beter geventileerd en doorbloed worden dan de hoger gelegen delen. Wanneer zich pathologie voordoet waarbij de ventilatie en/of perfusie ongelijkmatiger worden, zal de range van de ventilatie-per-



Figuur 16.15 Schematische weergave van de extremen van de stoornissen in de ventilatie-perfusieverhoudingen (v/p). Ook is schematisch een diffusiestoornis aangegeven.

fusieverhouding verbreden van bijvoorbeeld 0,1 tot 100. Dit heeft consequenties voor de doderuimteventilatie en de arteriële zuurstofspanning van het bloed (zie verder).

Voor een goed begrip van de ventilatie-perfusieverhoudingen is het van belang de extremen te definiëren (figuur 16.15).

1 Doderuimteventilatie (V/Q -verhouding is ∞). Onder dode ruimte wordt verstaan het deel van de longen en de luchtwegen dat wel geventileerd maar niet doorbloed wordt. Hierbij kan onderscheid worden gemaakt tussen de anatomische dode ruimte (de geleidende luchtwegen van mond en neus-keelholte tot en met de bronchioli terminales) en de alveolaire dode ruimte (alveoli die wel geventileerd maar niet doorbloed worden), die samen de fysiologische dode ruimte vormen.

Bij gezonde personen bedraagt de fysiologische doderuimteventilatie in rust circa 30%. Tijdens inspanning treedt een duidelijke daling op, tot circa 15%. Dit is het gevolg van de gelijkmatiger verdeling van de doorbloeding, het opengaan van in rust niet of nauwelijks doorbloede vaatgebieden (recruitment) en het wijder worden van capillairen (distension). Samen met een toename van de ventilatie ontstaan door genoemde mechanismen recruitment en distension, een verbetering van de ventilatie-perfusieverhoudingen. In het longfunctielaboratorium kan de fysiologische doderuimteventilatie gemakkelijk worden bepaald aan de hand van de arteriële koolzuurgasspanning en de gemiddelde koolzuurgasspanning in de uitademingslucht, meestal tijdens ergometrisch onderzoek. Bij pathologie kan de fysiologische doderuimteventilatie verhoogd zijn, soms wel tot 60%.

2 Shunt (V/Q -verhouding is 0). Een deel van de alveoli wordt wel geperfundeed maar niet geventileerd: dit fenomeen wordt shunt genoemd. Het bloed passeert dan de longen zonder zuurstof op te nemen. Men onderscheidt anatomische shunts op het niveau van de microcirculatie, en pathologische shunts. Een voorbeeld van deze laatste is de ziekte van Rendu-Osler, waarbij arterioveneuze aneurysma's kunnen worden aangetroffen.

Ook intracardiaal kunnen shunts voorkomen, bijvoorbeeld bij het ASD en het VSD. Aanvankelijk betreft het hier links-rechts-shunts, maar na verloop van tijd keren ze om, met als gevolg arteriële hypoxemie.

In leerboeken worden de doderuimteventilatie en de shunt altijd afzonderlijk besproken en derhalve als aparte stoornissen gezien. Bij veel ziektebeelden komen de afwijkingen echter gecombineerd voor.

Hoe kijkt men nu in de praktijk naar ventilatie-perfusieverhoudingen? In zo'n geval heeft men te maken met een verbreding van de range, zoals eerder is aangegeven. De gebieden met hoge ventilatie-perfusieverhoudingen, die in feite overgeventileerd worden, leiden tot een verhoging van de doderuimteventilatie, terwijl de gebieden met lage ventilatie-perfusieverhoudingen, die dus overgeperfundeed worden, aanleiding geven tot het ontstaan van arteriële hypoxemie. Door dus de combinatie van doderuimteventilatie en de al of niet optredende verandering hierin en de A-a-gradient voor zuurstof te bekijken, kan men een goed inzicht krijgen in het bestaan van een ventilatie-perfusiemismatch. De A-a-gradient voor zuurstof zal in zo'n geval tijdens inspanning gelijk blijven of verbeteren.

3 Diffusiestoornissen. Ook diffusiestoornissen kunnen arteriële hypoxemie veroorzaken, eerst alleen tijdens inspanning, later ook in rust. Bij een cardiac output van 6 liter per minuut en een capillair volume (het volume bloed dat zich in de alveolaire capillair bevindt) van 75 ml, kan worden berekend dat de passagetijd van één erythrocyt door de alveolaire capillair 0,75 seconde bedraagt, terwijl passage van zuurstofmoleculen door de alveolocapillaire membraan en binding aan hemoglobine in 0,25 seconde plaatsvindt. Afwijkingen die diffusiestoornissen veroorzaken, leiden tot een vertraging van dit proces, maar zolang de 0,75 seconde niet wordt overschreden, is de arteriële zuurstofspanning in rust nog normaal. Wanneer tijdens inspanning de passagetijd van de erythrocyt wordt verkort, manifesteert een diffusiestoornis zich als een daling van de arteriële zuur-

stofspanning. Naarmate de inspanning toeneemt zal deze daling steeds sterker zijn.

Onderzoek met 100% zuurstof. Wanneer iemand 100% zuurstof ademt, stijgt de arteriële zuurstofspanning normaal tot circa 600 mmHg. Wanneer er echter pathologische rechts-linksshunts bestaan (lang bestaand ASD, VSD of open ductus Botalli – waarbij de oorspronkelijke links-rechtsshunt door veranderingen in het longvaatbed is omgedraaid tot een rechts-linksshunt – arterioveneuze malformatie in de longen zoals bij de ziekte van Rendu-Osler kan voorkomen), ontstaat er een bijmenging van gemengd veneus bloed met bloed dat in de longen opnieuw van zuurstof is voorzien, met als gevolg arteriële hypoxemie. Zo'n shunt kan met behulp van ademen van 100% zuurstof worden aangetoond, omdat in dat geval de arteriële zuurstofspanning de 600 mmHg niet haalt. De rechts-linksshunt is groter naarmate het verschil tussen de bereikte arteriële zuurstofspanning en de theoretisch te bereiken waarde van circa 600 mmHg groter is.

Patiëntenvoorbeelden

In tabel 16.3 zijn voorbeelden gegeven van een patiënt met een reversibele obstructie, een patiënt met emfyseem en een patiënt met longfibrose.

Reversibele obstructie

Opvallend is dat de TLC overeenkomt met de referentiewaarde. De VC is wat lager, maar normaal na bronchusverwijding. Het RV is iets groter dan normaal. De FEV₁ is verlaagd, ook in verhouding tot de VC, maar is volledig reversibel; de FIV₁ is normaal. Het MAMC is als gevolg van de obstructie verlaagd.

Emfyseem

Het meest in het oog springend is de hoge TLC, de verlaagde VC en het sterk verhoogde RV. Daarnaast wijst de FEV₁ op een ernstige obstructie, die na bronchusverwijding slechts weinig reversibel blijkt te zijn. De FIV₁ is normaal. De mechanische omstandigheden geven een zeer sterk verhoogde ademarbeid en een zeer hoge totale en specifieke compliantie aan, hetgeen wijst op slappe longen. De luchtwegweerstand, die in de lichaamsplethysmograaf wordt gemeten, is sterk verhoogd. Het TGV is nog hoger dan de met helium gemeten FRC en wijst op enige 'air trapping'.

Longfibrose

Hier is sprake van restrictie: de TLC is lager dan de referentiewaarde. Ook de VC en het RV zijn kleiner dan normaal, waarbij de onderlinge verhouding van deze twee parameters ongeveer normaal is. Bij deze aandoening gaat het om een beperking van het longvolume. De uitstroomsnelheid van de lucht wordt in veel mindere mate aangetast en wordt vooral beïnvloed door de afgenomen hoeveelheid verplaatsbare lucht. De FEV₁ en FIV₁ komen dan ook maar weinig lager uit dan de referentiewaarden en dus hoger in verhouding tot de VC. De sterk verlaagde diffusie, ook na correctie voor het alveolaire volume, past ook goed in dit beeld (interstitiële afwijkingen, waardoor de alveolocapillaire membraan dikker is dan normaal).

Tabel 16.3 Typische voorbeelden van obstructieve (reversibele obstructie zoals bij astma, deels reversibele obstructie zoals bij longemfyseem) en restrictieve (longfibrose) longfunctiestoornissen.

	astma			emfyseem			longfibrose	
	normaal	gemeten	na bronchodilatatie	normaal	gemeten	na bronchodilatatie	normaal	gemeten
TLC	5,02	4,89	7,79		11,75		5,32	3,88
VC	3,66	3,00	3,60	5,71	4,80	4,90	3,62	2,68
RV	1,36	1,89		2,10	6,95		1,70	1,20
FRC	2,46	2,30		3,82	8,34		2,77	2,33
FEV ₁	2,66	1,90	2,70	4,13	0,65	0,80	2,39	2,25
FEV ₁ /VC	0,73	0,63	0,75	0,72	0,14	0,16	0,66	0,84
FIV ₁	2,94	2,40	2,70	4,56	4,00	4,40	2,90	2,55
FIV ₁ /VC	0,80	0,80	0,75	0,80	0,83	0,90	0,80	0,95
MAMC	64,0	53,0		99,4	23,0		57,0	66,0
R _{aw}				< 0,22	1,72			
TGV				3,82	9,72			
T _{LCO}							8,05	3,32
T _{LCO} /V _a							1,46	1,00

Eenheden: longvolumina liters BTPS, ademarbeid in joules per liter en diffusie in mmol per minuut per kPa.

MAMC: maximale adenminuutcapaciteit; voor overige afkortingen zie tabel 16.4.

Tabel 16.4 Gebruikte afkortingen en eenheden.

afkorting	betekenis	eenheden	omschrijving
<i>volumina</i>	men gebruikt de term volume voor op zichzelf staande delen, en de term capaciteit voor delen opgebouwd uit twee of meer volumina. Normaal worden de volumina aangegeven in liters BTPS (body temperature, pressure, saturation; dus bij lichaamstemperatuur, heersende barometerdruk en verzadigd met waterdamp).		
TLC	totale longcapaciteit	liters BTPS	de totale hoeveelheid lucht die zich tijdens een maximale inademing in de longen bevindt
VC	vitale capaciteit	liters BTPS	de totale hoeveelheid lucht die na een maximale uitademing maximaal kan worden ingeademd
RV	residuaal volume	liters BTPS	de totale hoeveelheid lucht die na een maximale uitademing nog in de longen aanwezig is
FRC	functionele residuale capaciteit	liters BTPS	ademniveau, de hoeveelheid lucht die aan het eind van een normale uitademing nog in de longen aanwezig is (FRC = RV + ERV)
V_T	tidal volume, ademvolume	liters BTPS	de tijdens een normale ademhaling verplaatste hoeveelheid lucht
ERV	expiratoir reservevolume	liters BTPS	de hoeveelheid lucht die na een normale uitademing nog kan worden uitgedemd
IRV	inspiratoir reservevolume	liters BTPS	de hoeveelheid lucht die aan het eind van een normale inademing nog maximaal kan worden ingeademd
IC	inspiratoire capaciteit	liters BTPS	de hoeveelheid lucht die na een normale uitademing maximaal kan worden ingeademd (IC = V_T + IRV)
<i>volume per tijdseenheid</i>			
FEV ₁	forced expiratory volume in 1 seconde	liters BTPS	de hoeveelheid lucht die na een maximale inademing met maximale kracht in 1 seconde kan worden uitgedemd
ESC	expiratoire secondecapaciteit	liters BTPS	= FEV ₁
FIV ₁	forced inspiratory volume in 1 seconde	liters BTPS	de hoeveelheid lucht die na een maximale uitademing met maximale kracht in 1 seconde kan worden ingeademd
<i>volume-flowcurven</i>			
aangegeven zijn de belangrijkste parameters van de expiratoire volume-flowcurven			
FVC	forced vital capacity	liters BTPS	de hoeveelheid lucht die na een maximale inademing kan worden uitgedemd; registratie van volume en flow vinden gelijktijdig plaats
PF (PEF)	peak (expiratory) flow	liters per minuut of per seconde BTPS	de maximale stroomsnelheid van de lucht die kan worden bereikt tijdens een zo krachtig mogelijke uitademing na een maximale inademing
FEF ₂₅	forced expiratory flow op 25% van de FVC	idem	de stroomsnelheid van de lucht bij maximaal krachtige uitademing nadat 25% van de geforceerde vitale capaciteit is uitgedemd
FEF ₅₀	idem op 50% van de FVC	idem	idem, na uitademing van 50% van de geforceerde vitale capaciteit
FEF ₇₅	idem op 75% van de FVC	idem	idem, na uitademing van 75% van de geforceerde vitale capaciteit
<i>diffusie</i>			
T_{lCO}	transferfactor voor de long voor koolmonoxide	ml of mmol per minuut per kPa of mmHg	de hoeveelheid koolmonoxide die de alveolocapillaire membraan per tijdseenheid per eenheid drukverschil over de membraan passeert
T_{lCO}/V_a	specifieke diffusie	idem per eenheid longvolume	idem, waarbij de transferfactor is gecorrigeerd voor het alveolaire volume (V_a), het volume van de long, deelnemend aan de gaswisseling
<i>lichaamsplethysmografie</i>			
R_{aw}	luchtweerstand	kPa of cmH ₂ O per liter per seconde	de weerstand die de luchtstroom tijdens rustig ademen ondervindt
TGV	thoracaal gasvolume	liters BTPS	FRC bepaald in de lichaamsplethysmograaf
Δ TGV	TGV – FRC	liters BTPS	het verschil tussen het thoracale gasvolume in de lichaamsplethysmograaf bepaald en de met heliumverdunding gevonden residuale capaciteit; dit is een maat voor ‘trapped air’, lucht in longdelen die niet of zeer slecht worden geventileerd

Kernpunten

- Longfunctie meet:
 - longinhoud;
 - luchtstroomsnelheden
 - gaswisseling.
- De belemmerende factoren voor het bereiken van een maximale inspanning zijn:
 - een verminderd ventilerend vermogen;
 - het niet goed op elkaar afgestemd zijn van ventilatie en perfusie (gaswisselingsstoornissen);
 - gestoord gastransport door de alveolocapillaire membraan (diffusiestoornissen);
 - pulmonale vaatstoornissen;
 - cardiocirculaire stoornissen;
 - stoornissen in de intracellulaire stofwisseling.
- Afwijkingen in de ventilatie ten opzichte van de circulatie van de longen leidt tot doderuimteventilatie of 'shunt'.

men gevoeligheid van de luchtwegen voor niet-allergische prikkels, in een dosering die bij gezonden geen luchtwegobstructieve reactie veroorzaakt (luchtweghyperreactiviteit).

Astma wordt in de meest recente internationale richtlijn voor astma (Global Initiative for Asthma, GINA) omschreven als een chronische aandoening met ontsteking van de luchtwegen waarbij vele celsoorten een rol spelen, in het bijzonder mestcellen, eosinofiele cellen, T-cellen, neutrofielen en epitheelcellen. Bij gevoelige individuen veroorzaakt deze ontsteking herhaalde periodes van piepen, kortademigheid en hoesten, in het bijzonder 's nachts en in de vroege ochtend. Deze periodes gaan meestal gepaard met een uitgebreide, maar variabele luchtwegvernauwing. Het ontstekingsproces veroorzaakt een toename van de reeds bestaande hyperreactiviteit voor verschillende prikkels. De klachten kunnen sterk in intensiteit wisselen, van licht tot vrijwel niet aanwijsbaar en van zeer ernstig tot vrijwel niet medicamenteus beïnvloedbaar. De ziekte kan zich uiten in spontane wisselingen in de ernst van de luchtwegobstructie, een verbetering door therapie met luchtwegverwijdende middelen en corticosteroiden, of een verslechtering van de obstructie door prikkels.

COPD wordt in de meest recente internationale WHO-richtlijnen (Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease, GOLD) omschreven als een ziekte die gekarakteriseerd wordt door een progressieve ontwikkeling van luchtwegobstructie die niet volledig reversibel is. De luchtwegobstructie heeft meestal een progressief karakter en wordt gewoonlijk veroorzaakt door een abnormale respons van de longen op schadelijke prikkels of gassen. De genoemde schadelijke stoffen betreffen vooral sigarettenrook. COPD wordt vaak als een gevarieerde aandoening beschreven, waarbij chronische bronchitis het ene uiteinde van het spectrum is en emfyseem het andere uiteinde (figuur 16.17).

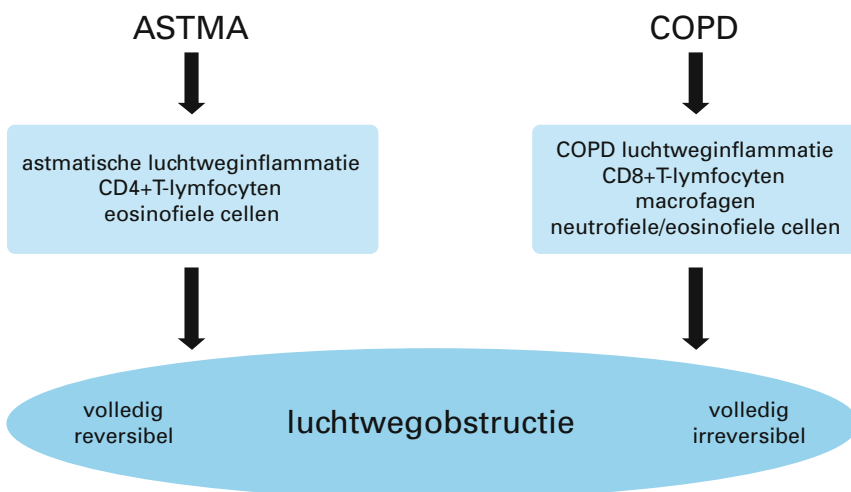
Bronchitis wordt omschreven als een chronische of telkens weerkerende verhoogde slijmproductie in de luchtwegen. 'Chronisch' wordt in epidemiologisch onderzoek gedefinieerd als dagelijks voorkomend, gedurende drie maanden van het jaar, en minstens in twee opeenvolgende jaren. De hoestklachten moeten uiteraard niet verklaard kunnen worden door andere

16.3 Astma en COPD

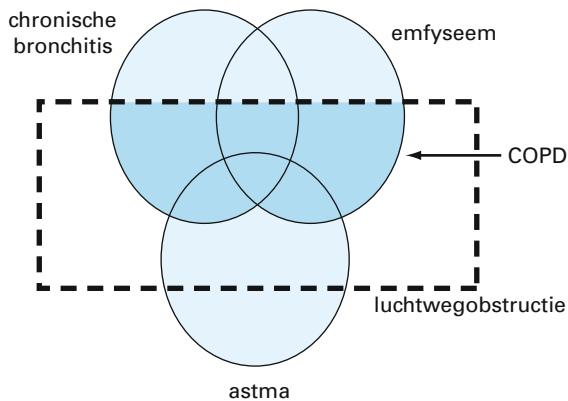
16.3.1 Pathofysiologie en kliniek

Ziektebeeld en definities

Tot de patiënten met een obstructieve longaandoening (astma en COPD) wordt iedereen gerekend met chronische of steeds weerkerende hoest, met of zonder opgeven van sputum en/of aanvalsgewijze of continue kortademigheid die niet uitsluitend kan worden toegeschreven aan andere bekende oorzaken (bijvoorbeeld longtuberculose, corpus alienum). Kenmerkend voor astma en COPD is een beperking van de maximale uitademingssnelheid (luchtwegobstructie). In dit opzicht kunnen deze ziektebeelden op elkaar lijken. Dat wil echter niet zeggen dat de onderliggende pathofysiologie van deze luchtwegobstructie dezelfde is (figuur 16.16). Daarnaast komt er zowel bij patiënten met astma als bij de meeste COPD-patiënten een toegenomen



Figuur 16.16 Overeenkomst en verschil tussen astma en COPD.



Figuur 16.17 Overlap tussen astma en COPD.

ziekten, zoals tuberculose of cystische fibrose. De definitie beperkt zich tot een verschijnsel en zegt niets over de pathofysiologie die tot het verschijnsel geleid heeft.

De definitie van *emfyseem* beperkt zich tot een anatomische afwijking die gekarakteriseerd wordt door een abnormale permanente luchthoudendheid distaal van de terminale bronchioli, in combinatie met destructie van het parenchym en zonder duidelijke fibrose. Emfyseem is een veelal langzaam progressieve ziekte. Klinisch veroorzaakt emfyseem een langzaam progressieve afname van de inspanningstolerantie. Emfyseem komt dan ook voornamelijk voor bij ouderen, die in vrijwel alle gevallen roken of gerookt hebben.

Verschillen en overeenkomsten tussen astma en COPD

In de afgelopen dertig jaar heeft het denken over astma en COPD gependeld tussen het concept dat astma en COPD eenzelfde ziektebeeld zijn met luchtwegobstructie (chronische aspecifieke respiratoire aandoening, CARA) en het concept dat het twee verschillende ziektebeelden betreft. Het gemeenschappelijke kernmerk van deze aandoeningen is dat er een luchtwegobstructie bestaat. Deze is vaak volledig reversibel bij astma, en doorgaans irreversibel bij COPD. Er bestaat dus overlap tussen de ziektebeelden. De afgelopen tien jaar is het duidelijk geworden dat het onderliggende mechanisme bij beide aandoeningen een inflammatoir proces is. Het soort inflammatie en de consequenties van de inflammatie zijn echter verschillend.

Epidemiologie

Het aantal personen met astma werd in Nederland in 1994 geschat op 172.500 (82.200 mannen en 90.300 vrouwen); 290.000 mensen lijden aan chronische bronchitis en emfyseem (COPD) (184.000 mannen en 106.000 vrouwen). Het aantal nieuwe patiënten met astma werd in 1994 geschat op 60.000 personen; het aantal nieuwe patiënten met COPD op bijna 35.000. In 1994 stierven 54 personen aan astma en 5.643 (3.818 mannen en 1.825 vrouwen) aan COPD. Het aantal Nederlanders met luchtwegklachten die doen denken aan astma of COPD past in het internationale beeld: in Noord-, Midden- en Zuid-Europa is het aantal vrij laag en op de Britse eilanden en in Australië en de VS hoog.

16.3.2 Astma



Intermezzo 16.1

Astma in de historie

Astma bestaat waarschijnlijk al net zolang als de mensheid. Reeds in 1550 vóór Christus werd de behandeling van astma beschreven, die bestond uit toediening van kruiden en klysma's en toepassing van excreta van dieren. De Chinezen behandelden rond 1000 vóór Christus benauwdheid al met inhalaties van extracten van de plant *Ephedra sinica*, waarvan we nu weten dat deze het adrenerge middel efedrine bevat.

Het staat al lang vast dat er een genetische component voor het optreden van astma bestaat. Kinderen van ouders met astma hebben een twee- tot driemaal zo grote kans zelf ook astma te krijgen. Uit onderzoek blijkt dat de prevalentie van astma bij personen die geen allergische ouders hadden 8% was. Was één ouder allergisch, dan was de prevalentie 15,8% en wanneer beide ouders allergisch waren was dit 28,6%. In recente onderzoeken is een aantal genen aangetoond die betrokken zijn bij astma. Dit heeft echter nog niet tot nieuwe therapie of preventie geleid.

De prevalentie van astmaklachten is momenteel ongeveer 5 tot 10% van de bevolking. Wereldwijd is de prevalentie van astma het afgelopen decennium verdubbeld. De kans dat een arts met een astmapatiënt in aanraking komt neemt dus toe. Een sluitende verklaring voor de toename is niet gevonden, maar die is waarschijnlijk mede toe te schrijven aan de afwezigheid van infecties in de vroege jeugd (hygiënehypothese).

Het staat vast dat roken een grote risicofactor is voor het ontwikkelen van astma. Het mechanisme hiervan is nog onduidelijk, maar het is mogelijk dat expositie aan tabaksrook predisponeert voor het sneller ontstaan van luchtweginfecties en de ontwikkeling van allergie stimuleert. Vooral het roken van de moeder tijdens de zwangerschap en expositie aan tabaksrook in de eerste maanden van het leven vormen een groot risico voor het optreden van astma. Een epidemiologisch onderzoek liet zien dat wanneer ouders meer dan tien sigaretten per dag roken, het risico dat hun kinderen vóór de leeftijd van 12 jaar astma ontwikkelen 2,5 maal toenam.

Patiënten met astma worden gekenmerkt door aanvalsgewijze of meer aanhoudende kortademigheid of piepen op de borst. Bij astma op de kinderleeftijd staat meestal het hoesten op de voorgrond en bij jongvolwassenen en volwassenen de aanvallen van benauwdheid, al of niet met piepen. Op oudere leeftijd blijkt hoesten nogal eens als enige klacht te worden geuit. Het is bekend dat bij een deel van de astmapatiënten de longfunctie achteruit kan gaan met het ouder worden. Ook kan er in dat geval een irreversibele luchtwegobstructie ontstaan. Op dat moment is het soms moeilijk astma te onderscheiden van chronisch obstructief longlijden (COPD). In de meeste gevallen zal de diagnose astma echter wel op eenvoudige manier worden gesteld.

Astma heeft een wisselend beloop waarbij periodes met piepen op de borst en kortademigheidklachten worden opgevolgd door klachtenvrije intervallen. De ernst van de aandoening kan sterk wisselen: van vrijwel geen symptomen en verschijnselen tot ernstige astma-aanvallen die zonder ingrijpen tot een respiratoire insufficiëntie kunnen leiden.

Veel kinderen met astma hebben verschijnselen van een atopische dermatitis. Ongeveer een derde van de kinderen groeit over de klachten heen. Op de kinderleeftijd komt astma vaker voor bij jongens, terwijl op volwassen leeftijd de prevalentie bij vrouwen hoger is. Zeer ernstig astma, dat vrijwel niet te behandelen is, komt tevens vaker bij vrouwen dan bij mannen voor. Een oorzaak hiervoor is niet bekend.

Pathofysiologie

Het is al jaren bekend dat in de longen van patiënten die overlijden aan astma een uitgebreid inflammatoir proces in de luchtwegwand bestaat. Astma is dan ook het gevolg van een chronische inflammatie van de lagere luchtwegen. Door de aanwezigheid van voornamelijk allergische ontstekingsprocessen, die een influx van cellen vanuit de bloedbaan veroorzaken met plaatselijk oedeemvorming en slijmproductie in de kleinere luchtwegen, raakt het lumen van de luchtwegen vernauwd en neemt de luchtweerstand toe. Bij het ontstekingsproces, dat complex van aard is, zijn geactiveerde cellen, cytokinen, vasoactieve mediators, leukotriënen en neurogeen actieve stoffen betrokken. Verschillende weefselcomponenten, zoals het gladde spierweefsel, zenuwen in de luchtwegwand, bronchiale vaten, bindweefsel en mucosaal oedeem, alsmede de afnemende de epitheliale cellaag en slijm in het luchtweglumen dragen bij aan de potentieel levensbedreigende luchtwegvernauwing die met name bij astma kan optreden. Door de chronische ontsteking verandert de opbouw van de bronchiale wand; dit proces wordt remodelling genoemd en veroorzaakt irreversibele veranderingen waardoor de longfunctie met behulp van medicamenten niet tot voor lengte, leeftijd en geslacht voorspelde waarden zijn terug te brengen.

De bronchiale gladde spieren kunnen bij astmapatiënten contracteren als gevolg van expositie aan geïnhalede niet-allergische prikkels, in een sterkte die bij gezonden geen aanleiding geeft

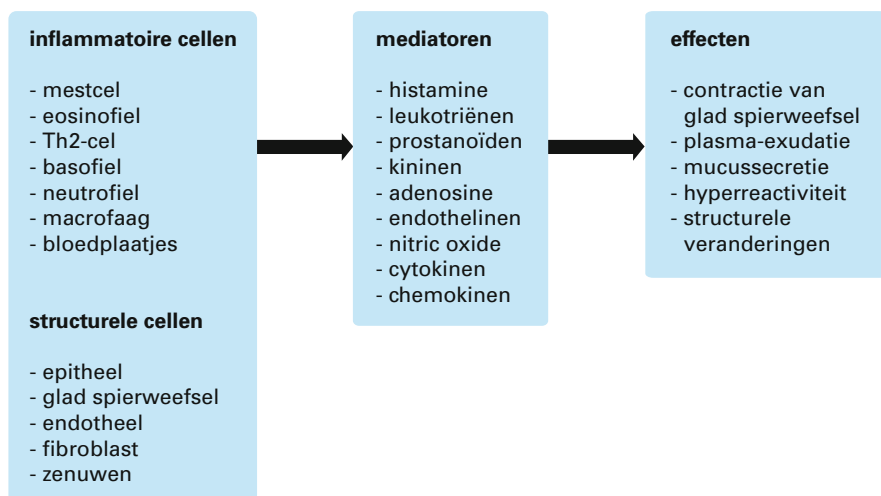
tot een reactie. Dit fenomeen van versterkt reageren noemt men bronchiale hyperreactiviteit en kan worden aangetoond door expositie aan fysische (koude lucht, mist, sigarettenrook), fysiologische (inspanning), chemische (SO₂, ozon) en farmacologisch prikkels (histamine, metacholine, adenosinemonofosfaat).

Pathogenese

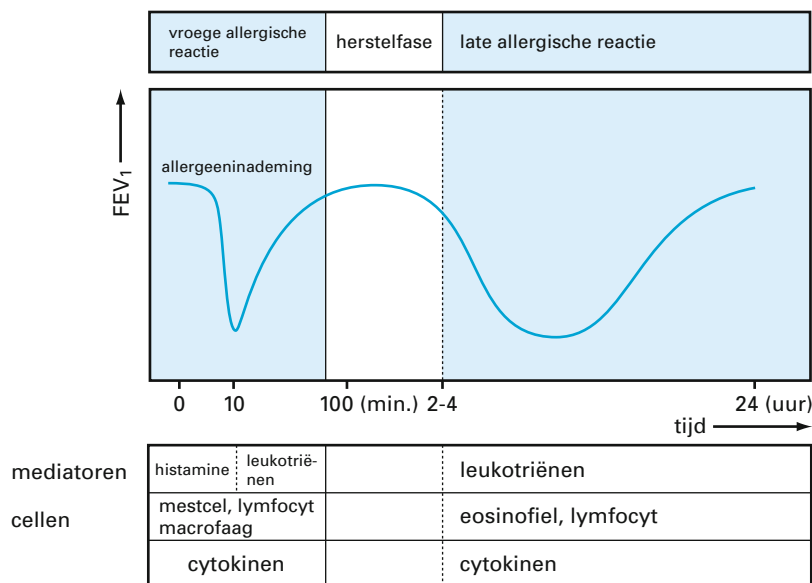
Bij meer dan 90% van de astmapatiënten speelt allergie een belangrijke rol. Allergie wordt gedefinieerd als een immunologische reactie op soortvreemd, in principe niet-infectieus materiaal. De specifieke IgE-antistoffen zijn gericht tegen geïnhaled organisch materiaal dat afkomstig is van huisstofmijt, katten, honden of boompollen. De IgE-moleculen bevinden zich op mestcellen, eosinofiele cellen, epitheelcellen en macrofagen. Als twee allergeenspecifieke IgE-moleculen het allergeen binden, ontstaat een snelle influx van calciumionen, met als gevolg dat mediators uit intracellulaire granula worden vrijgemaakt, waaronder histamine, heparine en tryptase. Daarnaast worden in de celmembraan van mestcellen lipide metaboliëten geproduceerd, zoals prostaglandine en leukotriënen. De mediators die worden vrijgemaakt uit de granula en die worden gesynthetiseerd in de celmembraan na een allergeen-IgE-reactie, leiden tot vasodilatatie, contractie van bronchiaal glad spierweefsel, verhoging van de permeabiliteit van de vaatwand en stimulatie van de mucusproductie (figuur 16.18).

Door de productie van interleukinen worden verschillende ontstekingscellen geactiveerd en vanuit de bloedbaan aangetrokken naar de luchtwegen. Een kenmerkend verschijnsel in de bloedbaan is het optreden van eosinofilie, hetgeen tevens gepaard gaat met een eosinofiele influx in de luchtwegwand.

Het effect van allergeenexpositie op de luchtwegen is goed bestudeerd door allergeen te laten inhaleren onder laboratoriumomstandigheden. Uit deze onderzoeken is naar voren gekomen dat het vrijmaken van mediators ná allergeenexpositie binnen enkele minuten leidt tot een contractie van bronchiale gladde spieren, waardoor luchtwegobstructie ontstaat. Dit fenomeen wordt de vroege luchtwegobstructieve reactie genoemd (figuur 16.19); deze reactie reageert al goed op het eenmalig inhaleren van een bèta-agonist en tevens op herhaald inhaleren van inhalatiesteroiden gedurende een langere periode.



Figuur 16.18 Betrokken cellen, mediators en effecten bij bronchusobstructie bij astma.



Figuur 16.19 Vroege en late allergische reacties.
FEV₁: geforceerd expiratoir secondevolume.

De influx van ontstekingscellen vanuit de bloedbaan naar de luchtwegen en het ontstaan van oedeem kost enkele uren en leidt na allergie-expositie tot de late luchtwegobstructieve reactie. Een dergelijke reactie reageert goed op toediening van corticosteroiden en matig op toediening van luchtwegverwijders. Dit geeft meteen aan waarom anti-inflammatoire therapie eerste keus is bij de behandeling van astma.

Een deel van de allergenen kan de submucosa bereiken waar ze worden gepresenteerd aan dendritische cellen (gespecialiseerde, op macrofagen lijkende cellen in het luchtwegepitheel). Deze dendritische cellen kunnen de allergenen omvormen tot kleine peptiden en deze aan T-cellen presenteren in lokale lymfeklieren. Daarbij worden Th2-lymfocyten geactiveerd tot allergie-specifieke T-cellen die interleukinen gaan produceren. Als gevolg hiervan komt een meer chronisch ontstekingsproces op gang waarbij vooral de eosinofiele cel betrokken is. Deze cel kan stoffen vrijmaken die een sterk beschadigend effect hebben op de epitheellaag, waardoor lokaal epitheel van de onderliggende basale membraan loslaat. Daardoor kunnen de in het epitheel liggende irritantreceptoren gemakkelijk worden geprikkeld, waardoor neuropeptiden worden vrijgemaakt en een verhoogde activiteit van de nervus vagus ontstaat, met als gevolg een luchtwegobstructie. Tevens kunnen allergenen makkelijker penetreren in de luchtwegwand als het epitheel heeft losgelaten, waarbij deze epitheliale cellen ook geen relaxerende factor meer produceren, wat op zichzelf weer leidt tot een uitgebreidere luchtwegobstructie. Ten slotte maken epitheelcellen ook endopeptidasen aan die normaliter de inflammatoire mediators degraderen. Na loslaten van het epitheel kan dit proces niet meer plaatsvinden. Dit alles maakt het belang van de epitheelcellen duidelijk en de rol die ze spelen bij de allergische reactie bij astmapatiënten.

Naast allergie-expositie kunnen ook virale infecties leiden tot een toename van de luchtwegobstructie bij astmapatiënten. Deze toename van de obstructie ontstaat enkele dagen na het begin van de klinische verschijnselen van de infectie. De onderliggende oorzaken van het klinisch goed herkenbare fenomeen

dat virale infecties een ‘trigger’ kunnen zijn voor exacerbaties van astma, zijn echter nog maar ten dele opgehelderd.

Bij patiënten met astma is het fysiologische diurnale ritme van de longfunctie versterkt. Een aantal oorzaken die daaraan bijdragen zijn hiervoor genoemd: verhoogde wisseling in cortisol- en adrenalinospiegels, versterkte cholinerge activiteit gedurende de nacht, maar in het bijzonder een toename van de ontstekingsactiviteit gedurende de dag en nacht, waardoor de luchtwegverwijderende regulatiemechanismen vooral in de nacht tekortschieten. Dit verklaart waarom een astmapatiënt 's nachts kortademig is.

Klachten

Patiënten met astma klagen over aanvalsgewijze of meer aanhoudende kortademigheid of piepen op de borst. De kortademigheid is het meest uitgesproken in de nachten en in de vroege morgen. Deze klachten verergeren ook door expositie aan exogene prikkels zoals kou, roken en mist, en na inspanning. Kernmerkend voor astma is dat de kortademigheid meestal niet tijdens inspanning ontstaat, maar kort na de inspanning. Ná inhalatie van een allergeen, bijvoorbeeld huisstofmijt of kattenhaar, ontstaan onmiddellijk klachten, die na een uur verdwijnen. Na ongeveer zes uur kunnen opnieuw klachten ontstaan, die uren kunnen aanhouden. Astma bij kinderen onderscheidt zich van astma bij ouderen vooral wat betreft het klinische beeld. Bij jonge kinderen staan bronchitisverschijnselen op de voorgrond. Zij zitten vol en hoesten, maar kortademigheid en piepen op de borst komen ook veelvuldig voor. Vanaf de kleuterleeftijd treden de astma-aanvallen meer op de voorgrond. Op oudere leeftijd blijkt hoesten nogal eens als klacht te worden geuit. Vaak neemt de hevigheid van de astma-aanvallen af met de leeftijd. Bij een subgroep, in het bijzonder postmenopauzale vrouwen zonder allergie, kan echter een moeilijk behandelbaar astma bestaan.

Symptomen

Bij auscultatie is vooral bij (geforceerde) uitademing een piepende ademhaling te horen. Als de luchtwegobstructie toe-

neemt, is ook de inademing belemmerd en ook dan is piepen hoorbaar. Een piepende uitademing weerspiegelt turbulentie van de luchtstroom in de luchtwegen. De ernst van het piepen reflecteert echter maar matig de ernst van de luchtwegobstructie. Het ontbreken van piepen betekent dan ook niet dat er geen luchtwegobstructie bestaat. Bij zeer ernstige aanvallen hoort men vrijwel geen ademruis meer door de lage luchtstroomsnelheid als gevolg van de luchtwegobstructie. Het spreekt voor zichzelf dat dan van een levensbedreigende situatie sprake is. De onmogelijkheid om te gaan liggen, het feit dat men slechts zeer korte zinnen of staccato kan spreken, het gebruik van hulpademhalingspijpen, tachypnoe, tachycardie en pulsus paradoxus zijn tekenen van een ernstige luchtwegobstructie.

Buiten een aanval vindt men bij een astmapatiënt vrijwel geen verschijnselen. In het verleden werd bij kinderen wel een intrekking ter hoogte van het middenrif gezien als gevolg van onderbehandeling.

Een patiënt met astma heeft door een allergische sensibilisatie vaak ook afwijkingen aan ogen, neus en huid (ongeveer 70% van de astmapatiënten). De ogen zijn vaak rood en tranen en de patiënt heeft het gevoel dat er zand in zit. De neus is dikwijls verstopt en daarbij komen een waterige afscheiding en niesbuien voor. Bij een ernstige expositie aan een allergeen heeft de patiënt met allergie vaak jeuk boven het zachte gehemelte. Op de kinderleeftijd vertoont de huid vaak verschijnselen van een atopisch dermatitis.

Diagnostiek

De diagnostiek van astma richt zich op de onderliggende factoren die leiden tot symptomen en verschijnselen van de aandoening. De ernst van de aandoening wordt eveneens vastgelegd.

De klachten van astmapatiënten kunnen variëren van licht tot ernstig, afhankelijk van de mate van luchtwegobstructie en hyperreactiviteit. Vooral een sterke wisseling van de luchtwegobstructie geeft aanleiding tot veel klachten. De waarde van de anamnese voor het vaststellen van de ernst van de afwijkingen is echter beperkt. Een anamnese geeft meestal alleen weer in hoeverre de klacht hinderlijk is voor de patiënt en niet hoe ernstig de klacht medisch gezien is. Wel kan een goede anamnese helpen bij het vaststellen voor welk allergeen een patiënt vooral gevoelig is. Vaak zijn de actuele klinische kenmerken onbetrouwbaar voor het inschatten van de ernst. Kortademigheid die de hele nacht heeft bestaan, kan tijdens het ochtendspreekuur weer verdwenen zijn. Op jonge leeftijd lokken virale luchtweginfecties vooral de ziekteverschijnselen uit die dan kunnen lijken op astma, of ook inderdaad astma reflecteren. De prognose van de piepende en hoestende peuter is anders dan die van het schoolkind dat piept en hoest en bij wie objectief astma kan worden vastgesteld. Twee derde van de kinderen die op de peuterleeftijd last hebben van klachten van piepen, hoesten en/of kortademigheid, geneest volledig vóór het tiende levensjaar.

Allergie

Het vaststellen van een allergie berust allereerst op een goede anamnese, waarbij zowel op pulmonale als op extrapulmonale klachten moet worden gelet. Aanvullend onderzoek berust op

huidtests met inhalatieallergenen waarbij een geringe hoeveelheid allergeen in de huid wordt gebracht en de reactie, die bestaat uit roodheid en infiltratie van de huid, wordt vastgelegd. Bij de diagnostiek naar een mogelijke allergie kan in plaats van de huidtest ook de serumspiegel worden bepaald van specifiek IgE tegen dezelfde allergenen. In de huisartspraktijk wordt frequent gebruikgemaakt van de Phadiatop-bepaling, waarbij bekeken wordt of een patiënt specifiek IgE heeft tegen een aantal veelvoorkomende allergenen. Als deze bepaling positief is, kan door het uitvoeren van aanvullende bepalingen worden vastgesteld tegen welk allergeen specifiek IgE wordt gemaakt.

Vanaf de kleuterleeftijd beginnen inhalatieallergenen, en vooral het huisstofmijtenallergeen, een grote rol te spelen. Allergie kan evenwel ook bij jongere kinderen reeds manifest aanwezig zijn. Hoewel allergieonderzoek op elke leeftijd kan worden uitgevoerd, zijn de uitkomsten tot in het derde levensjaar vaak onterecht of fout-negatief. Een dergelijke negatieve uitslag bij het jonge kind heeft geen prognostische waarde.

Bij de diagnostiek naar een allergie bij astma heeft het uitvoeren van een inhalatieprovocatie met een verdacht allergeen vrijwel geen plaats.

Longfunctie

Bij astma wordt de ernst van de luchtwegobstructie bepaald door het meten van de luchtstroom tijdens maximale uitademing. Vooral de variabiliteit in luchtwegdiameter is een diagnostisch criterium voor astma. Spontaan optredende en voorbijgaande periodes van objectiveerbare luchtwegvernaauwing gaan gepaard met symptomen van kortademigheid. Een luchtwegvernaauwing kan op de volgende manieren worden vastgesteld.

- Piekstroommeting in de thuissituatie. Met een eenvoudig, draagbaar apparaat kan de maximale luchtstroom die bij een geforceerde uitademing (PEF) kan worden gegenereerd, worden gemeten. Om de wisseling van de luchtwegobstructie weer te geven, wordt de ochtend- en avond-PEF gebruikt. Momenteel wordt aanbevolen de (hoogste waarde-laagste waarde)/(hoogste waarde) of de laagste ochtendwaarde uitgedrukt als percentage van de persoonlijke beste PEF-waarde. Met behulp van de piekstroommeter kan het diurnale ritme in de luchtwegobstructie worden vastgelegd. Een variatie van 15% of meer pleit voor de diagnose astma. Ook een toename in de PEF van 15% of meer ná inhalatie van een bètamimeticum wijst op astma. Bij kinderen geldt een daling van 15% of meer 6 minuten na een inspanningstest ook als diagnostisch criterium voor astma (GINA Guidelines: www.ginasthma.com). De PEF-meter kan soms ook worden gebruikt voor het meten van de effecten van onderhoudsmedicatie of voor het vaststellen dat expositie aan prikkelende stoffen op het werk een rol speelt bij de ernst van het astma. Ten slotte wordt de piekstroommeter gebruikt als er vrijwel geen klachten zijn, terwijl men de sterke indruk heeft dat de patiënt de wisselingen in luchtwegobstructie niet percipieert.
- Bepaling van de reversibiliteit van de luchtwegobstructie, door verbetering van het volume lucht dat geforceerd in één seconde wordt uitgedemd (FEV₁) of van de PEF, nadat een kortwerkend bèta-2-mimeticum geïnhaald is. Deze respons

wordt meestal uitgedrukt als de waarde na inhalatie, minus de waarde voor inhalatie, gedeeld door de voorspelde waarde. Een respons in FEV_1 van $> 9\%$ en > 200 ml, of een PEF van $> 15\%$ (of bij volwassenen > 60 l/min.) wordt algemeen beschouwd als indicatief (maar zeker niet specifiek) voor het hebben van astma.

- Bepaling van de bronchiale hyperreactiviteit door middel van het laten inhaleren van luchtwegvernauwende stoffen. Dergelijke provocaties worden uitgevoerd door de persoon opklimende doseringen van de luchtwegvernauwende stof te laten inhaleren, terwijl na elke inhalatie een longfunctiemaat wordt gemeten. Op deze manier wordt een dosis-effectrelatie verkregen.

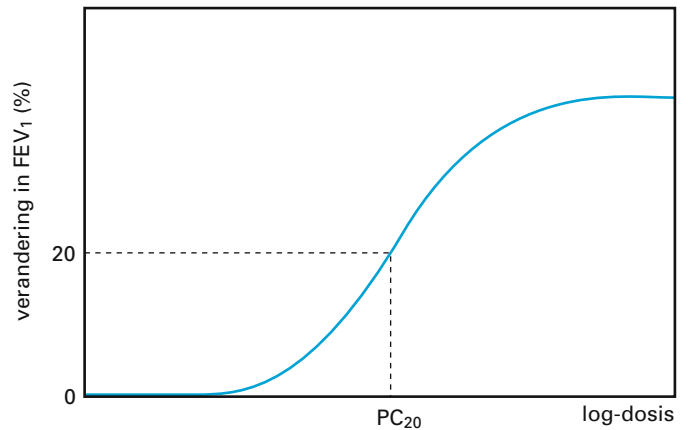
Luchtweghyperreactiviteit

Bij alle patiënten met astma kan een verhoogde gevoeligheid voor prikkels worden aangetoond. Een verhoogde luchtweghyperreactiviteit wordt doorgaans gedefinieerd als een toegenomen gevoeligheid van de luchtwegen voor niet-allergische prikkels van fysische (koude lucht, mist), fysiologische (inspanning), chemische (SO_2) en farmacologische (histamine, metacholine, adenosinemonofosfaat) aard. Naast deze verhoogde gevoeligheid bestaat vaak ook een versterkte reactie op een ingeademde prikkel, met als gevolg een sterke daling van de longfunctie. Het verschijnsel uit zich klinisch in het optreden van kortademigheid, vooral na expositie aan mist, koude lucht of sigarettenrook.

Een verhoogde luchtwegreactiviteit kan bij vrijwel alle patiënten met een obstructieve longaandoening worden aangetoond. Ook inspanningsastma kan men beschouwen als een uiting van verhoogde luchtwegreactiviteit. Bij inspanningsastma ontstaat ongeveer tien minuten na een maximale inspanning kortademigheid met piepen op de borst.

In het laboratorium kan luchtwegreactiviteit worden vastgesteld door een inhalatieprovocatietest met een potentieel luchtwegvernauwende stof (figuur 16.20). Hierdoor kan een verhoogde luchtwegreactiviteit worden geobjectiveerd en gekwantificeerd. De bepaling van de luchtwegreactiviteit gaat als volgt: men vernevelt een oplossing van een luchtwegvernauwende stof met een geijkte vernevelaar. Achtereenvolgens worden tijdens rustademhaling enkele, in concentratie toenemende oplossingen van bijvoorbeeld histamine of metacholine ingeademd. De expositietijd per concentratiestap is in de meeste gevallen twee minuten. Het effect van de inhalatie wordt kort na de inademing bepaald door het meten van de eensecondewaarde (FEV_1). De gemeten waarde wordt vergeleken met de waarde die vlak voor de inhalatieprovocatietest werd gemeten. De mate van luchtwegreactiviteit wordt uitgedrukt als de berekende concentratie van de aangeboden prikkel die 20% daling van de FEV_1 te zien geeft. De waarde, uitgedrukt als PC_{20} , is een interpolatie van de log-dosisresponscurve.

Veel longartsen, allergologen en kinderartsen bepalen de mate van luchtwegreactiviteit met behulp van de inhalatieprovocatietest. In de meeste gevallen wordt gebruikgemaakt van histamine of metacholine. Deze stoffen veroorzaken een luchtwegobstructie door het directe effect via een specifieke receptor van de stof



Figuur 16.20 Inhalatieprovocatie met histamine of metacholine. PC_{20} -concentratie van een prikkel waarbij de FEV_1 20% daalt. FEV_1 : geforceerd expiratoir secondevolume.

op de bronchiale gladde spier. De luchtwegreactie is dan afhankelijk van de gevoeligheid van de spier voor de prikkel. De waarde van de histamine- of metacholine- PC_{20} is daarnaast afhankelijk van lokale en geometrische factoren in de luchtwegen. Zo is de hoogte van de histamine- of metacholine- PC_{20} geassocieerd met de initiële luchtwegobstructie, hetgeen betekent dat bij een lagere FEV_1 een lagere PC_{20} kan worden verwacht.

Behalve histamine en metacholine worden, vooral bij wetenschappelijk onderzoek, ook andere prikkels gebruikt om de mate van luchtweghyperreactiviteit vast te stellen. Voorbeelden hiervan zijn adenosinemonofosfaat, gedestilleerd water, hypoen hypertoon zout, koude lucht en inspanning. Al deze prikkels hebben een luchtwegobstructie tot gevolg via een indirecte weg. De mate van gevoeligheid van de luchtwegen voor niet-allergische prikkels is van een aantal factoren afhankelijk. De ernst van de hyperreactiviteit neemt toe na expositie aan allergenen en neemt af als men in een allergeenarme omgeving verblijft (bijvoorbeeld het hooggebergte). Zo is bekend dat beschadiging van het epitheel leidt tot een grotere gevoeligheid voor farmacologische prikkels. Ook bij ontstekingsprocessen in de luchtwegen neemt de luchtwegreactiviteit toe. Zo is er bijvoorbeeld een associatie tussen het aantal eosinofiele cellen en de mate van luchtwegreactiviteit voor adenosinemonofosfaat. Ontstekingsreacties hebben ook een effect op neurale systemen; er zijn aanwijzingen dat de mate van luchtwegreactiviteit wordt beïnvloed door veranderingen in deze systemen.

Naast een verhoogde gevoeligheid voor prikkels hebben vooral astmapatiënten een versterkte respons op deze prikkels. Dit betekent dat astmapatiënten niet alleen zeer gevoelig zijn voor een prikkel, maar dat de luchtwegobstructie die kan worden geïnduceerd ook veel sterker is dan bij gezonde personen. De verhoogde respons op een prikkel bij astmapatiënten is waarschijnlijk het gevolg van de grotere hoeveelheid glad spierweefsel in vergelijking met gezonde personen. Daardoor wordt een grotere contractiekracht opgebracht bij een vergelijkbare prikkel. Ook mechanische factoren zijn mogelijk van belang. Bij een reeds bestaand ontstekingsproces met oedeemvorming en celinfiltratie kan een relatief kleine vernauwing van de luchtweg

gen door spiercontractie reeds een grote verandering in de weerstand tot gevolg hebben. Het gezwollen slijmvlies vouwt zich naar binnen, waardoor het effect van de spiercontractie op de luchtwegobstructie wordt versterkt. De laatste tijd wordt ook de verminderde steunfunctie van het longparenchym rond de luchtwegen als factor gezien voor een verhoogde luchtwegreactiviteit. Daarbij ondervindt de contractie van de bronchiale gladde spier minder weerstand, waardoor de respons op een prikkel groter wordt.

Luchtweghyperreactiviteit en kliniek

De bronchiale gevoeligheid voor een inhalatieallergeen is groter naarmate een patiënt meer allergisch en meer hyperreactief is. Bovendien neemt zowel na een vroege als na een late obstructieve reactie de ernst van de luchtwegreactiviteit toe. In het algemeen geldt: hoe ernstiger de 'late reactie', hoe groter de toename van de luchtwegreactiviteit en hoe langer de duur van deze toename. Zo kan een vicieuze cirkel ontstaan waarbij de luchtwegobstructie steeds ernstiger wordt. Door het meten van de luchtwegreactiviteit kan de ernst van de ziekte worden geobjectiveerd en vastgesteld. De afgelopen jaren zijn inhalatieprovocatie-tests met histamine of metacholine veel gebruikt om therapie-effecten te bepalen, vooral van inhalatiecorticosteroiden.

Door een aantal onderzoekers is vastgesteld dat de mate van luchtweghyperreactiviteit een voorspellende waarde heeft voor de prognose van een obstructieve longziekte. Zo is bij kinderen aangetoond dat een sterke hyperreactiviteit geassocieerd is met ernstiger astmatische klachten op de volwassen leeftijd.

Het meten van de luchtweghyperreactiviteit is vooral van belang om de diagnose astma te versterken en in tweede instantie om de ernst van het astma op dat moment vast te stellen. De meting kan een indruk geven van de ernst van de ontstekingsprocessen in de luchtwegen.

Röntgenonderzoek

Het röntgenologisch onderzoek van de thorax levert geen essentiële bijdrage aan de diagnose astma, noch aan de karakterise-

ring van het ziektebeeld. Op oudere leeftijd moet men bij persistente hoestklachten altijd bedacht zijn op een bronchuscarcinoom, tuberculose of sarcoïdose. In dat geval kan het nuttig zijn toch een röntgenfoto van de thorax in het diagnostisch proces op te nemen.

Complicaties

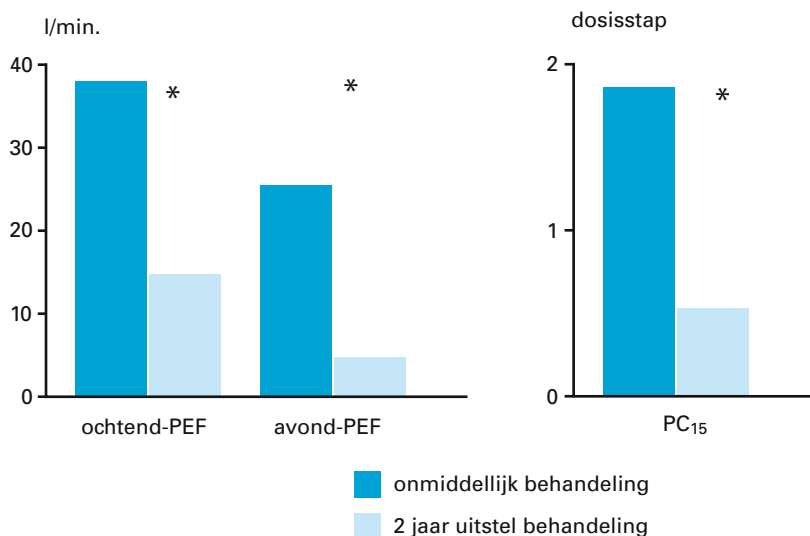
Bij astmapatiënten kunnen zich verscheidene complicaties voordoen.

Groei. Als gevolg van de ziekte en door behandeling met orale corticosteroiden kunnen kinderen met astma een groeiachterstand oplopen. Inhalatiecorticosteroiden in lage doseringen ($\leq 200 \mu\text{g}$ per dag) hebben geen of weinig effect op de groei.

Thoraxveranderingen. In het verleden werden als gevolg van astma op de kinderleeftijd wel veranderingen gezien van de thorax, maar bij de huidige goede behandelingsvormen komt deze complicatie niet meer voor.

Pneumothorax. Een pneumothorax komt bij astmapatiënten vaker voor dan bij gezonde personen.

Irreversibele luchtwegobstructie. Een beperkt deel van de astmapatiënten zal op oudere leeftijd een irreversibele luchtwegobstructie ontwikkelen. Hierbij lijkt het onthouden van anti-inflammatoire therapie een rol te spelen. Uit onderzoek bij patiënten met astma die nog niet waren behandeld met inhalatiecorticosteroiden is gebleken dat bij degenen die twee jaar lang deze middelen niet kregen, de respons op inhalatiecorticosteroiden wat betreft de verbetering van longfunctie en hyperreactiviteit significant kleiner was (figuur 16.21). Ook rookgewoonten van de patiënt spelen een rol. Er zijn meerdere aanwijzingen dat patiënten die roken een minder gunstig effect van het gebruik van inhalatiesteroiden ondervinden. Welke factoren, naast roken, de ontwikkeling van een irreversibele luchtwegobstructie beïnvloeden is niet duidelijk. Een irreversibele luchtwegobstructie bij astmapatiënten houdt niet impliciet in dat zij COPD hebben; het kan ook een gevolg zijn van remodelering van de luchtwegwand bij astma.



Figuur 16.21 Effecten van uitstel van behandeling met inhalatiecorticosteroiden.

Therapie

Algemene aspecten

De behandeling van astma moet worden afgestemd op de ernst van de klachten, het opheffen van de luchtwegobstructie, het verminderen van de luchtwegreactiviteit en het voorkómen van afwijkingen op langere termijn. De behandeling moet bij voorkeur gericht zijn op onderliggende pathofysiologische mechanismen die verantwoordelijk zijn voor de ziekte, waarbij rekening moet worden gehouden met het chronische karakter van astma. In veel gevallen is een onderhoudsbehandeling noodzakelijk. De beslissing of onderhoudstherapie gewenst is hangt af van de klachten, maar ook de geobjectiverde afwijkingen spelen mee in de afweging. Vooral in de oudere leeftijdsgroep, maar ook bij jongeren, ziet men vaak vrij ernstige longfunctiestoornissen zonder veel klachten. Ook de frequentie waarin exacerbaties voorkomen wegen mee bij de keuze van onderhoudsmedicatie.

Bij de behandeling van allergische patiënten ligt allereerst de nadruk op het vermijden van expositie aan risicofactoren (tabel 16.5). Daarbij speelt vooral het zoveel mogelijk *terugbrengen van de allergene belasting* een rol. Dat kan door de patiënt goed voor te lichten. De maatregelen zijn in de meeste gevallen gericht op het terugbrengen van het aantal huisstofmijten. In het matras wonen zeer grote aantallen huisstofmijten. Uitwerpselen van huisstofmijten zijn sterke allergenen voor de meeste astmapatiënten. In het verleden werd aangenomen dat het terugbrengen van de allergene belasting tijdens de slaap door het aanbrengen van matrashoezen effectief was om de ernst van het astma te reduceren. In verschillende dubbelblinde onderzoeken

is echter aangetoond dat dit niet het geval is. Voorlichtingsmateriaal over sanering van de woonomgeving is verkrijgbaar bij het Nederlands Astma Fonds. Een aantal patiënten raakt gesensibiliseerd tegen stoffen in de werkomgeving, zoals tegen toluendiisocynaat en heeft een beroepsastma ontwikkeld. Vermindering van de prikkelbelasting is voor deze patiënten vaak moeilijk; daarbij is overleg nodig tussen de bedrijfsarts en de behandelend arts.

De laatste jaren is men volledig overgeschakeld van orale naar inhalatietherapie, die als voordeel heeft dat met veel lagere doseringen kan worden gewerkt en dat veel systemische bijwerkingen kunnen worden voorkomen.

Veel patiënten met astma moeten vaak gedurende een groot aantal jaren onderhoudsmedicatie gebruiken. Daarom is een goede voorlichting over de aard van de ziekte en de werking van de medicijnen van groot belang, zodat de patiënt de medicijnen adequaat gebruikt en goed inspeelt op veranderingen in de symptomen. Vaak is herhaalde instructie van de inhalatiemedicatie noodzakelijk. De voorlichting omvat de techniek bij gebruik van inhalatiemedicatie, de werking van de verschillende medicamenten en de veranderingen die in de medicatie kunnen worden aangebracht bij een (dreigende) exacerbatie.

Inhalatiemedicatie

Inhalatiemedicatie kent drie vormen: dosisaërosolen, poederinhalatie en inhalatie met behulp van een vernevelaar. Een dosis-aërosol heeft als voordeel dat het medicament snel gebruiksklaar is, gemakkelijk kan worden meegenomen en snel werkt. Een nadeel is dat veel patiënten fouten maken bij de inhalatie;

Tabel 16.5 Veelvoorkomende risicofactoren voor astma.

<i>risicofactor</i>	<i>actie</i>
huismijtallergie (huismijten zijn zo klein dat ze niet met het blote oog zichtbaar zijn)	<ul style="list-style-type: none"> – was beddengoed en dekens wekelijks in heet water en droog in een hete droger of in de zon – vervang tapijt door linoleum of een houten vloer, vooral in slaapkamers – gebruik vinyl, leer, of vlak houten meubilair in plaats van gestoffeerd meubilair – gebruik indien mogelijk een stofzuiger met filters
tabaksrook (of de patiënt nu rookt of de rook van anderen inhaleert) allergieën voor dieren met vacht kakkerlakallergie	<ul style="list-style-type: none"> – vermijd tabaksrook; patiënten en ouders zouden niet moeten roken – verwijder huisdieren uit huis, of op z'n minst uit de slaapruimten – maak het huis grondig en regelmatig schoon; gebruik een bestrijdingsmiddel, maar zorg ervoor dat de patiënt niet thuis is tijdens het sprayen hiervan
pollen en schimmels buitenshuis	<ul style="list-style-type: none"> – sluit ramen en deuren en blijf binnen wanneer de concentraties pollen en schimmels het hoogst zijn
schimmel binnenshuis	<ul style="list-style-type: none"> – reduceer de hoeveelheid vocht in huis – maak alle vochtige ruimten regelmatig schoon
lichamelijke activiteit	<ul style="list-style-type: none"> – vermijd lichamelijke activiteit niet – symptomen kunnen worden voorkomen met een snelwerkende inhalatie-β2-agonist, cromoglycaat, of een leukotriënenblokker bij zware inspanning
medicijnen	<ul style="list-style-type: none"> – neem geen bètablokkers, acetylsalicylzuur of NSAID's als deze medicijnen astmasymptomen veroorzaken

een nauwkeurige instructie met regelmatige controle op het juiste gebruik is dan ook noodzakelijk. Bij astma is toediening van inhalatiemedicatie per vernevelaar alleen gewenst bij een zeer ernstige aanval.

Richtlijnen voor behandeling. Voor de behandeling van astma is in de GINA-richtlijnen een stappenplan opgenomen. Daarin wordt de ernst van het astma in vier stadia ingedeeld (zie tabel 16.6 en www.ginasthma.com). Is de patiënt goed ingesteld, dan moet altijd worden overwogen de dosering inhalaticorticosteroiden geleidelijk te verminderen en te beoordelen of het astma stabiel blijft.

Soorten ontstekingswerende geneesmiddelen

De introductie van *inhalaticorticosteroiden* was een doorbraak in de behandeling van astma. Door hun anti-inflammatoire eigenschappen zijn inhalaticorticosteroiden bij uitstek geschikt voor het afremmen van de late luchtwegobstructieve reacties; na allergeeninhalatie kunnen ze met één dosis deze late reactie blokkeren en bij langdurige toediening (langer dan twee weken) wordt ook de vroege reactie afgeremd. Inhalaticorticosteroiden zijn effectiever dan een onderhoudsbehandeling met cromoglycaat en een behandeling met langwerkende bètamimetica.

De inhalaticorticosteroiden – beclometason, budesonide, fluticason en mometason – hebben een sterke lokale werking in de luchtwegen wanneer ze per inhalatie worden toegediend. Daarnaast hebben ze een lage systemische werking, waarschijnlijk door hun geringe biologische beschikbaarheid in de darm en hun snelle inactivatie in de lever.

Inhalaticorticosteroiden zijn al geïndiceerd bij klachten die vaker dan eenmaal per week optreden! Hun effect op de luchtwegklachten is binnen twee dagen merkbaar en neemt maanden na het begin van de behandeling nog steeds toe. Door het gebruik van inhalaticorticosteroiden neemt de exacerbatiefrequentie en daarmee ook het aantal ziekenhuisopnamen sterk af en verbetert de kwaliteit van leven.

Bijwerkingen. Tot een dosering van 800-1000 µg per dag zijn bij volwassenen vrijwel geen systemische bijwerkingen te verwachten; doseringen tot 2000 µg per dag zijn bij ernstige vor-

men van astma niet ongebruikelijk, maar kunnen wel systemische bijwerkingen geven. Bij kinderen blijkt een dosering van 200 µg per dag geen bijwerkingen op de lange termijn te geven (groeiremming).

Als lokale bijwerkingen van inhalatiesteroiden worden vooral heesheid en orofaryngeale candidiasis (in incidentele gevallen) genoemd. Ter preventie van deze lokale bijwerkingen moet de mond na inhalatie worden gespoeld. De kans op lokale bijwerkingen is kleiner bij gebruik van een dosisaërosol met voorzetskamer en bij gebruik van fijne deeltjes beclomethason (Qvar). Overige bijwerkingen die beschreven zijn zijn blauwe plekken van de huid, die op oudere leeftijd vaker lijken op te treden, en er bestaat een risico op cataract en glaucoom (incidenteel).

Fluticason is een inhalaticorticosteroid dat ten opzichte van de oudere steroiden een hoog lokaal anti-inflammatoir effect heeft en geringere systemische bijwerkingen. De potentie is ongeveer 1,5 à 2 maal groter dan van budesonide en beclomethason. Dit geldt zowel voor de gewenste effecten als voor de ongewenste bijwerkingen. De normale dosering ligt tussen 200 en 1000 µg per dag. Bij zeer ernstig astma kan, als men orale steroiden wil vermijden, een dosering tot 2000 µg worden overwogen.

Budesonide, beclomethason en fluticason zijn als dosisaërosol, poeder en als vloeistof voor verneveling beschikbaar. In het algemeen is een dosering tweemaal daags voldoende en hoeft niet viermaal per dag te worden gedoseerd. Bij instabiel astma of dreigende exacerbaties kan worden geadviseerd de dosering viermaal daags te nemen gedurende een aantal dagen. Op dit moment zijn ook inhalaticorticosteroiden met kleine deeltjes voorhanden (beclomethason [Qvar]). Dergelijke middelen hebben een grotere longdepositie en een kleinere depositie in de mond-keelholte. Daarnaast is de depositie in de kleinere luchtwegen beter, hetgeen mogelijk bijdraagt aan de effectiviteit van de behandeling.

Bij patiënten met een volledig reversibele luchtwegobstructie zijn slechts zeer incidenteel *orale corticosteroiden* als onderhoudsbehandeling geïndiceerd. Voor deze therapie is plaats wanneer hoge doseringen inhalaticorticosteroiden en toevoe-

Tabel 16.6 Classificatie van de ernst van astma.*

	symptomen/dag**	symptomen/nacht	PEF of FEV ₁	PEF-variabiliteit
stap 1 – intermitterend	< 1 keer per week asymptomatisch en normale PEF tussen aanvallen	≤ 2 keer per maand	≥ 80%	< 20%
stap 2 – mild persisterend	> 1 keer per week, maar < 1 keer per dag aanvallen kunnen activiteiten beïnvloeden	> 2 keer per maand	≥ 80%	20-30%
stap 3 – matig ernstig persisterend	dagelijks aanvallen beïnvloeden activiteit	> 1 keer per week	60%-80%	> 30%
stap 4 – ernstig persisterend	doorlopend beperkte lichamelijke activiteit	vaak	≤ 60%	> 30%

* De aanwezigheid van één van de kenmerken van ernst is voldoende om een patiënt in een bepaalde categorie te plaatsen.

** Patiënten kunnen op elk niveau van ernst – zelfs bij intermitterend astma – een ernstige astma-aanval hebben.

ging van langwerkende bètamimetica, al of niet in combinatie met een leukotriënantagonist, onvoldoende effect hebben op de klachten en wisselingen in luchtwegobstructie, en op de frequentie en exacerbaties. Een dosering van 7,5-15 mg prednison is meestal voldoende. In alle gevallen moet ook een inhalatiecorticosteroïd worden toegediend, omdat daardoor een lagere dosering van orale corticosteroïden kan worden bereikt. Bij een onderhoudsbehandeling wordt altijd getracht de dosering van orale corticosteroïden zo laag mogelijk te houden.

In zeer uitzonderlijke gevallen, indien zelfs hoge doseringen inhalatiecorticosteroïden en orale steroïden onvoldoende effect hebben, wordt soms geadviseerd methotrexaat bij te geven. Van methotrexaat is bekend dat het een duidelijk corticosteroïdsparend effect kan hebben bij corticosteroïdafhankelijke astmapatiënten. Bij veel patiënten ontstaan in de loop van de behandeling echter leverfunctiestoornissen, waardoor de behandeling moet worden onderbroken.

Ook ciclosporine heeft incidenteel een plaats in de behandeling van patiënten met zeer ernstig astma die met orale corticosteroïden worden behandeld. Dit geneesmiddel is echter sterk nefrotoxisch en kostbaar.

Bij allergische patiënten komen zeer frequent extrapulmonale klachten voor. De oogklachten en rhinitisklachten kunnen in het algemeen goed worden behandeld met een H₁-blokkeerder (aerius, cetirizine, loratadine). In de acute fase van een allergische rhinitis, wanneer de neus verstopt is, kan het best worden begonnen met xylometazolinehydrochloride om het slijmvlies te laten slinken. Daarna kunnen de neusklachten goed worden behandeld met lokaal toegediende corticosteroïden zoals beclometason, fluticason, budesonide of mometason.

Cromoglicaat is een medicament dat in het verleden frequent, maar nu minder vaak wordt gebruikt bij een allergische astmapatiënt met geringe klachten. Dit geneesmiddel remt de vrijmaking van mediators uit mestcellen en kan de vroege en (ten dele) de late luchtwegobstructieve reactie na allergieënexpositie afremmen indien het vóór de expositie wordt toegediend. Daarnaast remt cromoglicaat de luchtwegreactiviteit in het beloop van de onderhoudsbehandeling, beschermt het tegen een luchtwegobstructie als gevolg van expositie aan koude lucht en voorkomt het inspanningsastma. Een nadeel is echter de beperkte potentie bij ernstige klachten. Momenteel begint men daarom meestal met inhalatiecorticosteroïden als onderhoudsbehandeling.

Cromoglicaat kan uitsluitend worden geïnhaleerd en wordt toegediend per spinhaler, drie- à viermaal daags 20 mg, of per dosis-aërosol, 5 mg per inhalatie, viermaal daags twee inhalaties. Bij patiënten met een ernstige luchtwegreactiviteit kan een luchtwegobstructieve reactie ontstaan als gevolg van de prikkelende werking van het poeder. Deze bijwerking wordt niet gezien bij de dosis-aërosol. Andere bijwerkingen zijn niet beschreven.

Leukotriënblokkers. Tijdens een allergisch ontstekingsproces worden mediators vrijgemaakt of ter plaatse gevormd. De bekendste mediator is histamine. Bij een (allergisch) ontstekingsproces worden door alveolaire macrofagen, mestcellen, basofiele en eosinofiele granulocyten mediators gevormd die cysteinylleukotriënen worden genoemd (LTC₄, LTD₄ en LTE₄). Deze stoffen worden, na stimulatie van cellen, gemaakt uit ara-

chidonzuur en hebben een sterk bronchusvernauwend effect doordat ze bronchiale gladde spieren kunnen laten contraheren en de permeabiliteit van de vaten kunnen laten toenemen waardoor oedeem ontstaat. Ook hoge doseringen orale steroïden kunnen de afgifte van leukotriënen niet geheel blokkeren. Uit onderzoek blijkt dat bij gebruik van een leukotriënenblokker de dosering orale steroïden kan worden verminderd. Een leukotriënenblokker kan ook worden gebruikt bij patiënten die alleen klachten hebben bij inspanning ('inspanningsastma'). Het geneesmiddel wordt dan preventief dagelijks ingenomen. Het kan echter niet als vervanging dienen van inhalatiecorticosteroïden of orale steroïden.

Bronchusverwijdende therapie is geïndiceerd bij patiënten met wisselende kortademigheidsklachten met een volledig reversibele luchtwegobstructie die geringe klachten hebben, en als incidentele therapie bij patiënten die verder goed zijn ingesteld op inhalatiecorticosteroïden, of eventueel op cromoglycaat. Deze patiënten krijgen de bronchusverwijders vrijwel uitsluitend als inhalatiemedicatie. Orale therapie met bronchusverwijdende middelen wordt vrijwel niet meer toegepast. Onderhoudsmedicatie met behulp van een vernevelaar is slechts zelden nodig.

Bèta-2-agonisten zijn de krachtigste bronchusverwijdende medicamenten. Deze middelen werken door stimulatie van het bètareceptor-adenylcyclasecomplex, hetgeen via een aantal intracellulaire stappen leidt tot verslapping van het bronchiale gladde spierweefsel. In de meeste gevallen worden de geneesmiddelen uit deze groep per inhalatie toegediend (dosisaërosol, poeder). Ondanks de lage dosering die dan wordt gegeven, zijn hartkloppingen of een tremor in de eerste dagen van de behandeling niet ongewoon. Het effect van bèta-agonisten per inhalatie treedt onmiddellijk op en houdt vier tot zes uur aan.

Wanneer een bèta-2-agonist onvoldoende werkt, kan dat drie oorzaken hebben: de luchtwegobstructie berust niet op een contractie van bronchiaal glad spierweefsel (bijvoorbeeld late luchtwegobstructieve reacties of een virale infectie), of er is sprake van ernstige anatomische afwijkingen van de luchtwegen of van het longparenchym (COPD), of er is sprake van desensibilisatie van de bèta-2-receptor. Het is omstreven of dit laatste ertoe kan leiden dat een bèta-agonist onvoldoende werkt. Wel is aangetoond dat het plotseling staken van een bèta-agonist kan leiden tot een toename van de luchtwegreactiviteit, vooral wanneer geen inhalatiecorticosteroïden worden gebruikt.

De bèta-agonisten zijn vrijwel alle als dosis-aërosol, poeder en vloeistof voor vernevelapparaat beschikbaar. Bèta-agonisten worden in de meeste gevallen voorgeschreven bij incidentele klachten (bijvoorbeeld door blootstelling aan koude) en om lichte exacerbaties van de luchtwegobstructie (bijvoorbeeld door inspanning) op te vangen. Doorgaans is de patiënt eraan gewend dat een bèta-agonist effectief is en dat de bronchusverwijding vier tot zes uur aanhoudt. Is de werking korter dan twee uur en moet het middel vaker dan vier- à vijfmaal per dag worden gebruikt, dan is er waarschijnlijk sprake van een exacerbatie die een aangepaste behandeling behoeft. Het is van groot belang dat de patiënt dit zelf ook weet.

Op dit moment zijn er twee soorten langwerkende bètamimetica beschikbaar: formoterol en salmeterol. Deze middelen kun-

nen gedurende meer dan acht tot twaalf uur een luchtwegverwijding tot stand brengen, waarmee nachtelijke kortademigheid, die berust op contractie van bronchiaal glad spierweefsel, kan worden opgevangen. Daarbij moet men echter bedenken dat een nachtelijke luchtwegobstructie vooral voorkomt bij patiënten met een ernstige vorm van astma en dat de obstructie voor een deel berust op een toename van inflammatie van de luchtwegen. Om deze reden is dus een langwerkende bèta-agonist niet het middel van eerste keuze bij nachtelijk astma. De langwerkende bèta-agonisten zijn voorbehouden voor patiënten die met inhalatiecorticosteroiden hun klachten niet goed onder controle krijgen.

Van het langwerkende middel formoterol is aangetoond dat het veilig kan worden gebruikt op een 'if needed'-basis.

Een *anticholinergicum* blokkeert competitief de muscarinereceptoren in de luchtwegen. Het bronchusverwijdende effect treedt pas na 30 à 45 minuten in. Deze medicamenten zijn bij allergische astmapatiënten minder effectief omdat de contractie van bronchiaal glad spierweefsel slechts voor een deel berust op cholinerge activiteit. De bijwerkingen van anticholinergica per inhalatie zijn minimaal; de hoofdklacht is een droge mond. Een indrogend effect op het sputum is van deze medicamenten, in deze vorm gegeven, niet aangetoond. Op dit moment is er slechts één kortwerkend anticholinergicum verkrijgbaar dat per inhalatie wordt toegediend: ipratropiumbromide. Het is als dosisaërosol, poeder en vernevelvloeistof beschikbaar. De dosering is drie- à viermaal daags twee inhalaties à 20 µg. Eventueel kan een poederinhalatievorm worden gekozen; de dosering is dan drie- à viermaal daags 40 µg. Recent is het meer selectieve langwerkende anticholinergicum tiotropium beschikbaar gekomen. Dit middel is echter niet voor astma geregistreerd. Er moet nog worden nagegaan of dit middel voor oudere patiënten toch een plaats heeft in de behandeling, gezien de toename van de cholinerge activiteit op de spiertonus bij het ouder worden.

Er is een beperkt indicatiegebied voor *hyposensibilisatie*. Deze therapie kan worden overwogen bij patiënten die allergisch zijn voor een enkelvoudig goed gedefinieerd allergeen, bijvoorbeeld bij patiënten met een wespenallergie. Bij een allergische reactie op verschillende inhalatieallergenen is het effect vaak zeer gering, terwijl de therapie wel zeer belastend is voor de patiënt en ook zekere risico's meebrengt.

Combinatiepreparaten van inhalatiecorticosteroiden en langwerkende bètamimetica

Op dit moment zijn er combinatie-inhalatiepreparaten beschikbaar van langwerkende bètamimetica en steroïden, zoals de combinatie van salmeterol en fluticason (Seretide) en de combinatie van formoterol en budesonide (Symbicort). Dit heeft het voordeel dat de patiënt slechts tweemaal per dag medicatie hoeft in te nemen, hetgeen de therapietrouw zal verhogen. Het nadeel is dat de dosering inhalatiecorticosteroiden niet kan worden verhoogd zonder dat ook de dosering langwerkende bètamimetica moet worden opgehoogd. Op het moment van verschijnen van dit leerboek is nog niet uitgekristalliseerd wat de beste behandeling is: de patiënt de combinatie laten gebruiken op geleide van de klachten (Symbicort 'on demand' binnen een toegelaten maximale dosering per dag) of optimale controle berei-

ken (dat wil zeggen geen klachten, normale longfunctie, geen additioneel gebruik van een kortwerkende luchtwegverwijder en geen exacerbatie) met hogere doseringen steroïden in combinatie met een langwerkend bètamimeticum (Seretide 2 dd). De eerste aanpak heeft het theoretische voordeel dat bij toenemende klachten die voornamelijk berusten op inflammatie, naast de symptoombestrijding met een bètamimeticum tevens een ontstekingsremmer wordt gegeven. Bij de tweede aanpak heeft de patiënt een optimale controle, waardoor de kwaliteit van leven verbetert en mogelijk op den duur minder remodelering optreedt. Dit is echter nog niet onderzocht. Duidelijk is wel dat ter voorkoming van exacerbaties van astma het ophogen van de dosering steroïden effectief is, maar dat toevoegen van een langwerkend bètamimeticum aan een inhalatiecorticosteroid ook effectief is. Individueel moet dan worden afgewogen wat het effect van de medicatie is en welke bijwerkingen kunnen optreden.

Exacerbaties bij allergisch astma

Astmapatiënten met een volledig reversibele luchtwegobstructie moeten zodanig worden geïnstrueerd dat zij de exacerbaties zelf kunnen herkennen en opvangen. Patiënten die reeds inhalatiecorticosteroiden gebruiken wordt geadviseerd de onderhoudsdosering te verdubbelen bij klachten die zouden kunnen wijzen op een virale infectie, bij een verminderde werking van de inhalatiebèta-agonist en bij het optreden van nachtelijke kortademigheid (in plaats van tweemaal, viermaal daags, en eventueel een hogere dosering gedurende enkele dagen). De dosering moet hoog worden gehouden tot de klachten verdwenen zijn. Bij ernstige klachten moet een korte stootkuur prednis(ol)on worden genomen in een afnemende dosering, in combinatie met een verhoogde dosering van het inhalatiecorticosteroid. Een beginsdosering van 35 mg prednis(ol)on is gebruikelijk; deze kan worden verlaagd met 5 mg per dag tot 0 of tot de onderhoudsdosering. Een alternatief is gedurende vijf dagen 30 mg per os, wat even effectief is. Patiënten die geen inhalatiecorticosteroiden gebruiken, kunnen beginnen met een korte prednisolonkuur. Het gebruik van inhalatiecorticosteroiden en van bronchusverwijdende middelen kan tijdens een exacerbatie onveranderd worden gecontinueerd of worden verhoogd. Bij een exacerbatie in deze patiëntengroep moeten zelden antibiotica worden voorgeschreven.

Status asthmaticus

Een 'status asthmaticus' wordt gedefinieerd als een levensbedreigende luchtwegobstructie die niet reageert op therapie. De term 'status asthmaticus' moet echter met enige voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een ernstige astma-aanval, omdat hij niets zegt over de pathofysiologie van de aanval. Vaak wordt een ernstige astma-aanval veroorzaakt door een toename in de allergeenexpositie of wordt hij uitgelokt door een virale infectie van de lagere luchtwegen. Daarnaast moet worden bekeken of de medicamenteuze interventie bij een aanval door de patiënt of door de huisarts op tijd en adequaat is geweest. Bij een ernstige astma-aanval is de ademhaling op afstand hoorbaar, zowel bij de in- als bij de uitademing, de patiënt kan zijn zinnen niet afmaken en de dyspnoe breidt zich uit. Als de lucht-

wegobstructie verder toeneemt is het ademgeruis vrijwel afwezig. Bij een ernstige astma-aanval daalt eerst de P_{O_2} en daarna de P_{CO_2} . Verergert de aanval, dan stijgt de P_{CO_2} echter als uiting van uitputting en is een totale, levensbedreigende, respiratoire insufficiëntie nabij.

In de differentiële diagnose van een astma-aanval moet een pneumothorax, een bronchopneumonie of een linksdecompensatie worden overwogen (tabel 16.7).

Tabel 16.7 *Beleid bij een ernstige astma-aanval.*

verschijnselen van een ernstige astma-aanval

- de patiënt kan de zin niet afmaken
- ademfrequentie > 25/min.
- polsfrequentie > 110/min.

verschijnselen van een levensbedreigende astma-aanval

- vrijwel afwezig ademgeruis, cyanose, insufficiënte adembewegingen door hyperinflatie
- bradycardie en/of hypotensie
- uitputting, verwardheid of bewustzijnsdaling

spoeddiagnostiek

- arteriële bloedgasanalyse
 - normaal of (licht) verhoogde P_{CO_2}
 - ernstige hypoxemie
 - lage pH
- thoraxfoto
 - ter uitsluiting van een pneumothorax

Aanvullende diagnostiek is niet noodzakelijk. Een sputummonster voor microbiel onderzoek is in deze situaties slecht te verkrijgen en niet relevant omdat de meeste astma-exacerbaties worden veroorzaakt door een virale infectie of door allergeenexpositie.

spoedtherapie

- zuurstof
- 50 mg prednisolon i.v.
- vernevelen van een bèta-2-agonist in combinatie met een anticholinergicum

overweeg opname op een intensiecareafdeling

- bij zeer ernstige aanvallen is intubatie en mechanische beademing noodzakelijk; overweeg dit als de patiënt uitgeput raakt en/of de P_{CO_2} oploopt

Kernpunten

- Bijna een half miljoen Nederlanders lijdt aan astma of COPD.
- Hyperreactiviteit: het ontstaan van een luchtwegobstructie door inhalatie van een niet-allergische prikkel.
- Doel van de behandeling van astma:
 - geen klachten of symptomen;
 - normale longfunctie.

- Het ontbreken van piepen bij lichamelijk onderzoek van een astmapatiënt betekent geenszins dat er geen luchtwegobstructie is.
- Uitstel van therapie met inhalatiocorticosteroiden kan bij astma op den duur leiden tot een slechtere longfunctie met meer uitgesproken luchtweghyperreactiviteit.
- Inhalatiocorticosteroiden zijn de hoeksteen van de behandeling van astma. Streef naar een zo laag mogelijke dosis met een optimaal effect.
- Bij een astma-aanval verschilt het effect van het toedienen van luchtwegverwijdende medicatie per vernevelaar niet van het effect na inhalatie per dosisaërosol met voorzetkamer.

16.3.3 COPD

COPD is de afkorting van de Engelse term ‘chronic obstructive pulmonary disease’, ofwel chronisch obstructief longlijden. Recent is door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) een nieuwe richtlijn opgesteld voor de diagnostiek en behandeling van COPD (Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease, GOLD). Hierin wordt de volgende definitie gehanteerd: COPD is een aandoening die gekarakteriseerd wordt door een luchtwegobstructie die niet volledig reversibel is. De luchtwegobstructie is doorgaans progressief en geassocieerd met een abnormale inflammatoire reactie van de longen op schadelijke partikels en gassen. Onder schadelijke partikels en gassen wordt vooral tabaksrook verstaan. Uit de gegevens van Stivoro (Stichting Volksgezondheid en Roken) blijkt dat ongeveer 70% van de sterfte aan COPD het gevolg is van roken.

Bedenk dat in de definitie van COPD twee ziektebeelden zijn samengevoegd:

- chronische bronchitis met luchtwegobstructie, gedefinieerd als verschijnselen van hoesten en slijm opgeven gedurende twee maanden per jaar in twee opeenvolgende jaren, waarbij andere oorzaken zijn uitgesloten;
- emfyseem met luchtwegobstructie, waarbij anatomische veranderingen in het longweefsel ontstaan die worden gekenmerkt door vergroting van de luchthoudendheid distaal van de terminale bronchioli met destructie van de wanden.

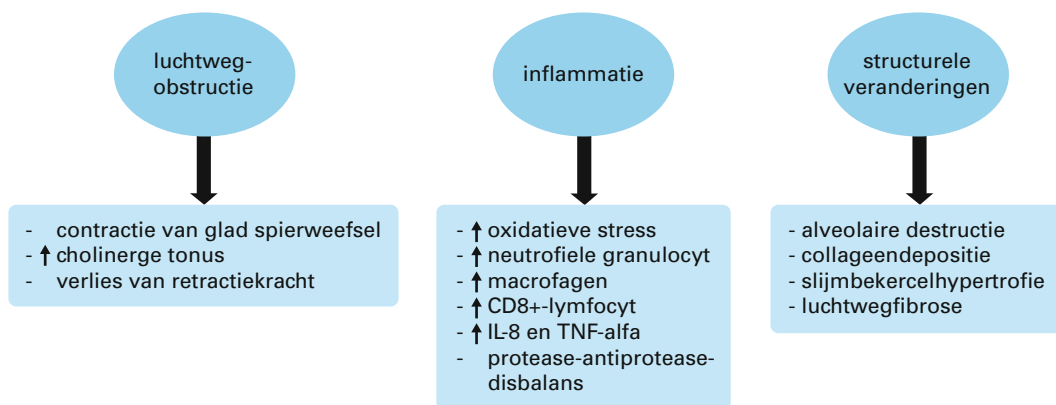
Pathofysiologie

Afwijkingen die gepaard gaan met COPD kunnen op de volgende wijze worden onderverdeeld (figuur 16.22):

- afwijkingen van de luchtwegen (zowel de centrale luchtwegen als perifere bronchioli);
- inflammatie in luchtwegen en longweefsel;
- anatomische schade aan het longparenchym;
- verminderde kracht van de ademhalingspijpen;
- systemische effecten van COPD.

Afwijkingen van de luchtwegen

Bij alle patiënten met COPD bestaat een luchtwegobstructie. Die is het gevolg van een afname van de luchtwegdiameter door



Figuur 16.22 Pathofysiologische kenmerken van COPD.

slijmophoping, door een verdikte luchtwegwand en door een verdikking van het spierweefsel rondom de luchtwegen. Het spierweefsel contraheert tevens snel bij externe prikkels die bij gezonden geen luchtwegobstructie veroorzaken (hyperreactiviteit). Daarnaast is de cholinerge tonus bij COPD-patiënten verhoogd. Ten slotte is bij emfyseem het longparenchym aangetast (zie verder), hetgeen bijdraagt aan de luchtwegvernauwing.

Inflammatie van de luchtwegen

De luchtwegen van patiënten met COPD vertonen een sterke inflammatie, waarbij vooral neutrofiële cellen en CD8-lymfocyten betrokken zijn. In het longweefsel wordt een toegenomen aantal macrofagen gevonden, die beladen zijn met partikeltjes uit sigarettenrook. Na activatie komen uit deze cellen mediators vrij die op zichzelf weer cellen naar de luchtwegwand en het longweefsel kunnen aantrekken, waardoor schade ontstaat. De ernst van de inflammatie bij een patiënt met COPD wordt voor een deel bepaald door rookgewoonten. Bij COPD is de mucusproductie veelal verhoogd en als gevolg van de gestoorde longfunctie en beschadigingen van het trilhaardragend epitheel kan de mucus slecht worden verwijderd uit de lagere luchtwegen. De disbalans tussen de productie en klaring kan de ziekte beïnvloeden en leiden tot sputumretentie. Vooral bij patiënten met een gestoorde longfunctie raken de luchtwegen gekoloniseerd met bacteriën, hetgeen de inflammatie versterkt. Door de chronische inflammatie ontstaat een blijvende remodelering van de luchtwegen en kan de longfunctie zich nooit meer geheel normaliseren.

Anatomische schade aan het longparenchym

Door verlies van de normale structuur van het longparenchym (emfyseem) verliezen de luchtwegen de steun van het omliggende longweefsel en vallen daardoor tijdens de uitademing samen als gevolg van de positieve druk in de pleura. Vooral bij inspanning, als de drukken in de pleura stijgen, neemt deze dynamische collaps toe en dit leidt tot een daling van de luchtstroomsnelheid. Het samenvallen van de luchtwegen, vooral tijdens inspanning, als gevolg van verlies van longparenchym verklaart voor een groot deel de dyspnee d'effort. Bij een deel van de patiënten staat de destructie van de alveoli op de voorgrond, vooral in de bovenkwabben, en ontstaan bullae of blazen in de long. Door de anatomische schade bij COPD ontstaan veranderingen in de longfunctie die gekenmerkt worden door een ver-

groot residuaal volume, een te hoge totale longcapaciteit en uiteindelijk een verlaagde diffusiecapaciteit.

Verminderde kracht van de ademhalingsspieren

Het verlies van pompkracht en uithoudingsvermogen van de ademhalingsspieren wordt negatief beïnvloed door de ongunstige kracht-lengteverhouding van deze spieren door de hyperinflatie van de borstkas.

Systemische effecten van COPD

Door de hoge ademaarbeid, de recidiverende exacerbaties en de lage voedselinname verliezen patiënten met een eindstadium COPD (Gold klasse IV) op den duur lichaamsgewicht. Het verlies van lichaamsgewicht is het gevolg van chronische inflammatie van de lagere luchtwegen en recidiverende exacerbaties. Daarnaast is de voedselinname vaak niet toereikend als dit wordt afgezet tegen het energieverbruik. Maaltijden leiden vaak tot een toename van de kortademigheid doordat het diafragma, dat zeer laag staat als gevolg van de hyperinflatie, door de volle maag wordt opgedrukt.

Pathogenese

Het roken van sigaretten is de belangrijkste risicofactor voor het ontwikkelen van COPD. Ongeveer 80 tot 90% van de gevallen van COPD zijn geassocieerd met het roken van sigaretten; men neemt aan dat 15 tot 20% van de rokers COPD zal ontwikkelen. Andere risicofactoren voor COPD zijn: passief roken, luchtverontreiniging in het woonhuis of de werkomgeving, lage sociale status, virusinfecties, aanwezigheid van bronchiale hyperreactiviteit en van een allergie in de jeugd.

Over de oorzaken van COPD en de relatie met het roken van sigaretten is de afgelopen jaren veel discussie geweest. Aanvankelijk is veel onderzoek verricht naar de protease-antiprotease-disbalans als oorzaak van de ontwikkeling van emfyseem. Een gebrek aan het antiprotease alfa-1-antitrypsine veroorzaakt immers al op jeugdige leeftijd emfyseem en steunt deze hypothese. Het merendeel van de patiënten met emfyseem heeft echter een normaal gehalte aan antiprotease, hetgeen suggereert dat ook andere afwijkingen de ontwikkeling van emfyseem bevorderen. Nadien is ook de verstoring van het evenwicht tussen oxidantia en antioxidantia genoemd als oorzaak van de ontwikkeling van emfyseem. Hierbij gaat men ervan uit dat het evenwicht tussen de productie van radicalen en het wegvangen daar-

van niet optimaal is. De laatste jaren is ook onderzoek gedaan naar de disbalans tussen schade geïnduceerd door roken en het repareren van orgaanschade bij patiënten met COPD.

Alfa-1-antitrypsinedeficiëntie is verantwoordelijk voor 1 tot 5% van alle COPD-gevallen op basis van emfyseem. Een alfa-1-antitrypsinedeficiëntie kan tot COPD worden gerekend; de aandoening berust op een ernstig emfyseem door een aangeboren afwijking. Alfa-1-antitrypsinedeficiëntie is een autosomaal recessief erfelijke aandoening die op jonge leeftijd al tot zeer ernstig emfyseem leidt door de verstoring in de protease-antiproteasebalans. Van de alfa-1-antitrypsinedeficiëntie zijn de volgende fenotypen bekend: MM, MS, SS, MZ, SZ en ZZ. Daarnaast zijn er patiënten die in het geheel geen alfa-1-antitrypsine maken in de lever. Het alfa-1-antitrypsine wordt in de lever gesynthetiseerd en heeft een molecuulgewicht van 54.000.

Epidemiologie

Het aantal patiënten met COPD is in Nederland niet goed bekend. In een recent rapport van het RIVM wordt, op basis van het gemiddelde van vier huisartsenregistraties, geconcludeerd dat in Nederland 2,4% van de mannen en 1,7% van de vrouwen bekend is met de diagnose COPD. Deze percentages zijn niet geheel betrouwbaar, omdat hierbij ook personen zijn opgenomen met chronische bronchitis zonder obstructie (en dat is dus per definitie geen COPD). Uit dezelfde huisartsenregistraties blijkt de prevalentie van COPD toe te nemen met de leeftijd: van 1,3% bij mannen van 40 tot 44 jaar, tot 5,7% bij mannen van 60 tot 64 jaar, en 16,8% bij mannen van 80 tot 84 jaar. Ongeveer 14% van de volwassenen had bij deze registratie wel eens last van COPD-symptomen zoals chronisch hoesten en slijm opgeven. Door de vergrijzing van de bevolking in Nederland neemt het aantal patiënten met COPD toe. Daarbij moet worden vermeld dat de prevalentie vooral bij vrouwen toeneemt (met 0,4% per jaar over de periode 1993 tot 1997), terwijl die bij mannen stabiliseert. Dit loopt parallel met de toename van het aantal vrouwen dat rookt. Roken is de grootste risicofactor voor de ontwikkeling van COPD en verklaart voor 80 tot 90% het aantal ziektegevallen. Het effect van passief roken en luchtverontreiniging op de ontwikkeling van COPD is zeker aanwezig, maar de relatieve bijdrage is niet goed bekend.

Klachten

De klachten van een COPD-patiënt worden, zoals reeds vermeld, meestal veroorzaakt door afwijkingen in de luchtwegen, het longparenchym en de ademhalingspijpen. De diagnostiek richt zich bij een individuele patiënt op het inventariseren van de verschillende factoren die bijdragen aan de klachten en de longfunctiestoornissen. Daarnaast zijn deze metingen van belang om het beloop van de ziekte in de tijd vast te leggen.

Veel patiënten met COPD bezoeken de huisarts met klachten over ogenschijnlijk kortdurende periodes van infectieuze aandoeningen van de luchtwegen, zoals acute bronchitis of bovenste luchtweginfecties. Bij patiënten met COPD is de kortademigheid in de meeste gevallen continu aanwezig en neemt veelal toe bij (geringe) inspanning. Vooral bij patiënten met een uitgesproken emfyseem staat de kortademigheid bij inspanning vaak op de voorgrond. In de meeste definities wordt aangegeven

dat de klachten continu aanwezig zijn. Dit betekent echter niet dat de klachten niet wisselen in intensiteit. Veel patiënten met emfyseem hebben 's morgens meer klachten dan 's middags. De klachten kunnen toenemen bij veranderingen van het weer (kou, mist, regen) en door externe prikkels zoals parfumluchtjes, sigarettenrook en bak- en braadlucht.

In het algemeen neemt de ernst van de klachten toe met de progressie van de aandoening. De ernst van de luchtwegobstructie verklaart echter geenszins volledig de ernst van de symptomen. Daarbij spelen ook de mate van verstoring van de spierfunctie, de voedingsstatus, de aanwezige hyperinflatie en de emotionele status een rol.

Klinische kenmerken

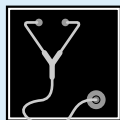
Bij inspectie van de patiënt wordt gelet op de mate van dyspnoe, de ademhalingsfrequentie, het gebruik van hulpademhalingspijpen en de inspiratiestand van de thorax. Tevens wordt aandacht besteed aan de voedingstoestand. Vaak valt de kortademigheid niet op als de patiënt rustig in de stoel zit, maar bij een aantal kniebuigingen of traplopen valt die wel meteen op. Een patiënt met een uitgesproken emfyseem heeft verschijnselen die passen bij hyperinflatie van de longen: vergrote voor-achterwaartse diameter van de thorax, klein hart bij percussie, zachte harttonen, laagstaande longgrenzen en een palpabele lever. De ademfrequentie is te hoog en vaak wordt gebruikgemaakt van de hulpademhalingspijpen. Veel patiënten vertonen een 'pursed lip'-ademhaling. Bij auscultatie is het ademgeruis te zacht met een verlengd expirium.

Normale bevindingen bij lichamelijk onderzoek sluiten de diagnose COPD echter geenszins uit. Een extra reden voor het verrichten van lichamelijk onderzoek is het opsporen van bijkomend hartfalen, wat op oudere leeftijd op zichzelf kan voorkomen en eveneens dyspnoe kan veroorzaken.

Bij een ver voortgeschreden COPD zijn verschijnselen van een toegenomen belasting van de rechter harthelft te vinden: vergrote rechter hartimpuls vlak onder het sternum, verhoogde centrale veneuze druk, vergrote lever en perifere oedemen.

Diagnostiek

Longfunctie. Bij alle patiënten met COPD wordt een luchtwegobstructie gevonden. De FEV_1 is in deze gevallen te klein ten opzichte van de vitale capaciteit. In de meest zuivere vorm verbetert de longfunctie niet na toediening van een luchtwegverwijder, maar bij het merendeel van de patiënten kan toch een verbetering worden waargenomen. Voor het beoordelen van de ernst en de progressie van de ziekte is het gewenst de longfunctie in de tijd te vervolgen. Bij een $FEV_1/VC < 70\%$ is er zeker sprake van een expiratoire luchtwegobstructie, terwijl bij een volledig fibrotische long (geen obstructieve longziekte) de FEV_1 flink gedaald kan zijn, maar de VC meestal in gelijke mate is afgenomen, zodat de ratio normaal blijft (tabel 16.8). In de GOLD-richtlijnen wordt de diagnose COPD dan ook gesteld met een FEV_1/VC -ratio $< 70\%$, waarna de ernst van de COPD wordt bepaald aan de hand van de FEV_1 als percentage van de normaal verwachte FEV_1 (gebaseerd op leeftijd en geslacht). Stijgt de FEV_1 tot in het normale gebied ná inhalatie van een luchtwegverwijder, dan is er per definitie sprake van astma en



Intermezzo 16.2

COPD bij een vrouw van middelbare leeftijd

Mevrouw P. is een 55-jarige vrouw die altijd goed gefunctioneerd heeft in haar drukke huishouden. Zij komt bij de huisarts omdat zij de laatste tijd regelmatig sukkel met verkoudheid en 'griepigheid'.

Bij navragen heeft de patiënte meer last van kortademigheid sinds zij een maand geleden is gestopt met roken. Zij kan het huishouden de laatste tijd slecht aan, vooral omdat zij steeds kortademig is bij het traplopen en stofzuigen. Ook boodschappen dragen kost haar meer moeite. Zij hoest vrijwel dagelijks wat slijm op, maar heeft geen bloed opgegeven. Onlangs is zij weer begonnen met roken; vanaf haar zestiende verjaardag heeft zij wisselende hoeveelheden sigaretten gerookt. Haar vader had de 'rek uit de longen'. Bij onderzoek ziet de huisarts een magere vrouw die in rust niet kortademig is. Na uitkleden is haar ademhalingsfrequentie 18 per minuut. Over de longen is er sonore percussie, verzwakt ademgeruis met een verlengd expirium en verspreide rhonchi. Op de thoraxfoto (de arts is bang dat er toch kanker in het spel is) is hyperinflatie zichtbaar. De longfunctie laat een FEV₁ van 40% van de voorspelde waarde zien; de FEV₁ verbetert tot 45% na inhalatie van een bèta-agonist.

De arts diagnosticeert COPD en schrijft de patiënte luchtwegverwijders voor en stimuleert haar toch te stoppen met roken. Met een langwerkende luchtwegverwijder kan zij weer beter functioneren, maar bij de controles in het jaar daarop blijkt de patiënte toch viermaal een exacerbatie door te maken. Zij krijgt een combinatiepreparaat met inhalatiecorticosteroiden en een langwerkende luchtwegverwijder. Daarmee is zij redelijk stabiel.

niet van COPD. Hetzelfde geldt overigens als dit gebeurt na een prednisolon-stootkuur in een dosering van 30 mg per dag gedurende twee weken. Een dergelijke aanpak wordt soms gebruikt als diagnosticum voor het uitsluiten van astma bij een vermoeden van COPD (NHG-richtlijn voor de huisarts).

Door uitgebreid longfunctieonderzoek kan een indruk worden verkregen over de ernst van de mogelijke anatomische schade die voornamelijk het gevolg kan zijn van emfyseem. Vooral de onderverdeling van de longvolumina is van belang, evenals de bepaling van de diffusiecapaciteit. In de eindfase van COPD ontstaan gaswisselingsstoornissen door alveolaire hypoventilatie, met als gevolg hypercapnie. Bij deze patiënten is ook vrijwel altijd de VD/VT-verhouding te groot, hetgeen betekent dat er ventilatie-perfusiestoornissen zijn.

Voedingsstatus. Het wordt steeds duidelijker dat COPD ook een systemische component bevat. Ondergewicht is hiervan een uiting. De prognose van een COPD-patiënt met ondergewicht is ongunstiger.

Röntgenonderzoek. Er is geen relatie tussen de afwijkingen op

Tabel 16.8 Classificatie van COPD.

stadium 0	'at risk': chronisch hoesten en sputumproductie; longfunctie is normaal
stadium I	lichte COPD: geringe bronchusobstructie (FEV ₁ /VC < 70% naar FEV ₁ ≥ 80% van de voorspelde waarde) en meestal, maar niet altijd, chronisch hoesten en sputumproductie. In dit stadium is het individu zich vaak niet bewust dat zijn of haar longfunctie abnormaal is
stadium II	matig ernstige COPD: verslechterende longfunctie (50% < FEV ₁ ≤ 80% van de voorspelde waarde), en meestal progressie van de symptomen met kortademigheid bij inspanning
stadium III	ernstige COPD: verder verslechterende longfunctie (30% ≤ FEV ₁ < 50% van de voorspelde waarde), toename van de kortademigheid en herhaalde exacerbaties met een effect op de kwaliteit van leven. Exacerbaties van symptomen met een effect op de kwaliteit van leven en de prognose worden vooral gezien bij patiënten met een FEV < 50% van de voorspelde waarde
stadium IV	zeer ernstige COPD: ernstige longfunctiestoornis (FEV ₁ < 30% van de voorspelde waarde) of de aanwezigheid van een chronische respiratoire insufficiëntie. Bij deze complicaties kunnen patiënten een ernstige (stadium IV) COPD hebben, zelfs als de FEV ₁ > 30% is. In dit stadium is de kwaliteit van leven sterk verslechterd en kunnen de exacerbaties levensbedreigend zijn.

een thoraxfoto en de ernst van de longfunctiestoornissen. Kenmerkende röntgenologische afwijkingen bij emfyseem zijn: laagstaande longgrenzen, bullae, grote retrosternale ruimte, klein slank hart en grote pulmonale vaten. Om de anatomische schade in kaart te brengen en om de locatie van bullae vast te stellen (met het oog op eventuele bullectomie) wordt vaak een high resolution CT-scan gemaakt. De afwijkingen die hierbij worden gevonden blijken redelijk te correleren met de stoornis in de diffusiecapaciteit. In de normale patiëntenzorg is het, naast de genoemde diagnostiek, niet noodzakelijk een HRCT-scan te maken voor het stellen van de diagnose.

Elektrocardiografie. Een ECG wordt gemaakt ter beoordeling van de rechtsbelasting als gevolg van COPD. Bij veel patiënten met COPD kan, mede als gevolg van rookgewoonten, ook coronaïrlijden worden vastgesteld. De beoordeling van het ECG is van belang in de differentiële diagnose van kortademigheidsklachten.

Een *arteriële bloedgasanalyse* geeft informatie over de mate van hypoxemie (P_{O₂}), de alveolaire ventilatie (P_{CO₂}) en de metabole compensatie van een eventuele respiratoire insufficiëntie (pH, bicarbonaat). Een hoog gehalte aan bicarbonaat in de bloedgasanalyse wijst op een reeds lang bestaande respiratoire insufficiëntie.

Bij een aantal patiënten is een *hoog Hb en een verhoogde hematocriet* aantoonbaar als uiting van een reeds lang bestaande hypoxemie.

Een indruk over het inspanningsvermogen van een patiënt met COPD kan worden verkregen door *fietsergometrie* of tijdens een looptest. Door de kortademigheid tijdens inspanning te scoren, kan een indruk worden verkregen van de ernst van de beperkingen.

Beloop

Behalve de bovengenoemde klachten is de daling van de longfunctie in de tijd kenmerkend voor COPD. Bij gezonde personen daalt de FEV₁ ongeveer 20 tot 30 ml per jaar, maar bij patiënten met COPD kan dit oplopen tot meer dan 200 ml per jaar. Er bestaat geen eenduidig patroon in de daling van de FEV₁. Sommige patiënten verbeteren in het begin van de behandeling, maar de longfunctie daalt in de loop der jaren toch versneld ten opzichte van de gezonde bevolking. Andere patiënten verslechteren vrijwel doorlopend, met een vast longfunctieverlies per jaar. Ten slotte is er een groep patiënten die een sterk gestoorde longfunctie heeft en gedurende een groot aantal jaren stabiel slecht blijft.

Complicaties

Exacerbaties

Bij COPD-patiënten komen frequent exacerbaties voor die worden gekenmerkt door een toename van de kortademigheidsklachten en sputumproductie ('acute on chronic'). Vaak is het frequent hoesten ineffectief en vermoeiend. Het slapen gaat slecht en veel patiënten kunnen niet meer plat liggen. De oorzaak van de exacerbatie is vaak niet aan te geven. Mogelijke oorzaken zijn:

- virale infecties van bovenste en onderste luchtwegen, gevolgd door een bacteriële infectie;
- bacteriële infectie (bedenk dat bij veel patiënten met COPD de luchtwegen reeds zijn gekoloniseerd met potentieel pathogene micro-organismen);
- expositie aan irritantia;
- (micro)aspiratie;
- cardiale complicatie;
- longembolie (vooral bij patiënten met een hoge hematocriet als gevolg van een chronisch lage P_{O₂}).

Bij een ernstige COPD leidt een exacerbatie gemakkelijk tot een respiratoire insufficiëntie.

Respiratoire insufficiëntie

Bij patiënten met een eindstadium van COPD ontstaat tijdens een exacerbatie vaak een respiratoire insufficiëntie. In deze situatie kan een patiënt het taaie, etterige sputum niet meer ophoesten, de kortademigheid neemt toe en er ontstaat een respiratoire insufficiëntie. De volgende verschijnselen zijn alarmerend:

- cyanose;
- vol zitten;
- sufheid;
- tekenen van uitputting, vermoeidheid;
- perifere vasodilatatie;
- rode ogen;
- tremoren;
- tekenen van (toegenomen) rechtsdecompensatie.

Bij het onderzoek van de patiënt moet men vooral letten op het bewustzijn en tekenen van uitputting. De arteriële bloedgassen vertonen een hypoxemie en een hypercapnie. Het zuur-base-evenwicht laat het patroon zien van een renaal gecompenseerde ventilatoire acidose met een hoog bicarbonaat- en een laag chloorgehalte in het serum. De pH is meestal laag normaal. Veel patiënten met een zeer ernstig COPD verdragen een hypoxemie en een hypercapnie redelijk goed en de arteriële bloedgassen moeten, indien mogelijk, worden vergeleken met waarden die van de patiënt bekend zijn. Hiermee kan de ernst van de situatie waarin de patiënt zich bevindt worden ingeschat. In veel gevallen gebruiken patiënten met COPD ook diuretica, waardoor de interpretatie van het zuur-base-evenwicht moeilijk is.

Pulmonale hypertensie

Door het verlies aan longvaatbed en door een chronische respiratoire insufficiëntie ontstaat op den duur pulmonale hypertensie, met als gevolg een rechtsbelasting, gevolgd door rechts hypertrofie en nadien rechtsdecompensatie.

Pneumothorax

Bij patiënten met (bulleus) emfyseem als onderdeel van COPD wordt vaker dan bij gezonden een pneumothorax gezien. Een pneumothorax bij COPD-patiënten heeft de neiging lang te lekken als gevolg van de slechte kwaliteit van het longweefsel. Een enkele keer wordt een hematothorax gezien doordat bij het ontstaan van een pneumothorax een pleura-adhesie losscheurt, waardoor een bloeding ontstaat.

Therapie

Onderhoudstherapie

De bronchusobstructie bij COPD-patiënten is voornamelijk het gevolg van inflammatoire processen in de luchtwegen, verlies van elastische retractiekrachten van het longweefsel (emfyseem) en hypertrofie en contractie van bronchiaal glad spierweefsel. Tevens blijken de klachten te worden veroorzaakt door afwijkingen in de ademhalingspijpen wat betreft kracht en uithoudingsvermogen. De behandeling is gericht op verlichting van de klachten, verbetering van het inspanningsvermogen, voorkomen en behandelen van exacerbaties, verbeteren van de kwaliteit van leven en afremmen van toekomstige achteruitgang van de longfunctie.

In tabel 16.9 zijn de principes van de therapie bij COPD weergegeven.

Stoppen met roken. De eerste stap van de therapie is altijd het advies te stoppen met roken en de patiënt daarbij te begeleiden. Dit is de enige methode waarvan bewezen is dat de achteruitgang van de longfunctie wordt geremd en mortaliteit wordt voorkomen. Het gunstige effect op de longfunctie treedt op bij zowel vrouwen als mannen, op elke leeftijd, bij zware rokers en bij elk stadium van COPD. Dit betekent dat stoppen met roken de beste optie is om versnelde achteruitgang van de longfunctie te voorkomen.

COPD-patiënten hebben een sterkere nicotineverslaving dan rokers zonder COPD. Daarom is het van groot belang een goede

Tabel 16.9 Behandelingsprincipes bij COPD.

stadium I – lichte COPD (FEV ₁ < 80%)	<ul style="list-style-type: none"> – stop met roken – influenzavaccinatie – voeg indien nodig luchtwegverwijder toe
stadium II – matig ernstige COPD (FEV ₁ 50-80%)	<ul style="list-style-type: none"> – voeg dagelijks gebruik van een of meer langwerkende luchtwegverwijders toe – start revalidatie/reactivering
stadium III – ernstige COPD (FEV ₁ 30-50%)	<ul style="list-style-type: none"> – voeg inhalatiecorticosteroiden toe bij recidiverende exacerbaties
stadium IV – zeer ernstige COPD (FEV ₁ < 30%)	<ul style="list-style-type: none"> overweeg: <ul style="list-style-type: none"> – zuurstof – bullectomie

interventie te bieden. Er zijn programma's die daarbij kunnen helpen (Stivoro), maar het is belangrijk dat de patiënt zelf gemotiveerd is om te stoppen met roken. Er zijn aanwijzingen dat de confrontatie met de aandoening bijdraagt aan de slaagkans van de stoppoging. Daarnaast zijn er nog hulpmiddelen die het succespercentage enigszins verhogen, zoals nicotinevervangende middelen en antidepressiva (waaronder ook bupropion). Als deze laatste hulpmiddelen worden gecombineerd met gedragsgerichte interventies, vergroot dit de kans dat de patiënt stopt met roken.

Inhalers. De toedieningsvorm van de medicamenten vraagt bij oudere patiënten met COPD veel aandacht. Dosisaërosolen zijn over het algemeen niet geschikt voor patiënten met een slechte hand-longcoördinatie. Gebruik daarom poederinhalatie of een dosis-aërosol met een voorzetkamer. Slechts in enkele gevallen is een vernevelaar effectiever dan de andere gebruikelijke medicamenten per inhalatie.

Corticosteroiden. De laatste jaren zijn onderzoeken uitgevoerd met inhalatiecorticosteroiden bij COPD-patiënten. In deze onderzoeken werd beoordeeld of deze middelen effect hebben op de achteruitgang van de longfunctie in de tijd. Bij het begin van de behandeling met inhalatiecorticosteroiden werd een geringe verbetering van de longfunctie gezien ten opzichte van een placebo-behandeling, maar er was geen effect op de jaarlijkse achteruitgang van de longfunctie. Bij patiënten met een zeer slechte longfunctie hebben inhalatiecorticosteroiden wel effect op het aantal exacerbaties; de middelen bewerkstelligen een afname tot ongeveer 25%. Daarnaast verbeteren ze de kwaliteit van leven van de patiënt.

Anticholinergica. De contractie van bronchiaal glad spierweefsel wordt bij COPD-patiënten voornamelijk bepaald door cholinerge activiteit. Anticholinergica voldoen hier dan ook even goed of beter dan bèta-agonisten. De dosering is drie- à viermaal daags 40 µg ipratropiumbromide per poederinhalator of per dosis-aërosol; eventueel kan de dosis worden verhoogd. Het langwerkende tiotropium heeft inmiddels ook een plaats in de onderhoudsbehandeling van COPD. Dit middel vermindert de klachten en reduceert het aantal exacerbaties bij patiënten met

COPD (onderzocht in stadium II en IV). Bij zeer ernstig zieke patiënten kan een anticholinergicum via een vernevelaar als onderhoudsbehandeling worden toegediend. De behandeling is tijdrovend, belastend en duur, zodat een scherpe indicatie moet bestaan. Het is niet noodzakelijk dat de behandeling met anticholinergica tijdens een exacerbatie wordt onderbroken. Het indrogende effect op het sputum is niet groot. Recent is gebleken dat toevoeging van het langwerkende bètamimeticum formoterol de spirometrische waarden verder verbetert.

Bèta-agonisten zijn het effectiefst bij astmapatiënten, maar blijken bij veel COPD-patiënten ook een goed effect te sorteren. Kortwerkende bèta-agonisten kunnen acute klachten verminderen en worden ook wel preventief gebruikt ter bescherming tegen hyperreactieve prikkels zoals kou en mist. Langwerkende bèta-agonisten doen dit eveneens. Veel COPD-patiënten hebben 's morgens meer last van kortademigheid dan gedurende de dag. Dit probleem wordt minder door het tweemaal daags inhaleren van een langwerkend bètamimeticum. De voorkeur wordt gegeven aan een combinatie met een anticholinergicum omdat dit een additief effect heeft. Momenteel hebben langwerkende bèta-2-agonisten een duidelijke plaats bij de behandeling van COPD, al of niet in combinatie met een inhalatiecorticosteroid.

Theofylline. Theofylline heeft een geringe therapeutische breedte en kan sterk wisselen in inter- en intra-individuele kinetiek. De klaring kan worden beïnvloed door verschillende ziektebeelden (onder andere decompensatio cordis) en ook door comediatie. Door al deze factoren is behandeling met theofylline moeilijk en zijn bepalingen van de serumconcentratie onontkoombaar. Het middel blijft echter een plaats houden als bronchusverwijder bij zeer ernstig zieke COPD-patiënten, ook al omdat het een licht diuretisch en een stimulerend effect heeft op het centrale zenuwstelsel en mogelijk de vermoeibaarheid van skeletspieren doet afnemen.

Het geneesmiddel wordt oraal vrijwel uitsluitend in een vorm met vertraagde afgifte gegeven. Men begint met een dosering van 300 mg 2 dd en bepaalt na vijf à zeven dagen de bloedspiegel van theofylline. Daarna kan de dosering eventueel worden aangepast. Bij ziekenhuisopname van een patiënt die met theofylline wordt behandeld, moet de serumconcentratie van theofylline worden gecontroleerd. Dit moet dagelijks gebeuren bij patiënten met rechtsdecompensatie.

Mucolytica en antioxidantia. Bij zeer taai sputum kunnen mucolytica (bijvoorbeeld acetylcysteïne, carbocysteïne) worden overwogen. De werking van deze middelen berust op het verbreken van de S-S-bruggen in glycoproteïnen. Er zijn aanwijzingen dat N-acetylcysteïne oraal in hoge doseringen bij ernstig COPD het aantal exacerbaties kan verminderen. Dit berust mogelijk op de antioxidatieve werking. Het middel kan de achteruitgang van de longfunctie echter niet remmen.

Influenzavaccinatie. Alle patiënten met COPD worden gevaccineerd tegen influenza. De vaccinatie reduceert bij ouderen het aantal ziekenhuisopnamen voor longontsteking met 52%, de sterfte met 70% en het aantal dokterscontacten voor respiratoire klachten met 11%. Influenzavaccinatie wordt aanbevolen voor mensen met astma en COPD op alle leeftijden.

Longrevalidatie

Patiënten met COPD worden fysiek steeds minder actief omdat zij hinder ondervinden van kortademigheid bij (geringe) inspanning. Daardoor worden de spieren steeds minder belast en ontstaat atrofie. Ook de voedselinname van COPD-patiënten is vaak te gering ten opzichte van het energieverlies. Daardoor ondervinden de patiënten meer beperkingen en handicaps dan strikt genomen aan de longfunctiestoornissen kunnen worden toegeschreven. Door de toegenomen ademaarbeid en de recidiverende infecties is het rustmetabolisme van COPD-patiënten vaak verhoogd. Veel patiënten raken in een sociaal isolement en zijn op den duur tot minder in staat dan gezien de functiestoornissen mogelijk is.

Voor COPD-patiënten zijn programma's ontwikkeld ter verbetering van de klinische situatie. Daardoor kunnen de inspanningstolerantie en de kwaliteit van leven worden verbeterd en de kortademigheidsklachten worden verminderd. De programma's bestaan uit training, verbetering van de voedingstoestand en het aanleren van strategieën om kortademigheid te voorkomen ('coping').

Voeding

Er bestaan sterke aanwijzingen dat de voedingstoestand van patiënten met COPD invloed heeft op het functioneren en op de prognose van de aandoening. Het lijkt daarom van belang diagnostiek uit te voeren naar een verminderde voedingstoestand bij patiënten met matig, ernstig en zeer ernstig COPD (GOLD stadium II-IV), bij wie ondergewicht, ongewenst gewichtsverlies en/of een tekort aan vetvrije massa (spiermassa) bestaat. Er zijn aanwijzingen dat voedingsinterventie in combinatie met revalidatie een gunstig effect heeft.

Chirurgische reductie van het longvolume

Bij patiënten met COPD op basis van ernstig emfyseem kan een functionele verbetering worden verkregen door resectie van aangetaste longdelen. Een dergelijke ingreep verbetert de overleving van COPD-patiënten alleen als er een slechte inspanningstolerantie bestaat bij emfyseem dat voornamelijk is gelokaliseerd in de bovenvelden. De FEV₁ verbetert en de loopafstand van de patiënt wordt vergroot. Het effect van de operatie is voor een deel toe te schrijven aan de verbeterde kracht-lengteverhouding van de ademhalingspijpen door verkleining van de thorax, waardoor het uithoudingsvermogen van de spieren toeneemt.

Longtransplantatie

Slechts in enkele gevallen wordt een longtransplantatie uitgevoerd. Het betreft dan patiënten met een eindstadium van COPD, die optimaal zijn behandeld, naast revalidatie en voedingssubstitutie, maar desalniettemin een slechte kwaliteit van leven en ernstige beperkingen blijven houden. Er mag uiteraard geen ernstige comorbiditeit bestaan. Hoewel de functionele situatie verbetert, wordt de prognose niet gunstig beïnvloed.

Exacerbaties bij COPD

Bij een exacerbatie bij COPD-patiënten wordt geadviseerd vroegtijdig te beginnen met een korte prednis(ol)onstoot. Dit versnelt de verbetering van de opgetreden verslechtering van de

longfunctie en van de symptomen bij een exacerbatie, voorkomt dat er snel opnieuw een exacerbatie optreedt en voorkomt meestal een ziekenhuisopname. Twee weken behandeling blijkt even goed te zijn als acht weken, zodat aan de eerste periode de voorkeur wordt gegeven, zeker gezien de bijwerkingen van oraal steroïdgebruik. In veel gevallen is de patiënt zeer goed in staat zelf te beoordelen of er een indicatie voor corticosteroïden bestaat en kan hij meestal zonder overleg met de huisarts een kuur beginnen. Omdat vaak een bacteriële component aan de klachten bijdraagt, wordt geadviseerd patiënten met een slechte longfunctie of met hoge koorts een antibioticakuur voor te schrijven. De bronchusverwijdende behandeling kan doorgaans in dezelfde dosering worden voortgezet of geïntensiveerd.

Uit vele dubbelblinde onderzoeken is gebleken dat chronisch gebruik van langwerkende bètamimetica, langwerkende anticholinergica, inhalatiocorticosteroïden, combinatiepreparaten van inhalatiocorticosteroïden en langwerkende bètamimetica en acetylcysteïne de exacerbatiefrequentie kan reduceren. Dit is onderzocht bij patiënten met overlap tussen COPD stadium II en stadium III-IV. Of dit ook het geval is bij stadium I is zeer de vraag, omdat het aantal exacerbaties bij minder ernstig COPD kleiner is. In een fase-I-onderzoek is gebleken dat het aantal exacerbaties weer toeneemt als patiënten die inhalatiocorticosteroïden gebruiken, deze weer staken. Dit laatste bevestigt het gunstige effect van deze medicijnen bij COPD. Het onderliggende mechanisme is echter nog onbekend.

Bij een chronische respiratoire insufficiëntie door COPD zijn de behandelingsmogelijkheden in de thuissituatie vaak beperkt. In de kliniek bestaat de behandeling meestal uit:

- prednisolon intraveneus in een dosering van 75 mg per 24 uur, hetgeen in ongeveer één week wordt afgebouwd; in vrijwel alle gevallen wordt begonnen met een oplaaddosis van 50 mg prednisolon i.v.;
- als regel wordt tevens begonnen met het vernevelen van salbutamol, in combinatie met ipratropiumbromide;
- soms wordt op geleide van de bloedspiegel begonnen met theofylline i.v.;
- op geleide van sputumkweken worden antibiotica gegeven;
- op geleide van arteriële bloedgasen wordt zuurstof toegediend.

Tijdens een exacerbatie waarvoor een ziekenhuisopname is geïndiceerd, is een aanvullende fysiotherapeutische behandeling vaak gewenst (houdingsdrainage, ademhalingsoefeningen, verbetering van de hoesttechniek), vooral wanneer een goede bronchusverwijding is bereikt.

Andere therapeutische maatregelen

Fysiotherapie. De luchtwegen produceren continu mucus waarin ingeademde partikels worden gevangen en naar de orofarynx worden getransporteerd. Bij veel COPD-patiënten ontstaat een teveel aan sputum door een verstoord transport naar de orofarynx en een toegenomen mucussecretie in de luchtwegen. Een verhoogde accumulatie van mucus komt vooral voor bij een toename van de bronchusobstructie, meestal als gevolg van een bacteriële of virale infectie van de luchtwegen.

Een fysiotherapeutische behandeling is gericht op sputummobi-

lisatie en expectoratie. Daarvoor is allereerst een goede hoesttechniek noodzakelijk. Het hoesten is vooral effectief bij een hoge expiratoire flow, waarbij het uit te hoesten sputum zich al in de hogere luchtwegen moet bevinden. Bij veel patiënten is een hoge expiratoire flow niet haalbaar als gevolg van obstructief longlijden. Deze patiënten wordt het ‘huffen’ aangeleerd: een geforceerde uitademingsstoot met open glottis, waarbij er minder intrapulmonale druk wordt opgebouwd. Deze techniek wordt veelal ondersteund door houdingsdrainage, waarbij de patiënt gedurende langere tijd een bepaalde houding aanneemt, met als doel het sputum uit de lagere luchtwegen in de hogere luchtwegen te brengen, waarna het kan worden uitgehoest. Als aanvulling op het hoesten en het ‘huffen’ worden ook vaak ademhalingsoefeningen gedaan.

Behalve aan het bevorderen van de sputumexpectoratie werkt de fysiotherapeut ook vaak aan het optimaliseren van de adembeweging. De laatste jaren heeft het verbeteren van de pompfunctie van de ademhalingsmusculatuur grote belangstelling. Aan de versterking van de spierpomp wordt vooral aandacht geschonken in longrevalidatieprogramma's.

Zuurstof. Het toedienen van zuurstof thuis aan patiënten met een chronische respiratoire insufficiëntie door COPD verlengt het leven, vermindert het aantal ziekenhuisopnamen en verbetert het inspanningsvermogen, het psychisch functioneren en de kwaliteit van het leven. De effecten op de prognose bestaan echter alleen als de patiënt minimaal 15 uur per dag zuurstof gebruikt. Zuurstof thuis is kostbaar en heeft sociale en praktische consequenties (niet roken!) voor de patiënt en zijn omgeving. Een goede indicatie is dan ook een vereiste. Bij een patiënt die goed op medicatie is ingesteld en een stabiele klinische conditie heeft (dus bij optimale behandeling), met een arteriële zuurstofspanning (P_{O_2}) lager dan 7,3 kPa (circa 50 mmHg), wordt zuurstof thuis geadviseerd. Bij een P_{O_2} tussen 7,4 en 8,7 kPa heeft zuurstof geen gunstig effect op de overleving. Wel wordt zuurstof toegediend indien er tevens pulmonale hypertensie of perifeer oedeem bestaat, of bij een hematocriet $> 0,55$. Ten slotte wordt zuurstof toegediend bij een exacerbatie met hypoxemie. Dit verbetert de druk in de arteria pulmonalis, de cardiac output en de zuurstofafgifte aan het centrale zenuwstelsel en andere vitale organen. Tevens verbetert de afweer en het mucociliaire transport in de long.

In Nederland is zuurstof in verschillende vormen beschikbaar:

- zuurstof in flessen;
- vloeibare zuurstof;
- zuurstofconcentrator.

De verschillende vormen hebben hun eigen indicatiegebied dat afhankelijk is van de mobiliteit van de patiënt, de huiselijke omstandigheden en de prognose van de aandoening. Zuurstof in grote metalen flessen kan alleen worden gebruikt door patiënten die immobiel zijn of een zeer beperkte actieradius hebben. De zuurstofflessen zijn, enigszins afhankelijk van het gebruik, vrij snel leeg en moeten daarom regelmatig worden vervangen. Een alternatief voor deze groep patiënten is een zuurstofconcentrator die zuurstof uit de lucht haalt. Dit apparaat heeft de omvang van een koelkast en maakt een brommend geluid. Vloeibare zuurstof zit in een tank met een gewicht van 5 kg, die door de meeste

patiënten goed te dragen is. Deze tank moet echter regelmatig worden gevuld uit een moedertank, die groot en zwaar is. De kosten van vloeibare zuurstof zijn hoger dan van de twee andere toedieningswijzen.

De indicatie voor zuurstoftoediening gaat op geleide van de arteriële bloedgasen of perifere saturatiemetingen door gebruik te maken van een pulse-oxymeter.

Gevaren van zuurstof. Patiënten met een chronische respiratoire insufficiëntie ($P_{O_2} < 8$ kPa, $P_{CO_2} > 6,0$ kPa) bij COPD hebben hypercapnie als gevolg van alveolaire hypoventilatie. De ventilatoire ‘drive’ van deze patiënten is grotendeels afhankelijk van de P_{O_2} . De patiënt met een chronische respiratoire insufficiëntie neigt vooral tijdens een exacerbatie tot CO_2 -retentie. Als bij een respiratoire insufficiëntie veel zuurstof wordt toegediend, zal dit dus ten nadele gaan van de respiratoire drive, wat tot verdere verslechtering van de patiënt kan leiden. Deze patiënten mogen uitsluitend zuurstof krijgen onder strikte condities, waarbij de arteriële bloedgasen moeten worden gecontroleerd.

De laatste jaren wordt vaak gebruikgemaakt van zuurstofsaturatiemeters, waarmee via de huid de saturatie van het bloed kan worden bepaald. Dergelijke meters moeten bij patiënten met COPD met grote terughoudendheid worden gehanteerd, omdat door zuurstoftoediening weliswaar de saturatie toeneemt, maar de hypercapnie en acidose die het gevolg zijn van de zuurstof, worden door een saturatiemeter niet aangegeven.

Kernpunten

- COPD is een veelvoorkomende aandoening. De prevalentie van COPD in Nederland wordt geschat op 2,4% van de mannen en 1,7% van de vrouwen, met een sterker stijgende trend bij vrouwen.
- Als bij een patiënt met een luchtwegobstructie de FEV_1 toeneemt na inhalatie van een luchtwegverwijder tot binnen het normale gebied, is er per definitie sprake van astma en niet van COPD.
- Bij patiënten met COPD stadium III en IV moet men bij recidiverende exacerbaties inhalatiecorticosteroïden voorschrijven.
- Stoppen met roken is de belangrijkste therapie bij COPD en heeft op elk moment van het ziektebeloop een gunstig effect.

16.4 Longtumoren

Longkanker is de meest voorkomende kwaadaardige tumor bij mannen. Terwijl bij mannen vanaf 1995 een geleidelijke daling van longkanker optreedt, neemt het aantal vrouwen met longkanker schrikbarend toe. Het is nog altijd een ziekte van de oudere man tussen 60 en 70 jaar, maar ook bij jongere mannen en vrouwen komt de ziekte voor. In Nederland sterven per jaar meer dan 7000 mannen en meer dan 1000 vrouwen aan longkanker. Er is een duidelijke associatie tussen het vóórkomen van longkanker en het aantal sigaretten dat wordt gerookt. Ondanks

de veranderingen van de rookgewoonten in de bevolking is de verwachting dat het aantal patiënten met longkanker tot diep in de 21e eeuw hoog zal blijven. De associatie tussen roken en longcarcinoom is vooral sterk bij het plaveiselcel-, het adeno-, en het kleincellige anaplastische carcinoom.

Kernpunt

- Klinisch wordt longkanker ingedeeld in:
 - kleincellig bronchuscarcinoom;
 - niet-kleincellig bronchuscarcinoom.

16.4.1 Longkanker

Oorzaken

De sterk gestegen tabaksconsumptie na de Tweede Wereldoorlog is voor meer dan 90% verantwoordelijk voor de sterke toename van longkanker. Als andere oorzaken kunnen vooral worden aangemerkt expositie aan asbest, nikkel en chroom. Gechlorerde koolwaterstoffen en benzeen worden eveneens genoemd als oorzakelijke factoren voor het ontstaan van longmaligniteiten. Ook COPD is een onafhankelijke risicofactor voor het ontstaan van longkanker; vooral de combinatie roken en COPD heeft in een groot aantal gevallen longkanker tot gevolg. Roken veroorzaakt mutaties van het DNA in cellen van de luchtwegen. Een van de bekendste verworven mutaties in het DNA is het p53 dat een rol speelt bij de regulatie van de celcyclus. Als p53 is gemuteerd, kan geen apoptose van cellen plaatsvinden en is een maligne ontwikkeling van cellen mogelijk. Een dergelijke mutatie van p53, naast het bestaan van zo'n twintig andere genetische en epigenetische modificaties van het DNA, verklaart het risico op het ontstaan van longkanker, ook nadat het roken is gestaakt. Het absolute risico voor het krijgen van longkanker blijft de rest van het leven bestaan, terwijl het relatieve risico afneemt omdat het risico bij voormalige rokers wordt vergeleken met een populatie waarin nog een substantieel aantal rokers voorkomt. Het relatieve risico voor longkanker bij voormalige rokers komt nooit meer terug op het niveau van een niet-roker.

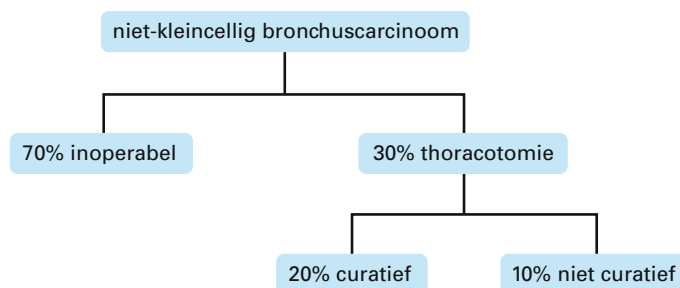
In een aantal klinisch-epidemiologische onderzoeken is aangetoond dat een genetische predispositie kan leiden tot een verhoogd risico op longkanker.

Pathologie

Longcarcinomen kunnen histologisch worden onderverdeeld in vier groepen; procentueel is de indeling als volgt:

- | | |
|---------------------------------|-----|
| – planocellulair carcinoom | 35% |
| – adenocarcinoom | 20% |
| – grootcellig bronchuscarcinoom | 20% |
| – kleincellig bronchuscarcinoom | 25% |

De verdubbelingstijd van deze tumoren is afhankelijk van de histologische component: planocellulair carcinoom ongeveer 100 dagen, adenocarcinomen ongeveer 180 dagen, grootcellige



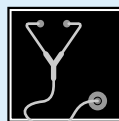
Figuur 16.23 Onderverdeling van behandelingsvormen van het niet-kleincellig bronchuscarcinoom.

carcinomen ongeveer 90 dagen en het snelgroeiende kleincellige bronchuscarcinoom ongeveer 30 dagen.

Voor de klinische praktijk wordt deze indeling vaak vereenvoudigd tot twee groepen: de kleincellige bronchuscarcinomen en de niet-kleincellige bronchuscarcinomen. Tot de laatste groep behoren het planocellulair carcinoom, het adenocarcinoom en het grootcellige carcinoom.

Het niet-kleincellige longcarcinoom is alleen curabel door chirurgie (figuur 16.23). Inoperabele vormen van longkanker komen in aanmerking voor combinatietherapieën van chemotherapie, chirurgie en/of radiotherapie of alleen palliatieve chemotherapie. De kleincellige longtumoren zijn bij de klinische presentatie vrijwel altijd gemetastaseerd en worden behandeld met chemotherapie.

Bijna alle longtumoren groeien in de grote en in de kleine luchtwegen. Alleen het adenocarcinoom groeit vaak in de periferie van de luchtwegen. Het bronchio-alveolaircelcarcinoom is een variant van het adenocarcinoom.



Intermezzo 16.3

Roken en COPD zijn risicofactoren voor longkanker

Een 56-jarige man heeft altijd goed gefunctioneerd in de bouw. Hij komt bij de huisarts omdat hij naast zijn rokershoest last heeft van een niet-productieve 'hoest'. Desgevraagd meldt hij dat hij een week tevoren eenmaal een draadje bloed heeft opgegeven. Op aandringen van zijn vrouw meldt hij zich nu. Hij vertelt dat hij vanaf zijn veertiende jaar shag rookt. Hij is niet kortademig in rust, maar merkt de laatste jaren wel dat inspanning tot kortademigheid leidt.

Bij onderzoek ziet de huisarts een goed gebouwde man die in rust niet kortademig is. Over de longen is er sonore percussie, normaal ademgeruis en een licht verlengd exsperium. Links supraclaviculair is een harde, pathologisch aanvoelende lymfeklier palpabel. De huisarts verwijst de patiënt naar de longarts, waarbij hij het vermoeden uitsprekt van een bronchuscarcinoom bij een patiënt met anamnestic COPD.

Kliniek

De longen kunnen worden beschouwd als betrekkelijk stille organen. Daardoor zijn longtumoren in het begin van hun levenscyclus in de meeste gevallen symptomeloos aanwezig. In veel gevallen presenteren patiënten zich met reeds grote tumoren waarvan men pas relatief kort last heeft. Oplettendheid is geboden bij personen die roken en COPD hebben en vervolgens een te lang bestaande verkoudheid hebben of een van de volgende alarmsymptomen:

- veranderd hoestpatroon, continu hoesten, of bij COPD-patiënten een duidelijke verandering van het hoestpatroon;
- hemoptoë;
- verandering van bestaande kortademigheidsklachten;
- klachten van recidiverende luchtweginfecties of het ontstaan van een obstructiepneumonie op basis van afwijkingen in de grote luchtwegen;
- moeheid en/of vermagering; fors afvallen in korte tijd kan een teken van metastasering zijn;
- pijn als gevolg van doorgroei of metastasering;
- gedragsveranderingen door cerebrale metastasen.

Hoesten

Veel patiënten hebben weinig last van hoesten als gevolg van een longtumor. Vooral COPD-patiënten besteden aan dit symptoom vaak weinig aandacht omdat zij meestal al jaren in meer of mindere mate hoesten. Bij navragen is het hoestpatroon of het karakter van het hoesten vaak wel veranderd.

Hemoptoë

Hemoptoë is vaak een van de eerste symptomen van een longcarcinoom. Hoewel een infectie – vooral bij patiënten met COPD of bronchiëctasieën – ook wel eens tot hemoptoë kan leiden, is het raadzaam dit symptoom altijd serieus te nemen en ervan uit te gaan dat een longcarcinoom tot de mogelijkheden behoort.

Kortademigheid

Door partiële afsluiting van een van de grote luchtwegen kan in korte tijd ernstige kortademigheid ontstaan. Een COPD-patiënt kan vaststellen dat deze kortademigheid anders van karakter is dan de ‘normale’ benauwdheid. Soms is de partiële afsluiting op afstand te horen als een stridor, of met behulp van een stethoscoop als een ‘wheeze’ of opgeheven ademgeruis bij lichamelijk onderzoek.

Recidiverende luchtweginfecties of pneumonie

Bij rokers, en zeker bij rokers uit de COPD-groep, komen vaak luchtweginfecties voor. Wanneer een luchtweginfectie of een pneumonie kort na een antibioticakuur recidiveert, is het raadzaam met de mogelijkheid van een longcarcinoom rekening te houden.

Bij deze zogenoemde alarmsymptomen is het vaak verstandig aanvullend onderzoek te doen in de vorm van röntgendiagnostiek. Daarbij moet worden aangetekend dat een negatieve röntgenopname van de thorax een longcarcinoom zeker niet uitsluit. Vooral centrale tumoren zijn röntgenologisch soms moeilijk te

ontdekken. Het verdere klinische beeld van een patiënt met longkanker wordt vooral bepaald door de lokalisatie van de tumor, door eventuele doorgroei of door metastasering op afstand.

Doorgroei van tumoren

Een tumor heeft de neiging in de omliggende structuren door te groeien, waardoor de volgende klachten en verschijnselen kunnen ontstaan.

- Als een tumor doorgroeit in de pleura ontstaat in vrijwel alle gevallen pijn in de borst. Het bekendst is in dit geval het zogenoemde sulcus-superior-syndroom (oude benaming is Pancoast-tumor), waarbij de tumor door de longtop heen groeit met aantasting van ribben, plexus brachialis of grensstreng. Behalve pijn veroorzaakt een sulcus-superior-syndroom soms neurologische verschijnselen in de arm, of het zogenoemde syndroom van Horner, met een verkleining van de pupil en een hangend ooglid aan de aangedane zijde.
- Kortademigheid door doorgroei in de nervus phrenicus, met als gevolg een eenzijdige verlamming van het diafragma. Op de thoraxfoto is een hoogstand van een diafragmaoepel te zien.
- Doorgroei in de slokdarm veroorzaakt passagestoornissen, waardoor de patiënt geen vast voedsel meer kan nemen.
- Vena-cava-superior-syndroom. Meestal ontstaat in enkele dagen een vernauwing en een afvloedbelemmering van de vena cava superior waardoor bij een patiënt met longkanker een stuwingshalshoof ontstaat. In de hals en soms in de schouders is de opgezette vene duidelijk zichtbaar. Ook kunnen de armen opgezet zijn.
- Heesheid als gevolg van longkanker berust meestal op doorgroei in de linker nervus recurrens op basis van een tumor in de linker longhilus.

Metastasering van een longcarcinoom vindt vaak in eerste instantie lymfogene plaats en later hematogene. Lymfogene metastasering verloopt via de hiluslymfeklieren (N_1) naar de mediastinale klieren (N_2) rond de hoofdcarina en paratracheaal, en soms naar de supraclaviculaire klieren (N_3). Een tumor in de linker onderkwab geeft in 60% van de gevallen een lymfekliermetastase aan de andere zijde (N_3) vanwege de anatomie van de lymfebanen. Hematogene metastasering komt bij het longcarcinoom frequent voor, met als voorkeurslokalisatie skelet, centraal zenuwstelsel, lever, bijnier en de andere long. Uiteraard hebben metastasen vaak klachten tot gevolg. In het bijzonder bot- en hersenmetastasen kunnen in een tamelijk vroeg stadium leiden tot symptomatologie.

Lichamelijk onderzoek

Bij het lichamelijk onderzoek buiten de thorax moet vooral worden gelet op het bestaan van supraclaviculaire lymfeklierzwellingen. Ook heesheid, het syndroom van Horner en het vena-cava-superior-syndroom zijn belangrijke symptomen die wijzen op lokale doorgroei in de borstorganen. Andere verschijnselen, zoals hepatomegalie en neurologische afwijkingen, wijzen op hematogene metastasering. Bij het onderzoek van de thorax vindt men soms een wheeze die het gevolg is van een vrijwel

volledige afsluiting van één van de grote luchtwegen. Een enkele keer wordt op basis van ectopische hormoonproductie een lichamelijke afwijking gevonden, zoals een cushingoid uiterlijk of ‘clubbing’ van de vingers.

Aanvullend onderzoek

Laboratoriumonderzoek draagt veelal niet bij aan de staging van het longcarcinoom.

Röntgendiagnostiek

Bij een vermoeden van een longcarcinoom is het maken van een röntgenfoto het eerst aangewezen onderzoek. Een typisch röntgenbeeld van een longcarcinoom bestaat niet. Meestal is een longcarcinoom zichtbaar als een ronde hard, als een massa in een van de longvelden of als een vergroting van de longhilus (zie figuur 16.5). Wanneer de afwijking heeft geleid tot afsluiting van een van de grote luchtwegen, is op de röntgenopname het beeld van een kwab-atelectase te zien.

Bij het planocellulair bronchuscarcinoom treedt soms een centrale necrose op waardoor het röntgenbeeld lijkt op een longabces of op een holtevormige afwijking zoals bij de ziekte van Wegener of bij tuberculose.

Computertomografie (CT) met contrasttoediening om de vaten goed af te scheiden van de mediastinale lymfeklieren, is standaarddiagnostiek bij een longcarcinoom. Een van de doelen van het onderzoek is het vaststellen van de lokalisatie van de primaire tumor en het zo goed mogelijk beoordelen van de uitbreiding van de tumor, zowel lokaal als naar de lymfeklieren. Op deze wijze kan gericht een bronchoscope worden uitgevoerd of een ander onderzoek om het vermoeden histologisch of cytologisch te bevestigen. Computertomografie is belangrijk voor de staging van het longcarcinoom.

Positronemissietomografie

Positronemissietomografie (PET) is een beeldvormend onderzoek waarbij gebruik wordt gemaakt van radioactieve tracers (positronenemitters) zoals fluorodesoxyglucose. Hiermee kan de metabole activiteit van weefsels worden gemeten en in beelden worden omgezet. In tumoren wordt de hoogste activiteit gezien. Met behulp van PET kunnen ook metastasen worden opgespoord.

Bronchoscopie

Voor het stellen van de diagnose longkanker zijn zowel het röntgenonderzoek van de longen als de bevindingen bij bronchoscopie van groot belang. In ongeveer 30% van de gevallen is de tumor bij bronchoscopie niet zichtbaar, maar kan vaak wel een cytologische diagnose worden verkregen. In de meerderheid van de gevallen kan door bronchoscopie een definitieve histologische diagnose worden gesteld door de beoordeling van het biopt. Daarnaast geeft een bronchoscopie ook een indicatie over de potentiële chirurgische mogelijkheden, omdat de plaats van de tumor in de luchtwegen exact kan worden bepaald. Het onderzoek draagt dus bij aan de staging van de tumor.

Percutane longbiopsie

In enkele gevallen wordt de diagnose verkregen door een directe transthoracale punctie. Een dergelijke punctie wordt altijd uit-

gevoerd onder röntgendoorlichting of op geleide van de CT-beelden.

Endoscopische echografie met naaldbiopsie

In de slokdarm wordt een speciale endoscoop ingebracht, met aan de tip een echokop waarmee ultrageluiden worden uitgezonden. Op deze manier kunnen mediastinale structuren zichtbaar worden gemaakt. Tijdens de ingreep, die onder lokale anesthesie wordt uitgevoerd en weinig belastend is voor de patiënt, worden op geleide van het echobeeld, onder direct zicht, naaldbiopsien uit verdachte lymfeklieren of mediastinale tumoren genomen.

Staging

Voor de staging van het longcarcinoom wordt gebruikgemaakt van de zogenoemde TNM-classificatie (tabel 16.10). De grootte van de primaire tumor wordt weergegeven door de T; de grootte kan worden bepaald met behulp van bronchoscopie en een thoraxfoto. De betrokkenheid van de hilaire lymfeklieren, die op de CT-scan wordt vastgesteld, geeft men aan met N₁. Heeft de ziekte zich verder uitgebreid naar het mediastinum, dan spreekt men van N₂-ziekte. Als de klieren aan de contralaterale kant van de primaire tumor of als de supraclaviculaire klieren zijn aangedaan, dan spreekt men van N₃-ziekte. Technieken om N₂- of N₃-ziekte aan te tonen zijn in eerste instantie beeldvormende onderzoeken, zoals computertomografie, positronemissietomografie (PET) en endoscopische echografie. Afwijkingen moeten echter geverifieerd worden met behulp van weefselonderzoek. Dit weefsel verkrijgt men door bij endoscopische echografie naaldbiopsien te nemen, carinapuncties via de bronchoscoop uit te voeren of door mediastinoscopie. De M-status moet worden vastgelegd met behulp van botscanning, PET-scanning of aanvullend röntgenonderzoek van de predilectieplaatsen of van die lokalisaties waarover de patiënt klachten heeft.

Bij twijfel over de resectabiliteit van de tumor wordt in de mees-

Tabel 16.10 Classificatie en staging van longcarcinoom.

stadium 0	carcinoma in situ
stadium I	intrapulmonale tumor zonder intrapulmonale lymfekliermetastasen
stadium II	intrapulmonale tumor met intrapulmonale lymfekliermetastasen of ingroei in thoracale structuren zoals de thoraxwand zonder lymfekliermetastasen
stadium III	intrapulmonale tumor met mediastinale lymfekliermetastasen en/of lokaal irresectabele tumor door verregaande ingroei in thoracale structuren zoals thoraxwand, diafragma of pericardium
stadium IV	intrapulmonale tumor met metastase(n) in een andere kwab dan waar de primaire tumor zich bevindt en/of metastasen naar bijnieren, lever, botten, hersenen of elders

In veel onderzoeken wordt stadium III onderverdeeld in stadium III-A en stadium III-B. In stadium III-B is de tumor groter of is verder lymfogeem gemetastaseerd dan in stadium III-A.

te gevallen besloten tot een mediastinoscopie of een parasternale mediastinostomie voor het verkrijgen van materiaal uit lymfeklieren van de hilus en het mediastinum.

Complicaties

Als gevolg van longkanker kunnen in het beloop van het ziekteproces verschillende verschijnselen, symptomen en complicaties ontstaan, afhankelijk van de lokalisatie, aard en omvang van de tumor.

Kortademigheid is een veelvoorkomende klacht, in het bijzonder bij tumorgroei in de grote luchtwegen. Vooral als slechts een deel van de luchtwegen is afgesloten, kunnen door de grote weerstand die tijdens de ademhaling moet worden overwonnen ernstige kortademigheidsklachten ontstaan. Als de betreffende luchtwegen geheel afgesloten raken, kan de kortademigheid afnemen.

Pleuravocht. In het beloop van longkanker wordt frequent een pleuritis carcinomatosa gezien, waardoor kortademigheid ontstaat. Als behandeling met systemische chemotherapie niet geïndiceerd is of niet het gewenste resultaat oplevert, resteert slechts een beperkt aantal behandelingsopties, zoals:

- punteren op geleide van de klachten;
- pleuradrain met klepsysteem en afloopzak;
- plakken van de pleura via een drain door talkose (pleuradese).

Pericardvocht. Bij een aantal patiënten ontstaat in het beloop van de ziekte pericardvocht, waardoor de hartfunctie wordt belemmerd. De behandeling bestaat uit punteren of chirurgisch draineren van het pericardvocht door middel van fenestratie.

Vena-cava-superior-syndroom. Bij een deel van de patiënten met een rechtszijdig longcarcinoom ontstaat als gevolg van doorgroei in de vena cava superior stuwning in de veneuze afvloei van hoofd en armen. De behandelingsmogelijkheden zijn beperkt en bestaan uit chemotherapie, bestraling en het plaatsen van een stent. Het effect van ontstollen ter vermindering van de klachten is niet bekend.

Bloeding. Een longbloeding is een ernstige complicatie in het beloop van de ziekte. Bij een geringe hemoptoë is veelal een expectatief beleid aangewezen. Een enkele maal ontstaat bij patiënten met longkanker een massale longbloeding; meestal overlijdt de patiënt binnen enkele minuten.

Obstructiepneumonie en longabces. Door afsluiting van de luchtwegen kan distaal van de obstructie een pneumonie ontstaan. Meestal reageert deze goed op corticosteroiden en antibiotica. Abcedering komt relatief weinig voor.

Pijn. Vooral bij doorgroei in de borstwand kan hevige pijn ontstaan door aantasting van botstructuren.

Metastasen op afstand. Bij de meeste patiënten met longkanker ontstaan in het beloop van de ziekte metastasen op afstand. Gedragsveranderingen, hoofdpijn, insulten of motorische stoornissen kunnen wijzen op hersenmetastasen. Naast hersenmetastasen komen frequent botmetastasen voor. Door radiotherapie kan worden geprobeerd pathologische fracturen in dragende botten te voorkomen. Chirurgische decompressie en radiotherapie zijn aangewezen bij een dreigende dwarslaesie.

Paraneoplastische syndromen. Bij een gering aantal patiënten met longkanker ontstaan neuropathieën of myopathieën. Dergelijke complicaties komen bij ongeveer 5% van de patiënten voor. Tot deze groep ziekten behoort het syndroom van Lambert-Eaton, waarbij verschijnselen worden gevonden die lijken op myasthenia gravis, met dit verschil dat de afwijkingen meer proximaal gelokaliseerd zijn.

In ongeveer 3% van de gevallen komt bij grootcellige en plancellulaire bronchuscarcinomen een hypertrofische pulmonale osteoarthropathie voor. Deze aandoening is ook bekend als het syndroom van Pierre Marie-Bamberger en wordt gekenmerkt door ernstige pijn en oedeem ter hoogte van de distale delen van de extremiteiten. Het verschijnsel wordt in het begin vaak gemist. Bij een aantal patiënten wordt bij de presentatie of gedurende het beloop van longkanker clubbing van de vingers gezien. Waarschijnlijk is hypertrofische pulmonaire osteoarthropathie pathofysiologisch verwant met de ontwikkeling van clubbing.

Bij een aantal patiënten komen klachten en symptomen voor die berusten op hormoonvorming. Voorbeelden zijn het Cushing-syndroom (vollemaansgelaat) en 'inappropriate' ADH-secretie (laag serumnatrium) bij kleincellige longcarcinomen.

Bij niet-kleincellige longcarcinomen wordt soms een hypercalciëmie gezien als gevolg van ectopische hormoonproductie.

Functionele evaluatie voor chirurgie

Veel tumoren zijn bij de eerste klinische presentatie groot, soms doorgegroeid in omliggende structuren en vaak gemetastaseerd. Daardoor is chirurgische therapie veelal niet mogelijk. Daarnaast is de mogelijkheid van operatie uiteraard sterk afhankelijk van de pulmonale, cardiale en algemene lichaamsfuncties. Doordat veel patiënten met een longcarcinoom afkomstig zijn uit de COPD-groep, is te verwachten dat zij bij de eerste presentatie al longfunctiestoornissen hebben. Door een nauwkeurige analyse van deze stoornissen en een aanvullende bepaling van de bijdrage van de linker en rechter long aan ventilatie en perfusie kan de postoperatieve stoornis goed worden getaxeerd. Absolute getallen bij welke longfunctie een longresectie al of niet mogelijk is, kunnen niet goed worden gegeven.

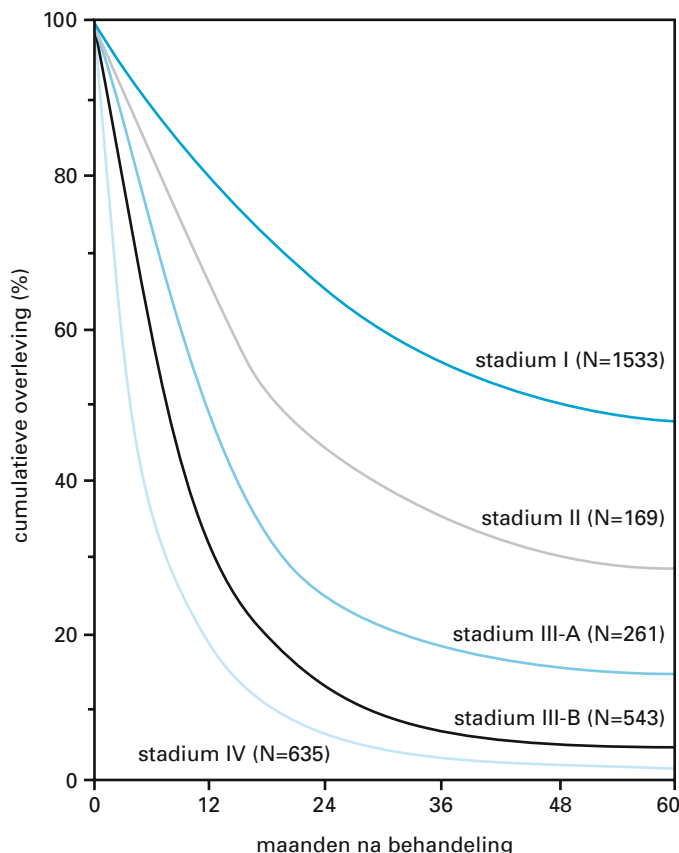
Een berekende postoperatieve FEV₁ van minder dan 1 liter leidt tot een sterk verhoogd risico op postoperatieve complicaties en blijvende invaliditeit.

In het algemeen zijn hypoxemie en hypercapnie bij inspanning duidelijke contra-indicaties voor longchirurgie. Ook het beoordelen van de cardiale functie is van groot belang bij de preoperatieve screening van een patiënt. In het bijzonder de pompfunctie, bijvoorbeeld uitgedrukt in ejectionfracctie, is een belangrijke maat voor het postoperatieve beloop.

Therapie

Niet-kleincellig bronchuscarcinoom

Chirurgie biedt kans op curatie bij een niet-kleincellig bronchuscarcinoom stadium I en II. Patiënten met een T₁₋₂N₀M₀-tumor hebben na chirurgie een vijfjaarsoverleving van ongeveer 50% (figuur 16.24). De laatste jaren wordt getracht de overleving te verbeteren door vóór de ingreep chemotherapie te geven.

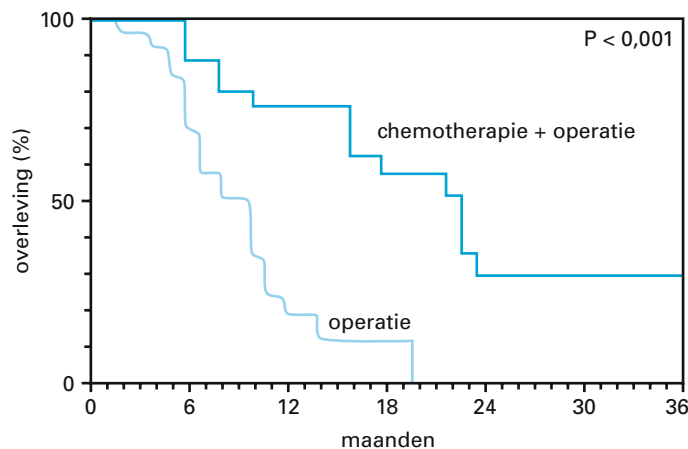


Figuur 16.24 Overleving van patiënten met een niet-kleincellig bronchuscarcinoom na een thoracotomie.

De eerste onderzoeken die met een dergelijk schema zijn uitgevoerd lijken veelbelovend (figuur 16.25). Geschat wordt dat chemotherapie vóór of na chirurgie na vijf jaar een overlevingsvoordeel oplevert van ongeveer 5%. Stadium-III-carcinomen worden behandeld met chemotherapie en radiotherapie. Deze behandelingen kunnen na elkaar of tegelijkertijd worden gegeven. In het laatste geval komen meer bijwerkingen voor, zoals een oesofagitis of een pneumonitis. Stadium-IV-carcinomen worden behandeld met chemotherapie. Chemotherapie beschadigt niet alleen tumorcellen maar ook normale cellen, zoals bloed-, huid- of zenuwcellen. Dit resulteert in lage aantallen rode en witte bloedcellen, een verhoogd infectierisico, mucositis en doofheid of tintelingen in handen en voeten. Misselijkheid en braken kunnen goed worden bestreden met anti-emetica.

Bij patiënten met een lokaal uitgebreid niet-kleincellig longcarcinoom (stadium III-A en III-B) met een goede performance-score van 0-1 resulteert hoge dosis radiotherapie (≥ 60 Gy) in een langdurige locoregionale controle en een overleving van 5 tot 10%. Desondanks blijven in het bestraalde gebied in meer dan 80% van de gevallen tumorcellen aanwezig. Toevoeging van platinabevattende chemotherapie verbetert de overleving met nog eens 5 tot 10%. Gelijktijdige chemoradiotherapie verbetert de overleving nogmaals met 5 tot 10% ten opzichte van sequentiële chemoradiotherapie.

Chemotherapie wordt gegeven aan een geselecteerde groep



Figuur 16.25 Het effect van chemotherapie vóór een operatie versus alleen operatie.

patiënten met een gemetastaseerd longcarcinoom (stadium III-B met pleuritis carcinomatosa en stadium IV). Bij degenen met een goede performance-score verbetert de combinatie van goede ondersteunende zorg en chemotherapie de éénjaarsoverleving en de kwaliteit van leven. Deze behandeling wordt als kosteneffectief beschouwd. Chemotherapie bestaat uit platina (cisplatine of carboplatine) gecombineerd met een derdegeneratiecytostaticum zoals gemcitabine, docetaxel of paclitaxel. Ook bij patiënten ouder dan 70 jaar met een goede conditie biedt chemotherapie meer voordelen dan alleen ondersteunende zorg. De optimale duur van de behandeling bedraagt vier kuren chemotherapie. Elke kuur duurt drie weken.

Vaak wordt palliatieve radiotherapie gegeven aan patiënten met klachten ten gevolge van (perifere) longtumoren die niet in aanmerking komen voor longchirurgie en/of chemotherapie. Tot nu toe is van radiotherapie geen duidelijk effect aangetoond op de overleving van patiënten met een longcarcinoom.

Soms veroorzaken centrale tumoren veel klachten, zoals recidiverende infecties, hoesten en ernstige hemoptoë. Ook is er vaak ernstige kortademigheid. Aanvullende palliatieve maatregelen bestaan dan uit lasertherapie, waarbij met behulp van laserstralen wordt getracht de obstruerende tumor te verkleinen. Ook is het mogelijk een stent te plaatsen, waarbij de tumor door een uitvouwbare plastic buis of metalen gaas wordt weggeduwd naar de wand van de bronchus. Intraluminale radiotherapie (= brachytherapie) is een andere mogelijkheid om de luchtweg te openen.

Kleincellig longcarcinoom

Een kleincellig longcarcinoom gedraagt zich duidelijk anders dan een niet-kleincellig bronchuscarcinoom. Deze tumor groeit sneller en bij de eerste klinische presentatie is er meestal sprake van metastasering, zowel lokaal als op afstand, waardoor resectie vrijwel nooit mogelijk is. De behandeling hangt af van het stadium van de ziekte. Wanneer het carcinoom zich beperkt tot de thorax, is heeft chemotherapie gecombineerd met radiotherapie de voorkeur. Hiermee kunnen 10 tot 15% van de behandelde patiënten langer dan vijf jaar overleven. Zijn er buiten de thorax metastasen, dan is chemotherapie de standaardbehandeling.

De tweejaarsoverleving is minder dan 10%. Veelgebruikte cytostatica zijn cyclofosfamide, doxorubicine, paclitaxel, etoposide, carboplatine en cisplatine. Ook in dit geval hebben platinabevattende combinaties de voorkeur. Een veelgebruikt schema is cisplatine en etoposide. Soms worden ook wel drie middelen gebruikt, zoals cyclofosfamide, doxorubicine en etoposide (CDE-kuren). In de meeste gevallen worden vijf kuren gegeven, waarna wordt afgewacht, omdat onderzoek heeft aangetoond dat deze aanpak de beste behandelingsresultaten geeft. Een recidief ontstaat meestal binnen één of twee jaar, waarbij de patiënt zich doorgaans presenteert met metastasen in het centrale zenuwstelsel.

Palliatie

Complicaties als kortademigheid, pijn en recidiverende luchtweginfecties komen vaak voor in het beloop van een longcarcinoom. Adequate palliatie is van groot belang voor de kwaliteit van leven van een patiënt die in de laatste fase van zijn leven is. Een actieve opstelling ter verlichting van de klachten is noodzakelijk. Zo kunnen recidiverende luchtweginfecties aanleiding zijn tot veel ziekte-episoden. Naast het toedienen van antibiotica kan men proberen de grote luchtwegen zo goed mogelijk open te houden door radiotherapie, laserbehandeling van de intrabronchiale tumor en het plaatsen van een stent. In de eindfase van het leven van een patiënt moet wel telkens de afweging worden gemaakt of de belasting van de behandeling opweegt tegen de mogelijke kwaliteitsverbetering bij een beperkte levensverwachting.

De intensiteit van de pijn bepaalt de pijnmedicatie. Deze kan met een visueel analoge score of een ander pijnscoresysteem worden geobjectiveerd. Adequate pijnbestrijding, waarmee tijdig wordt begonnen, is van groot belang om de kwaliteit van leven optimaal te houden. Bij pijn met een lage visueel analoge score kan worden volstaan met paracetamol, bij een intermediaire score met NSAID's als ibuprofen of diclofenac, en bij een hoge score met morfinomimetica. Een onderhoudsbehandeling met langwerkende morfinederivaten met daarbovenop 'escape'-behandelingen met kortwerkende morfinepreparaten maken het mogelijk de pijnstillers individueel te titreren. Met behulp van een visueel analoge score kan gedurende de follow-up de dosering verder worden aangepast. De patiënt geeft bij ieder bezoek aan de arts aan hoe de pijnbeleving de afgelopen weken is geweest.

Kernpunten

- Bedenk bij longchirurgie:
 - Is de patiënt operabel (algemene conditie, hart- en longfunctie)?
 - Is de tumor resectabel?
 - Wat is de maximaal mogelijke ingreep (lobectomie, pneumonectomie)?
- COPD is een risicofactor voor het ontwikkelen van longkanker.
- Klachten door longkanker ontstaan laat in het ziektebeloop.

16.4.2 Andere tumoren

Alveolairecelcarcinoom

Het alveolairecelcarcinoom is een zelden voorkomende longtumor die, in tegenstelling tot de andere longcarcinomen, niet geassocieerd is met roken. Het carcinoom komt meestal bij oudere patiënten voor.

De tumor is verwant met het adenocarcinoom, groeit traag en ontstaat in het longparenchym en niet in de grote luchtwegen. Hij heeft de neiging zich langs de basale membraan van de alveoli en terminale bronchioli te verspreiden, waardoor het röntgenologische beeld lijkt op dat van een infiltraat in het longparenchym zoals ook bij een pneumonie te zien is. In de meeste gevallen is chirurgische therapie niet mogelijk.

Neuro-endocriene longtumoren

Longtumoren die neuro-endocriene peptiden produceren, bestrijken een breed spectrum van carcinoïden, kleincellig longcarcinoom en neuro-endocriene grootcellige longtumoren. Er bestaan typische en atypische carcinoïden. De laatste groep heeft een klinisch beloop dat lijkt op dat van het niet-kleincellige bronchuscarcinoom. De tumor bevindt zich in de grote luchtwegen en veroorzaakt symptomen als kortademigheid, hoesten en bij lichamelijk onderzoek afwijkingen die passen bij een obstructie van de grote luchtwegen. Deze gemakkelijk bloedende tumoren kunnen op jonge leeftijd ontstaan. Ze kunnen voorts klachten geven zoals die bij astma of chronische bronchitis voorkomen.

Het typische carcinoïd kan worden beschouwd als een tumor met een 'low-grade malignancy' en kan het best chirurgisch worden verwijderd.

Longmetastasen

Veel tumoren, waaronder het rectum- en coloncarcinoom, mammacarcinoom, cervixcarcinoom, testiscarcinoom, sarcoom, melanoom of een niertumor, metastaseren frequent in het longparenchym. Intrabronchiale metastasering komt soms voor bij het mammacarcinoom, maligne melanomen en het niercarcinoom.

Mediastinale tumoren

Primaire tumoren in het *voorste mediastinum* zijn betrekkelijk zeldzaam. De meest frequent voorkomende tumoren zijn (de vijf T's): thymoom, teratoom, thyroïdcarcinoom, T-cellymfoom en testiscarcinoom.

- Thymoom. Deze tumor is in ongeveer 25% van de gevallen maligne. In Nederland is de tumor zeldzaam, met minder dan 100 gevallen per jaar. In een aantal gevallen gaat hij gepaard met verschijnselen van myasthenia gravis. De behandeling bestaat uit chirurgie met eventueel nabestraling.
- Een massa in het mediastinum kan berusten op een Hodgkin- of een non-Hodgkinlymfoom. De behandeling bestaat in de meeste gevallen uit chemotherapie. Verwijzing naar een hematoloog is noodzakelijk.
- Metastasen van een schildkliertumor kunnen in het mediastinum gelokaliseerd zijn.
- Een teratoom dat ectodermaal, mesodermaal en endodermaal

weefsel bevat, kan maligne degenereren en aanleiding geven tot tumorgroei in het mediastinum.

- Testiscarcinoom. Tumormarkers voor het testiscarcinoom zoals bèta-HCG en alfa-foetoproteïne zijn belangrijk voor de differentiële diagnose.
- Een pericardcyste is zeldzaam.

In het *middelste mediastinum* vindt men duplicatuurcysten van de voordarm, de ziekte van Castleman en lymfangioom. De diagnostiek bestaat uit CT-scanning of MRI van de thorax om de omvang rond de mediastinale structuren te beoordelen. Ook tumoren elders in het lichaam, zoals het mammacarcinoom, kunnen een vergroting van de mediastinale lymfeklieren veroorzaken, waardoor de differentiële diagnose met een zwelling in het mediastinum moeilijk wordt.

Tumoren van het *achterste mediastinum* zijn vooral neurogene tumoren.

Kernpunt

- Het mammacarcinoom veroorzaakt vaker een pleuritis carcinomatosa dan longmetastasen.

16.5 Sarcoïdose

De ziekte die tegenwoordig wordt aangeduid met ‘sarcoïdose’ werd in 1889 voor het eerst beschreven door de huidarts Besnier uit Parijs. Naderhand werden vergelijkbare afwijkingen beschreven door de Noorse arts Boeck, terwijl Schaumann de ziekte als eerste definieerde als systeemziekte. Er zijn nog enkele andere eiggennamen verbonden aan sarcoïdose, maar die worden tegenwoordig niet meer gebruikt.

Sarcoïdose (of ziekte van Besnier-Boeck-Schaumann) kan in alle organen en weefsels van het lichaam voorkomen. Hoewel de ziekte dus al meer dan honderd jaar geleden voor het eerst werd beschreven, is de oorzaak niet bekend. De ziekte wordt gedefinieerd als een systeemziekte die wordt gekarakteriseerd door niet-verkazende granulomen met een verhoogde T-celactivatie in de aangetaste organen. De granulomen verdwijnen, fibroseren of blijven jarenlang aanwezig. De cellulaire opbouw van de granulomen bij sarcoïdose is vergelijkbaar met die van immunologische granulomen zoals die voorkomen bij andere ziekten, en lijkt op een normale immunologische respons op een antigeen. Waarschijnlijk lokt de expositie aan een antigeen de ziekte uit. Als mogelijke infectieuze triggers worden mycobacteriën en propionbacteriën genoemd. Er zijn aanwijzingen dat het ontstaan van de ziekte mede wordt bepaald door een genetische predispositie.

Sarcoïdose komt vooral voor bij jonge mensen, heeft geen voorkeur voor een bepaald geslacht en verdwijnt spontaan in 80 tot 90% van de gevallen. Uit epidemiologisch onderzoek blijkt dat de ziekte in clusters voorkomt bij mensen die op korte afstand van elkaar wonen. Bij een kleine groep patiënten blijven de afwijkingen jarenlang en mogelijk zelfs het hele leven aantoon-



Intermezzo 16.4

Sarcoïdose veroorzaakt ‘vage’ klachten

Een 47-jarige vrouw vertelt dat ze sinds maanden bij het opstaan al doodmoe is. Ze heeft een lichte, niet hinderlijke kriebelhoest zonder sputumproductie. Bij navraag heeft ze geen gewrichtsklachten, huidafwijkingen of oogklachten. In het histologisch preparaat van een longbiopsie dat verkregen is bij bronchoscopie, zijn granulomen te zien.

Aanvullend onderzoek levert het volgende op: normale thoraxfoto, licht restrictieve longfunctiestoornissen en een lichte stoornis in de diffusiecapaciteit.

Klinische diagnose: sarcoïdose.

baar. Bij deze patiënten staan in de meeste gevallen de longafwijkingen, in de zin van longfibrose, op de voorgrond. Ook komen bij hen vaak afwijkingen aan de luchtwegen voor, die in principe tot COPD zouden kunnen worden gerekend.

Sarcoïdose komt wereldwijd voor, waarbij de prevalentie wordt geschat op 10 tot 40 gevallen op 100.000 inwoners. Ongeveer 80% van de nieuwe ziektegevallen ziet men tussen het twintigste en veertigste levensjaar. De ziekte wordt vaak bij toeval ontdekt, bijvoorbeeld bij röntgenonderzoek in het kader van keuringen. Onder de negroïde bevolking liggen de prevalentiecijfers aanzienlijk hoger en vaak verloopt de ziekte dan ook ernstiger.

Klachten en symptomen bij de acute vorm

Bij de acute vorm van sarcoïdose zijn er klachten over extreme vermoeidheid, temperatuurverhoging, gewrichtspijnen vooral in de enkels, en huidafwijkingen die worden aangeduid met erythema nodosum. Deze huidafwijkingen zijn rode, pijnlijke verhevenheden op de strekzijde van de onderbenen. Op een röntgenfoto van de thorax worden paratracheaal vaak hilusklieren en vergrote lymfeklieren gezien (figuur 16.26). Bij een uitgebreidere acute sarcoïdose komen ook afwijkingen in de perifere longvelden voor.

Bij acute sarcoïdose worden naast erythema nodosum soms vergrote lymfeklieren rechts en in mindere mate links supraclaviculair vastgesteld. Ook de lever en de milt kunnen vergroot zijn. Een enkele keer worden bruinrode verkleuringen gezien in de huid. Soms manifesteert sarcoïdose zich in een bestaand litteken.

Klachten en symptomen bij de chronische vorm

Bij de chronische vorm van sarcoïdose is vermoeidheid doorgaans de belangrijkste klacht. De patiënten zijn ook vaak kortademig als gevolg van restrictieve longfunctiestoornissen door de longfibrose, soms in combinatie met een uitademingsstoornis. Bij patiënten met een chronische sarcoïdose kunnen, vooral bij longfibrose, crepitaties worden gehoord. Daarnaast passen de bevindingen bij auscultatie soms bij een chronische bronchitis.

Op de thoraxfoto worden vaak diffuse, door de long verspreide



Figuur 16.26 *Sarcoïdose met vergrote hilusklieren.*

afwijkingen gevonden (figuur 16.27). In zeldzame gevallen veroorzaken de granulomateuze afwijkingen in andere organen dan de longen klachten en verschijnselen. Bekend zijn afwijkingen aan de oorspeekselklier, iridocyclitis, ritmestoornissen of afwijkingen in het centrale zenuwstelsel (tabel 16.11).

Aanvullend onderzoek

Histologie

Voor het stellen van de diagnose is het aantonen van een granuloom essentieel. Deze granulomen zijn vrijwel nooit verkazend zoals bij tuberculose wel het geval is. Het vinden van een granuloom is echter niet bewijzend voor sarcoïdose, omdat granuloomvorming ook bij vele andere ziekten kan voorkomen. De patholoog zal zich in zijn conclusie, na het beoordelen van een biopt, altijd beperken tot de opmerking dat de histologie goed

Tabel 16.11 *Afwijkingen die bij sarcoïdose kunnen voorkomen.*

longen	restrictieve longfunctiestoornissen, endobronchiale afwijkingen, recidiverende infecties, aspergillomen
ogen	uveïtis en keratoconjunctivitis
huid	erythema nodosum bij acute sarcoïdose
lymfeklieren	lymfadenopathie, vooral in de hilusregio van de longen
lever	hepatomegalie en splenomegalie
bewegingsapparaat	gewrichtsafwijkingen, tendinitis, botcysten, myopathie
nieren	nefrocalcinose, nierinsufficiëntie
bloed	hypercalciëmie



Figuur 16.27 *Fibrotische afwijkingen bij lang bestaande sarcoïdose.*

kan passen bij het klinische vermoeden van sarcoïdose, maar dat andere diagnoses niet uitgesloten zijn.

Sarcoïdose kan in alle organen en weefsels voorkomen. Het meest kenmerkend zijn de granulomen die bestaan uit een lokale verzameling mononucleaire epitheloïde cellen die kunnen samensmelten tot reuscellen, waarbij tevens lymfocyten, plasmacellen en fibroblasten kunnen voorkomen. De cellulaire immuniteit bij patiënten met een actieve sarcoïdose is veranderd. Daardoor is de huidreactie op tuberculose (purified protein derivative, PPD) bij sarcoïdosepatiënten die in het verleden zijn besmet met tuberkelbacillen negatief.

De presentatie van sarcoïdose kan zeer wisselend zijn en lijkt afhankelijk van geslacht en ras; een typisch klinisch beeld van deze ziekte bestaat niet. De diagnostiek richt zich allereerst op het aantonen van niet-verkazende epitheloïde granulomen in weefsel. Omdat de granulomen eigenlijk altijd in de longen gelokaliseerd zijn, worden tegenwoordig met een fiberbronchoscoop transbronchiale biopten genomen voor het stellen van de diagnose. Granulomen die passen bij sarcoïdose worden ook wel gevonden in leverweefsel. De patholoog zal bij zijn bevindingen naast sarcoïdose echter ook andere granulomateuze aandoeningen in overweging nemen. Kliniek en pathologie moeten bij elkaar passen voordat de waarschijnlijkheidsdiagnose sarcoïdose kan worden gesteld.

Bij veel aandoeningen kunnen granulomen ontstaan; de bekendste ziektebeelden zijn:

- tuberculose;
- extrinsieke allergische alveolitis;
- vasculitis (bijvoorbeeld ziekte van Wegener);
- carcinomen, waarbij granulomen in het stroomgebied van de tumor kunnen voorkomen.

Beeldvormend onderzoek

De afwijkingen bij röntgenonderzoek van de thorax kunnen zeer divers zijn. Veel onderzoekers maken gebruik van een indeling in verschillende röntgenologische stadia. Een dergelijke indeling heeft echter een beperkte klinische waarde.

Voor het bepalen van de uitgebreidheid van de ziekte wordt tegenwoordig vaak gebruikgemaakt van high resolution CT-scanning. Met deze techniek kunnen aard en uitgebreidheid van de longafwijkingen waarschijnlijk veel duidelijker in beeld worden gebracht dan met een conventionele thoraxfoto.

Een MRI kan aanwijzingen geven voor sarcoïdose in hersenen, spieren en botten.

De waarde van positronemissietomografie (PET) in de diagnostiek van sarcoïdose is beperkt. Soms kan een positieve haard op de PET-scan leiden tot een plaats waar gebiopteerd kan worden.

Laboratoriumonderzoek

Bij acute sarcoïdose kunnen de bloedbezinkingssnelheid en het immuunglobulinegehalte duidelijk verhoogd zijn. Zelden wordt hypercalciëmie, en wat frequenter hypercalciurie vastgesteld. Voor het bepalen van de ziekteactiviteit in het perifere bloed wordt ook wel het ‘angiotensin-converting enzyme’ (ACE) gemeten. Dit enzym is verhoogd aanwezig bij een actieve sarcoïdose, mogelijk door celactivatie in het longparenchym. Een verhoging van het ACE-gehalte is zeker niet specifiek voor sarcoïdose, maar kan bijvoorbeeld ook bij tuberculose worden gevonden. Vooral bij de acute vorm van sarcoïdose worden frequent geringe leverfunctiestoornissen gezien met het patroon van een intrahepatische cholestase.

Elektrocardiografie

Een enkele maal worden bij sarcoïdose op het ECG ritmestoornissen en geleidingsstoornissen gezien.

Ernst van de ziekte

Een indruk over de ernst van de ziekte kan worden verkregen met behulp van een bronchoalveolaire lavage (BAL), waarbij in het verkregen materiaal ontstekingsparameters worden gemeten. In enkele gevallen zijn de afwijkingen zo typerend dat niet wordt overgegaan tot een transbronchiale biopsie. Nadere diagnostiek berust op het vervolgen van de thoraxfoto's, de longfunctie en de klachten. Vooral bij chronische vormen is het soms moeilijk vast te stellen of de afwijkingen berusten op een uitgebluste sarcoïdose met fibrosevorming of op een actief immunologisch proces.

Bij de acute vorm van sarcoïdose is de longfunctie vaak slechts licht gestoord en vertoont dan restrictieve afwijkingen met een verlaging van de TLC en een daling in diffusiecapaciteit voor CO. De longfunctieafwijkingen zijn niet geassocieerd met rönt-

genafwijkingen. Bij een chronische sarcoïdose ziet men, naast restrictieve longfunctiestoornissen, ook tekenen van bronchusobstructie met een verlaging van de FEV₁ ten opzichte van de vitale capaciteit.

Therapie

Voordat therapie wordt ingesteld, moet eerst worden overwogen of er sprake is van een actieve ziekte of dat men te maken heeft met een uitgeblust ziekteproces met functionele en röntgenologische restverschijnselen. In de tweede plaats moet worden overwogen of de klachten en symptomen van de patiënt duiden op activiteit van sarcoïdose of het gevolg zijn van een complicatie van de ziekte. Voorbeelden van complicaties van sarcoïdose zijn recidiverende infecties of bronchiëctasieën.

In de vroege stadia van de ziekte kan in 80 tot 90% van de gevallen spontane genezing optreden. De periode van herstel kan 2 tot 2,5 jaar duren; derhalve is in deze vroege stadia een afwachtend beleid vaak gerechtvaardigd. Zolang de longfunctie niet verslechtert en er geen progressie en geen extrapulmonale manifestaties zoals hypercalciëmie ontstaan, kan minstens een jaar worden afgewacht. Gerichte behandeling van sarcoïdose met orale corticosteroiden moet worden ingesteld in de volgende situaties:

- bij progressieve longafwijkingen;
- bij extrapulmonale afwijkingen, bijvoorbeeld aan lever, milt, ogen, nieren, skelet, centraal zenuwstelsel, spieren, of bij hypercalciëmie.

Deze situaties doen zich voor in 5 tot 10% van de gevallen. De behandeling bestaat uit een langdurige kuur met corticosteroiden. Of een dergelijke behandeling op lange termijn longfibrose kan voorkomen, is onbekend omdat gecontroleerd onderzoek ontbreekt. In de meeste gevallen wordt begonnen met een hoge dosering corticosteroiden die langzaam wordt afgebouwd. Het beloop van de ziekte wordt vervolgd met röntgendiagnostiek, bepaling van ACE-spiegels en meting van de longfunctie, waarbij vooral naar de diffusiecapaciteit wordt gekeken. Negroïde patiënten hebben vaak een ernstige vorm van sarcoïdose.

Bij een beperkt aantal patiënten lijkt de ziekte resistent tegen hoge doseringen orale corticosteroiden. In ongecontroleerd onderzoek is enig resultaat beschreven van cyclofosfamide, methotrexaat, azathioprine en hydroxychloroquine. Ook is getracht een verbetering te bereiken door ciclosporine A toe te voegen aan de therapie, maar een open gerandomiseerd onderzoek liet geen toegevoegde waarde zien van dit middel in combinatie met oraal prednisolon.

Kernpunten

- Sarcoïdose is een systeemziekte met vele verschijningsvormen.
- Een ‘acute’ sarcoïdose herstelt vrijwel altijd spontaan.

16.6 Diffuse interstitiële longaandoeningen en longaandoeningen bij vasculitis

Dit is een heterogene groep deels zeer zeldzame aandoeningen die worden gekenmerkt door een diffuse toegenomen tekening ('fijnvlekkig') van een of meer delen van de secundaire lobulus, te weten interstitium, terminale luchtwegen, terminale vaatjes en lymfebanen. De longfunctiestoornissen worden gekenmerkt door restrictie, stugheid (afname compliantie) en een gestoorde diffusiecapaciteit. Klinisch kenmerken de aandoeningen zich door kortademigheid bij inspanning en frequent een niet-productieve hoest.

16.6.1 Longfibrose

Bij longfibrose zonder duidelijk aanwijsbare oorzaak spreekt men van een idiopathische pulmonale fibrose (IPF), ook wel aangeduid met cryptogene fibroserende alveolitis (CFA). Dit ziektebeeld heeft mogelijk een nog onbekende immunologische pathogenese als reactie op een onbekend antigeen. Het beloop is wisselend, de gemiddelde overlevingsduur bedraagt vier à vijf jaar, met een grote spreiding, en is sterk afhankelijk van de mate van fibrosering.

IPF begint meestal tussen het vijfde en zesde decennium, maar er is een grote spreiding in de leeftijd waarop de ziekte kan beginnen. De prevalentie is 2 à 5 per 100.000 inwoners.

In het verleden werden veel vormen van longfibrose als idiopathisch geduid. Door een betere diagnostiek, waarbij wordt gezocht naar een mogelijke etiologie, wordt de groep patiënten met IPF relatief gezien steeds kleiner.

Enkele medicamenten, in het bijzonder cytostatica, waarvan bleomycine een van de bekendste is, kunnen leiden tot longfibrose. Ook nitrofurantoïne, dat wordt voorgeschreven bij urineweginfecties, kan longfibrose veroorzaken, evenals het in de cardiologie gebruikte medicament amiodaron.

Een pulmonale fibrose kan eveneens het gevolg zijn van expositie aan stof. Hiervan is silicose het bekendste voorbeeld. De afwijkingen worden vooral gezien bij mijnwerkers; bij meer dan 20% van de (ex-)mijnwerkers worden röntgenologische en in mindere mate longfunctionele afwijkingen gezien. Andere oorzaken van longfibrose als gevolg van de beroepsuitoefening zijn onder meer expositie aan beryllium, cadmium, nikkel, chroom en asbest. Door expositie aan asbest kunnen zich behalve longfibrose ook andere longafwijkingen ontwikkelen, bijvoorbeeld een bronchuscarcinoom of een mesothelioom.

Klachten en symptomen

De meeste patiënten met een idiopathische pulmonale fibrose zijn ouder dan 50 jaar. De ziekte begint gewoonlijk met kortademigheid bij inspanning, waarbij de patiënt het gevoel heeft dat hij volkomen buiten adem raakt. Deze kortademigheid verergert soms binnen enkele maanden. Een enkele keer gaat dit beeld gepaard met koorts. Daarnaast hebben veel patiënten klachten over algemene malaise, vermagering en soms gewrichtsklachten. Over de longen zijn in een eindstadium cre-

pitaties te horen die vooral eindinspiratoir hoorbaar zijn (klittenbandgeruis). In vergevorderde stadia van longfibrose ontstaat een ernstige hypoxemie. Daarbij is de longfunctie doorgaans ernstig restrictief gestoord, met lage longvolumina en tevens stoornissen in de diffusiecapaciteit. In een vroeg stadium van de ziekte worden meestal diffuus door de long verspreide afwijkingen gezien, waarbij de röntgenfoto een matglaseffect vertoont. In een verder gevorderd stadium van de ziekte krijgt de foto een meer reticulair/interstitieel en/of nodulair (verdichting van de alveolus) aspect. De laatste jaren neemt high resolution CT-scanning een belangrijke plaats in bij de diagnostiek en het vaststellen van de uitgebreidheid van de longafwijkingen.

Onderzoek

Lichamelijk onderzoek. Een longfibrosepatiënt heeft een snelle en oppervlakkige ademhaling. Vooral basaal zijn bij auscultatie crepitaties of krakende geluiden te horen. Bij veel patiënten komen trommelstokvingers en horlogeglasnagels aan handen en voeten voor. Let bij het lichamelijk onderzoek ook op aanwijzingen voor een systeemziekte.

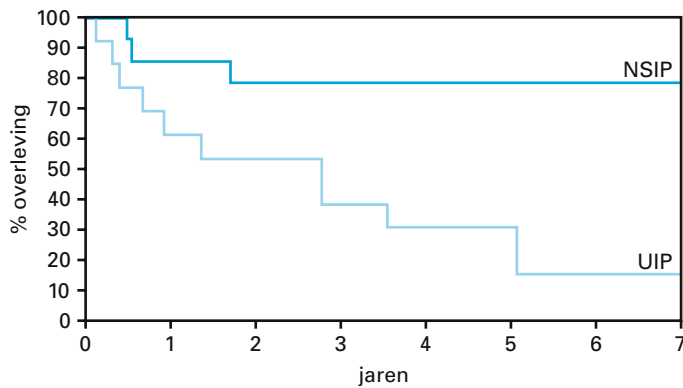
Histologie. Voor het stellen van de diagnose geldt histologisch onderzoek nog altijd als gouden standaard. Daartoe wordt vaak een transbronchiale biopsie uitgevoerd. Het bezwaar van deze methode is dat men het effect van 'sampling error' niet goed kan inschatten en daarom wordt vaak overgegaan tot een open longbiopsie, bij voorkeur op drie plaatsen (macroscopisch normaal, macroscopisch sterk afwijkend en een tussengebied). Bij microscopisch onderzoek wordt een exsudaat van de alveoli gezien met een sterke neiging tot fibrose. De beoordeling van het longweefsel door de patholoog kan behulpzaam zijn bij het inschatten van het therapie-effect: volledige fibrosering is uiteraard irreversibel, voorstadia van volledige fibrosering zijn dat wellicht nog niet. Op basis van het histologisch onderzoek kan een onderscheid worden gemaakt tussen patiënten met een 'usual interstitial pneumonia' (UIP) en patiënten met een 'non-specific interstitial pneumonia' (NSIP).

Röntgenonderzoek. Op een thoraxfoto zijn nodulaire en reticulo-nodulaire verdichtingen zichtbaar, vooral in de ondervelden. Als de aandoening in ernst toeneemt, ontstaat het typische beeld van 'honeycombing'. Een high resolution CT-scan is sensitiever dan een conventionele thoraxfoto en kan eerder en gedetailleerder afwijkingen duidelijk maken.

Longfunctie. Bij een longfibrose zijn de longvolumina te klein ten opzichte van de voor leeftijd, lengte en geslacht voorspelde waarden. De diffusiecapaciteit is verlaagd en de longen zijn te stug, en dit betekent dat een grote druk moet worden geleverd om een kleine verandering in het longvolume te verkrijgen.

Arteriële bloedgassen. Een vroeg verschijnsel van longfibrose is een daling van de P_{O_2} bij inspanning. Fietsergometrie is voor het vastleggen van de ernst van de aandoening vaak gewenst.

Bronchoalveolaire lavage. De laatste jaren wordt veel gebruikgemaakt van de bronchoalveolaire lavagetechniek om de ernst van immunologische ontstekingsprocessen vast te stellen. Ook is wel getracht een behandeling in te stellen op geleide van de gegevens die bij bronchoalveolaire lavage worden verkregen. Tot nu toe lijkt het echter moeilijk de therapie goed op deze gegevens af te stemmen.



Figuur 16.28 Overlevingscurve van patiënten met NSIP en UIP vanaf het moment van diagnose.

NSIP: non-specific interstitial pneumonia; UIP: usual interstitial pneumonia (uit: *AMJ Resp Crit Care Med*, Vol 160, 1999).

Prognose

De vijfjaarsoverleving is ongeveer 50% en een reactie op behandeling met corticosteroiden is bij ongeveer 20% van de patiënten aantoonbaar. De prognose van patiënten met een NSIP is veel beter dan van patiënten met een UIP (figuur 16.28).

Complicaties

In het eindstadium van de ziekte overlijden de patiënten aan een respiratoire insufficiëntie met een ernstige cyanose, tachypnoe en een grote zuurstofbehoefte. In dit stadium wordt een grote ademarbeid gevraagd, waardoor de ademhalingspijnen uitgeput raken. Een aantal patiënten overlijdt als gevolg van een infectie – die soms mede wordt veroorzaakt door de therapie – waardoor de afweer is verminderd. Een enkele patiënt ontwikkelt in het beloop van de ziekte een pneumothorax, waarbij de long zich ondanks drainage van de pleuraholte niet ontplooit door de ernstige stijfheid van de long. Ten slotte ziet men bij een aantal patiënten een rechtsbelasting van het hart als gevolg van de longfibrose, die eventueel kan leiden tot een meestal therapieresistente rechtsdecompensatie.

Therapie

Het doel van de behandeling is het voorkómen van fibrose door onderdrukking van de inflammatoire en immunologische reacties in een vroeg stadium van de ziekte. Ook langzame progressie moet worden behandeld. Voor een goed effect wordt de therapie veelal langer dan drie tot zes maanden voortgezet. Of er een klinisch effect is, wordt meestal beoordeeld aan de hand van het klachtenpatroon, röntgenonderzoek van de longen en bepaling van de longfunctie.

De behandeling bestaat uit 60 mg prednison per dag gedurende één tot twee maanden. Bij ongeveer de helft van de patiënten is enig effect te zien van de therapie; daarna moet de dosering, indien mogelijk, langzaam worden afgebouwd. Tegenwoordig wordt vrijwel altijd direct azathioprine aan de medicatie toegevoegd. Als er geen respons is op de hoge doseringen prednison en azathioprine, kan cyclofosfamide worden toegevoegd. Men legt het effect van de behandeling goed vast door longfunctiemetingen en röntgenonderzoek, zodat een goed onderbouwde keuze voor de therapie kan worden gemaakt.

In het eindstadium van de ziekte moet continu zuurstof worden voorgeschreven om de kwaliteit van leven te verbeteren. Bij een beperkt aantal patiënten is een longtransplantatie (eenzijdig of dubbelzijdig) een mogelijkheid. Gezien de soms zeer snelle en vaak onvoorziene verslechtering moet vaak kort na het stellen van de diagnose worden overwogen of de patiënt te zijner tijd eventueel voor een longtransplantatie in aanmerking zou kunnen komen.

16.6.2 Longafwijkingen bij collageenziekten

Door de uitgebreide vascularisatie en het hoge gehalte aan collageen zijn de longen bij collageenziekten vaak aangetast (zie ook paragraaf 22.5). Afhankelijk van het specifieke ziektebeeld kunnen pleura, bloedvaten en het interstitium meer of minder in het proces worden betrokken. De meest voorkomende collageenziekten (reumatoïde artritis, systemische lupus erythematoses (SLE), mixed connective tissue disease en sclerodermie) hebben een prevalentie van longafwijkingen tot 95%. Door de verbeterde behandeling van de renale gevolgen wordt de pulmonale betrokkenheid bij SLE en sclerodermie steeds belangrijker als doodsoorzaak.

Reumatoïde artritis

Reumatoïde artritis kan een aantal longafwijkingen veroorzaken, zoals pleuritis, bronchiolitis obliterans, vasculitis, fibrose – die op zichzelf ook weer een gevolg kan zijn van de ingestelde therapie met methotrexaat – bronchiëctasieën en reumanoduli, meestal bij patiënten met seropositieve reumatoïde artritis die ook elders noduli hebben. Vooral een pleuritis met pleuravocht komt vaak voor bij reumatoïde artritis. Het pleuravocht verdwijnt gewoonlijk spontaan binnen enkele maanden. Ook in het longparenchym kunnen afwijkingen voorkomen die passen bij reumatoïde artritis. Op de röntgenfoto zijn dan ronde haarden zichtbaar (noduli) die meestal perifeer gelokaliseerd zijn. De haarden verdwijnen soms spontaan. Een enkele maal ontstaat bij een reumapatiënt een alveolitis, die soms kan uitmonden in longfibrose. Een zeldzaam ziektebeeld bij reumatoïde artritis is een obliteratieve bronchiolitis. Dit beeld kan makkelijk worden verward met ernstig astma, omdat bij de patiënten ook een ernstige uitademingsstoornis in de longfunctie bestaat. Opvallend is dat dit ziektebeeld in het geheel niet reageert op luchtwegverwijders en inhalatiecorticosteroiden. Patiënten met reumatoïde artritis die worden behandeld met anti-TNF-alfa hebben een sterk toegenomen infectiegevoeligheid, zowel voor virale en bacteriële verwekkers als mycologische en vaak ook ongebruikelijke verwekkers.

Systemische lupus erythematoses

Bij SLE wordt een scala aan interstitiële longafwijkingen gezien, variërend van een acute lupuspneumonitis tot een chronische diffuse interstitiële fibrose. Ook worden vaak dubbelzijdige pleura-afwijkingen gezien. Bij het vasculitisproces bij SLE zijn ook de longcapillairen betrokken. Bij SLE wordt een hoge incidentie van pulmonale infecties gevonden. Indien zich bij een SLE-patiënt pulmonale problemen voordoen, moet vaak direct aan een infectie van de longen worden gedacht.

Sclerodermie

Sclerodermie wordt gekenmerkt door verharding van de huid, in het bijzonder van de handen en het gelaat. In de meeste gevallen zijn diverse orgaansystemen bij de aandoening betrokken, waaronder de nieren, het hart en de longen. Daarbij staan fibrotische afwijkingen op de voorgrond. Bij het CREST-syndroom – een vorm van sclerodermie met calcinose van de huid, het fenomeen van Raynaud, oesofageale motiliteitsstoornissen, sclerodactylie en teleangiëctasieën – spelen daarentegen vasculaire afwijkingen een belangrijke rol; ze uit zich onder andere in het zeer frequent optreden van pulmonale hypertensie.

Therapie bij collageenziekten

Het doel van de behandeling van longafwijkingen als gevolg van een collageenziekte is het voorkómen van fibrose en blijvende schade aan het longparenchym. De behandeling, in samenspraak met internist, immunoloog en reumatoloog, bestaat vrijwel altijd uit corticosteroiden, vaak aangevuld met medicamenten met een immuunsuppressieve werking.

16.6.3 Extrinsieke allergische alveolitis

Door het inademen van organisch materiaal kan een alveolitis ontstaan. Zeer bekend zijn in dit kader de boerenlong, duivenmelkerslong, champignonkwekerslong en luchtbevochtigerslong. Het ontstaan van de ziekte is afhankelijk van de mate van expositie, de grootte van de deeltjes, de aard van het materiaal en de eigenschappen van de gastheer. Het immunologische proces berust op een type-III- en type-IV-reactie op antigeenexpositie. Een bekende veroorzaker van extrinsieke alveolitis is de schimmelsoort *Micropolyspora faeni* die vooral op beschimmeld hooi voorkomt en de boerenlong kan veroorzaken.

De acute vorm van extrinsieke allergische alveolitis wordt gekenmerkt door een droge hoest, kortademigheid, algemene malaise en koorts, ongeveer vier tot zes uur na expositie. In deze fase zijn bij het lichamelijk onderzoek crepitaties te horen. Tegelijkertijd kunnen röntgenafwijkingen ontstaan met een vluchtig, infiltratief karakter. Bij het longfunctieonderzoek vindt men een lage vitale capaciteit en diffusiestoornissen. Een lage P_{O_2} is een uiting van het ontstekingsproces in de alveoli. Bij de diagnostiek wordt verder vaak gebruikgemaakt van de bepaling van IgG tegen het verdachte antigeen. Een verhoogd gehalte aan antilichamen wijst op expositie en niet per definitie op een ziekteproces. Tevens kan een bronchoscopie worden verricht, waarbij een bronchoalveolaire lavage en transbronchiale biopsie worden uitgevoerd, eventueel na provocatie met het verdachte antigeen. Analyse van het verkregen materiaal kan de klinische diagnose ondersteunen.

Het klinische beeld kan gemakkelijk worden verward met 'griep'. Het ziektebeeld is bijvoorbeeld bij duivenhouders bekend en wordt door de patiënt niet altijd spontaan gemeld. De chronische vorm lijkt sterk op idiopathische longfibrose. Hierbij neemt de kortademigheid vooral bij inspanning zeer geleidelijk toe. Bij chronische extrinsieke alveolitis zijn doorgaans geen koortsreacties meer aanwezig.

Therapie

De therapie bestaat allereerst uit het vermijden van het antigeen dat tot de ziekte heeft geleid. Daarnaast wordt vaak getracht het proces te beïnvloeden door het voorschrijven van corticosteroiden. Vaak is bij longfunctieonderzoek, röntgenonderzoek, bronchoalveolaire lavage en biopsie niet duidelijk of de afwijkingen berusten op een acuut immunologisch proces of dat ze als een uitgeblust ontstekingsproces moeten worden geduid. Dit betekent dat men dikwijls tracht op geleide van de afwijkingen een therapie in te stellen met orale corticosteroiden in een dosering van 60 mg gedurende één à twee maanden.

De prognose is wisselend. De ziekte kan leiden tot een ernstige respiratoire insufficiëntie, vooral in die gevallen waarbij de expositie aan het allergeen wordt gecontinueerd. Het klinische beeld is in dit stadium vrijwel niet meer te onderscheiden van dat van longfibrose.

16.6.4 Vasculitis

Ziekte van Wegener

De longen zijn vaak betrokken bij ziektebeelden die het gevolg zijn van vasculitis. Een van de bekendste afwijkingen is de ziekte van Wegener, waarvan de oorzaak niet bekend is. De aandoening berust op een necrotiserende, granulomateuze arteriitis en veroorzaakt afwijkingen in de bovenste luchtwegen, met onder meer chronische ontstekingen van de neus en neusbijholten, longafwijkingen en nierfunctiestoornissen.

Klachten en symptomen

De klachten en symptomen worden in het begin van de ziekte gekenmerkt door hoesten en kortademigheid. Daarnaast hebben veel patiënten met de ziekte van Wegener neus- en oogklachten. In een latere en meer agressieve fase van de ziekte ziet men ook algemene verschijnselen zoals koorts en gewichtsverlies. Hoesten en kortademigheid nemen in het beloop van de ziekte vaak in ernst toe en een enkele maal ontstaat hemoptoë door necrose van een pulmonale Wegener-haard of alveolaire hemorrhagie. Een aantal patiënten presenteert zich met gewrichtsklachten en huidafwijkingen. Ook een neuropathie of mononeuritis kan bij lichamelijk onderzoek worden gevonden.

Onderzoek

Histologie. Voor het stellen van de diagnose kan een longbiopsie of een nierbiopsie worden overwogen. In het preparaat zijn aanwijzingen te vinden voor een vasculitis en een necrotiserende granulomatueze ontsteking. Bij een chronische neus- of neusbijholteontsteking kan de diagnose in een aantal gevallen worden bevestigd door de KNO-arts.

Radiologie. De afwijkingen op de thoraxfoto kunnen sterk wisselen. Vaak zijn gebieden te zien met een verminderde lucht-houdendheid (infiltraten) en een enkele maal solitaire of multipole grote ronde verdichtingen, soms met holtevorming ten gevolge van necrose.

Nierfunctieonderzoek. De nierfunctie is in 40% van de gevallen gestoord als gevolg van een nefritis.

Laboratoriumonderzoek. Voor de diagnostiek is bepaling van de

ANCA (antineutrofiële cytoplasmatische autoantistoffen) van groot belang. De c-ANCA is meestal positief. Deze bepaling is zeer specifiek voor de ziekte van Wegener.

Differentiële diagnose

De differentiële diagnose is afhankelijk van de presentatie van de patiënt. De volgende aandoeningen kunnen worden overwogen:

- infectie (tuberculose, aspergillose);
- sarcoïdose;
- longkanker;
- auto-immuunziekten (lupus erythematoses);
- syndroom van Goodpasture;
- geneesmiddelenovergevoeligheid met longinfiltraten.

Therapie

De therapie van de ziekte van Wegener bestaat uit orale corticosteroiden en cyclofosfamide. De behandeling wordt mede bepaald door de hoogte van de ANCA-spiegels.

Prognose

De prognose van de ziekte van Wegener is goed: meer dan 80% van de patiënten overleeft de aandoening na langdurige behandeling. Bij meer dan 80% van de patiënten ontstaat een recidief van de ziekte, waarvoor opnieuw behandeling noodzakelijk is. Als gevolg van het gebruik van corticosteroiden en cyclofosfamide zal een aantal patiënten overlijden aan een infectie.

Ziekte van Churg-Strauss

De ziekte van Churg-Strauss is verwant met de ziekte van Wegener en kan worden beschouwd als een vorm van vasculitis waarbij de necrotiserende granulomateuze ontsteking ontbreekt. Op de thoraxfoto zijn vaak infiltraten te zien. Bij bloedonderzoek valt een extreme eosinofilie op. Vooral infiltratie van eosinofiele cellen in het myocard is berucht en kan aanleiding geven tot ritmestoornissen of pompfunctiestoornissen. Er kunnen ook tekenen zijn van een mononeuritis. Als gevolg van een vasculitis in het maag-darmkanaal kan gastro-enteraal bloedverlies optreden. Bij histologisch onderzoek van longweefsel worden verschijnselen van vasculitis gevonden, die echter ook in andere organen kunnen voorkomen. De p-ANCA is meestal positief.

Bij de differentiële diagnose moeten de volgende aandoeningen worden overwogen:

- astma;
- eosinofiele longziekten;
- auto-immuunaandoeningen.

De behandeling bestaat uit corticosteroiden in een hoge dosering.

Kernpunten

- Een extrinsieke alveolitis ontstaat door hobby of beroep.
- De behandeling van systeemziekten vraagt een multidisciplinaire aanpak.

16.7 Eosinofiele longziekten

Een aantal zeldzame longziekten wordt gekenmerkt door eosinofilie in het perifere bloed, in het longparenchym, of beide. Bij al deze ziektebeelden komen op de thoraxfoto wisselende infiltraten voor. Een indeling op basis van pathofysiologie is niet eenvoudig te maken; de genoemde ziekten zijn ingedeeld op mogelijke oorzaken.

- *Idiopathisch*. Een acute eosinofiele pneumonie gaat gepaard met infiltratieve afwijkingen, soms vluchtig van karakter, en met een klinisch beeld dat lijkt op een infectie. Als de afwijkingen geen duidelijke oorzaak hebben, wordt dit ziektebeeld ook wel aangeduid als Löffler-syndroom. Het klinische beeld wordt bepaald door kortademigheid, een niet-productieve hoest en soms een hemoptoë. De meeste vormen zijn ‘self limiting’; de afwijkingen verdwijnen binnen één tot twee weken. Enkele vormen zijn meer chronisch en worden ook wel aangeduid als hypereosinofiel syndroom. Bij deze vormen zijn ook meer orgaansystemen betrokken, waarbij vooral de invasie van het hart door eosinofiele cellen levensbedreigend kan zijn.
- *‘Drug induced’*. Enkele eosinofiele pulmonale syndromen worden veroorzaakt door medicamenten. De longafwijkingen als gevolg van medicijngebruik verdwijnen meestal binnen één tot twee weken. In de literatuur worden vele soorten medicamenten genoemd als oorzaak van een dergelijk ziektebeeld.
- *Parasitair*. Een aantal parasitaire aandoeningen kan leiden tot een eosinofiel syndroom. Voorbeelden hiervan zijn schistosomiase en *Ascariasis*-infecties.
- *Schimmels*. Ook een aantal schimmels kan ziektebeelden veroorzaken die gepaard gaan met een sterke eosinofilie en vluchtige infiltraten. Het bekendste voorbeeld hiervan is *Aspergillus fumigatus*, die een allergische bronchopulmonale aspergillose kan veroorzaken.
- *Auto-immuunziekten*. Bij enkele auto-immuunziekten zijn de longen betrokken. Indien dit tevens gepaard gaat met een eosinofilie, kan het ziektebeeld tot de eosinofiele longziekten worden gerekend.
- *Vasculitis*. Ook een vasculitis kan gepaard gaan met eosinofilie en longinfiltraten; de ziekte van Churg-Strauss is hier het bekendste voorbeeld van.

Kernpunt

- Een eosinofiele pneumonitis is een beschrijvende diagnose. De oorzaak kan door het afnemen van een goede anamnese en door aanvullend onderzoek worden opgespoord.

16.8 Zeldzame longparenchymafwijkingen

16.8.1 Lymfangioleiomyomatose

Deze zeldzame ziekte wordt gekenmerkt door een woekering van gladde spiercellen in het longparenchym, de luchtwegen en rond de lymfebanen. Op een echogram van de buikorganen of op een CT-scan zijn ook retroperitoneaal vaak afwijkingen te zien. Gedacht wordt dat deze ziekte het gevolg is van een ontwikkelingsstoornis die verwant is met tubereuze sclerose. Deze laatste aandoening wordt gekenmerkt door epilepsie en mentale achterstand.

Lymfangioleiomyomatose komt alleen voor bij jonge vrouwen en lijkt vooral progressief tijdens de zwangerschap. Deze observatie suggereert dat de ziekte door hormonen kan worden beïnvloed. Aan de ziekte moet worden gedacht bij jonge vrouwen met zowel kortademigheidsklachten als afwijkingen op de thoraxfoto. Pneumothorax, hemoptoë of chylothorax kan een eerste uiting zijn. Bij röntgenonderzoek zijn in het longweefsel talrijke cysten te zien.

16.8.2 Pulmonale Langerhans-cel-granulomatose of histiocytose X

Pulmonale Langerhans-cel-granulomatose werd in het verleden aangeduid met histiocytose X. De oorzaak van deze ziekte is niet bekend, maar gedacht wordt aan een niet goed afgewikkelde immuunrespons, waarbij Langerhans-cellen betrokken zijn die in de monocyten- en macrofagenlijn thuishoren. De aandoening komt in verschillende organen voor, maar de voorkeursplaatsen zijn longen en skelet. De granulomen leiden tot een ernstige destructie van de longen, met uitgebreide holtevorming. Op een high resolution CT-scan ziet men een kenmerkend beeld met grote cysten in het longparenchym. De ziekte wordt meestal gediagnosticeerd door de bevindingen op een thoraxfoto. Een pneumothorax als eerste ziekteverschijnsel leidt ook vaak tot de diagnose.

De aandoening komt vooral voor bij rokers, maar mogelijk speelt ook expositie in bepaalde beroepen een rol. Bij een aantal patiënten ontstaat op den duur een maligniteit in de longen.

Kernpunt

- Emfyseem, lymfangioleiomyomatose en pulmonale Langerhans-cel-granulomatose gaan gepaard met verlies van longweefsel.

16.9 Alveolaire aandoeningen

Een voorbeeld van een stapelingsziekte is *alveolaire proteïnose*. Bij deze aandoening is een teveel aan surfactans in de alveoli aanwezig, waardoor stoornissen in het gastransport ontstaan. De

ziekte geeft wolkige afwijkingen op de thoraxfoto en bij het laboratoriumonderzoek valt een verhoogd LDH-gehalte op. De laatste jaren is bekend geworden dat de ziekte reageert op behandeling met GM-CSF.

Bij *alveolaire microlithiasis* ziet men een typisch röntgenbeeld met kalkafzettingen in de alveoli. In de meeste gevallen hebben de patiënten weinig klachten.

Het *syndroom van Goodpasture* wordt veroorzaakt door antilichamen gericht tegen basale membranen. Deze zeldzame ziekte wordt gekenmerkt door hemoptoë, kortademigheid en alveolaire infiltraten op de thoraxfoto. Bij de klassieke vorm komen ook nierafwijkingen voor, maar de afwijkingen in de longen lopen niet altijd parallel met de afwijkingen in de nieren.

Kernpunt

- Pulmonale alveolaire proteïnose is waarschijnlijk een auto-immuunziekte.

16.10 Longembolie

Bij een afsluiting door een bloedstolsel van de arteria pulmonalis, of van één van haar zijtakken, spreekt men van een longembolie (zie ook paragraaf 7.5). De embolus is meestal een losgelaten stolsel van een veneuze trombus in een been- of bekenvene. Ook bij boezemfibrilleren kan vanuit het rechter atrium een longembolie ontstaan. Daarnaast kan een embolus bestaan uit vet, vruchtwater, tumoren en parasieten. Dergelijke embolieën zijn zeldzaam en komen alleen voor onder speciale omstandigheden: vruchtwaterembolie bij solutio placentae, vetembolie na een trauma en parasieten na een (tropische) infectie.

Een longembolie en diepe veneuze trombose zijn uitingen van dezelfde ziekte (veneuze trombo-embolie). Zo worden frequent aanwijzingen voor een longembolie gevonden bij patiënten met diepe veneuze trombose zonder dat zij symptomen hebben die in die richting wijzen. Omgekeerd worden bij patiënten met een longembolie vaak aanwijzingen gevonden voor diepe veneuze trombose.

Over het algemeen zal een afsluiting van een tak van de arteria pulmonalis niet leiden tot het afsterven van het weefsel in het stroomgebied, omdat dit gebied immers van bloed wordt voorzien uit de grote circulatie via de arteriae bronchiales.

De klassieke symptomen zijn plotselinge dyspnoe, pijn op de borst bij een perifere embolus met pleuraprikkeling van de pleura parietalis, hemoptoë, tensiedaling en eventueel collaps. Vaak zijn de klachten en verschijnselen evenwel zeer aspecifiek (zie hoofdstuk 7). In een minderheid van de gevallen, wanneer er verschillende kleinere embolieën zijn, kunnen de klachten ook sluipender ontstaan. De diagnose wordt in die gevallen vaak laat gesteld, met als gevolg blijvende schade die leidt tot pulmonale hypertensie.

Als een patiënt met een longembolie (tijdelijk) circulatieproblemen heeft, zal de bloeddruk in de arteriae bronchiales dalen,

waardoor het longgedeelte waarin de embolie zich bevindt geïnfaceerd kan raken. In zeldzame gevallen kan in dit gedeelte daarna een infectie ontstaan.

De hemodynamische effecten van longembolieën worden vaak onderschat. De verhoogde 'after load' in het rechter ventrikel door obstructie van het pulmonale vaatbed kan leiden tot rechterventrikeldilatatie, hypokinesie van het rechter ventrikel en verplaatsing van het ventrikelseptum waardoor het linker ventrikel onvoldoende wordt gevuld. Door de hypoxemie ontstaat vasoconstrictie en een verdere verhoging van de pulmonale weerstand. Door deze circulatoire veranderingen kan de systemische bloeddruk vrij abrupt dalen. In veel gevallen kan bij presentatie geen duidelijke oorzaak voor een longembolie worden gevonden. Ook de anamnese is vaak onbetrouwbaar omdat veel patiënten geen symptomen hebben die kenmerkend zijn voor een longembolie, zoals hemoptoë, pijn op de borst en plotselinge kortademigheid. Wel zijn in de voorgeschiedenis onder meer van belang bedrust, operatie, zwangerschap, pilgebruik, overgewicht en de familieanamnese. Ook lange vliegereizen worden als risicofactor genoemd.

Omdat de anamnese zo weinig typerend is voor een longembolie, is aanvullend onderzoek noodzakelijk om tot een definitieve diagnose te komen, dan wel de diagnose longembolie met zekerheid uit te sluiten. Dit is van belang als men bedenkt dat een onbehandelde longembolie een mortaliteit kent van ongeveer 30%, terwijl een adequate therapie de mortaliteit terugbrengt tot vrijwel 0%. Overbehandeling heeft op het eerste gezicht de voorkeur omdat de mortaliteit daardoor sterk zou dalen, maar heeft als bezwaar dat het aantal bloedingscomplicaties zou kunnen toenemen en die zijn alleen acceptabel als de diagnose met zekerheid is gesteld. Andere nadelen van overbehandeling zijn vooral de hoge kosten (trombosedienst).

Een acute grote embolie leidt in veel gevallen tot een levensbedreigende situatie door het ontstaan van ernstige hypoxemie en/of ernstige rechtsbelasting van het hart met circulatoire problemen.

Risicofactoren

In het algemeen zijn er drie situaties denkbaar die aanleiding kunnen geven tot een trombo-embolie, namelijk verandering van de samenstelling van het bloed, veranderingen van de

stroomsnelheid en veranderingen van de vaatwand (trias van Virchow). De laatste jaren is een aantal genetische aandoeningen ontdekt die verantwoordelijk zijn voor een grotere stolingsneiging. Bij ruim 50% van de patiënten met een longembolie wordt een genetische afwijking gevonden, waardoor op z'n minst theoretisch een verhoogd risico op trombose en longembolie kan worden verondersteld. Pilgebruik geeft, ondanks de sterk verlaagde hormoon dosering, nog altijd een verhoogd risico op een longembolie. De oestrogeenpillen van de tweede generatie (< 50 µg) hebben weliswaar een lager tromboserisico dan de (sinds de jaren zeventig niet meer gebruikte) eerste generatie 50+-pillen, maar verandering van het progestageentype in de derde generatie anticonceptiva (norgestimaat, desogestrel, norgestimaat) in plaats van het gebruikelijke levonorgestrel heeft weer geleid tot een viervoudige toename van het risico op een veneuze trombo-embolie.

Hormoonsubstitutie ter behandeling van menopauzale klachten verhoogt eveneens het risico op een trombo-embolisch proces. Tijdens de zwangerschap, maar vooral in het kraambed, met een nog extra verhoogd risico na een sectio, komen longembolieën frequenter voor dan daarbuiten.

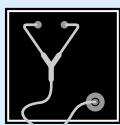
Een trombo-embolisch proces kan tevens een eerste uiting zijn van kanker. Vooral bij adenocarcinomen ziet men dit relatief vaak. In het algemeen is uitputtende diagnostiek naar een mogelijke tumor bij een patiënt met een trombo-embolisch proces niet zinvol als de belasting voor de patiënt en de kosten en het effect tegen elkaar worden afgezet. Een CT-scan van het abdomen en de thorax zou volgens eerste onderzoeken mogelijk wel effectief zijn bij het vroeg opsporen van nog behandelbare maligniteiten.

Chirurgie wordt al lang als een risicofactor gezien voor het ontstaan van een embolie. Dit risico blijft verhoogd tot ongeveer een maand na operatie.

Klachten en symptomen

De symptomen van een longembolie zijn sterk afhankelijk van de grootte van de afsluiting en worden bij het bestaan van enkele kleine longembolieën tevens bepaald door de snelheid waarmee de embolieën ontstaan. Kortademigheid is de meest voorkomende klacht en tachypnoe het meest voorkomende symptoom. Een circulatoire collaps komt slechts zelden voor. Bij een acute grote longembolie wordt de patiënt meestal plotseling onwel; hij hoest en er is hemoptoë. De ademhaling is vaak snel en oppervlakkig, mede als gevolg van de pleurapijn. De lichaamstemperatuur is enkele dagen na het ontstaan van een longembolie meestal licht verhoogd en stijgt een enkele keer tot boven 38°C.

Kortademigheid, hemoptoë of pleurapijn is echter niet altijd aanwezig. Vooral bij recidiverende longembolieën kunnen deze verschijnselen geheel ontbreken en wordt de diagnose vermoed bij onbegrepen klachten over een geleidelijk toenemende kortademigheid bij inspanning of tekenen van pulmonale hypertensie gevolgd door rechtsdecompensatie. Het lichamelijke onderzoek bij longembolieën is weinig specifiek en draagt meestal niet bij tot een definitieve diagnose. Een enkele keer is pleurawrijven te horen of zijn er tekenen van pleuravocht of rechtsbelasting. Uiteraard neemt het vermoeden van een longembolie toe



Intermezzo 16.5

Kortademigheid door chronische longembolieën

Een 38-jarige politieagent die regelmatig wordt ingezet bij de ME, merkt dat hij bij het 'joggen' kortademig wordt. Inhalatie van salbutamol, dat zijn vrouw als onderhoudsmedicatie gebruikt, gaf geen verbetering. De klachten namen in enkele maanden langzaam in ernst toe. Bij fietsergometrie bleek een hypoxemie bij een voor leeftijd en lengte verminderde inspanningstolerantie. Een nadien gemaakte perfusiescan vertoonde grote deffecten. Diagnose: chronische longembolieën.

bij een diepe veneuze trombose aan de extremiteiten. In wezen is daarmee de diagnose trombo-embolie gesteld en moet deze als zodanig worden behandeld.

Diagnostiek

In tabel 16.12 zijn de aandoeningen vermeld die bij de differentiële diagnose moeten worden betrokken.

Tabel 16.12 Differentiële diagnose bij een longembolie.

- pneumonie of bronchitis
- astma
- exacerbatie van COPD
- myocardinfarct
- longoedeem
- angst
- aneurysma dissecans
- pericardtamponnade
- longkanker
- primaire pulmonale hypertensie
- ribfractuur
- pneumothorax
- costochondritis
- spierpijn

Voor het stellen van de diagnose is aanvullende diagnostiek noodzakelijk. Voor deze diagnostiek is door het Centraal Begeleidingsorgaan voor Intercollegiale Toetsing een aanbeveling opgesteld waarin een stappenplan voor aanvullend onderzoek is opgenomen. Veel ziekenhuizen hanteren een stroomdiagram voor de diagnostiek van longembolieën. Een dergelijk diagram is afgeleid van de consensus en is vaak aangepast aan de mogelijkheden in het

betreffende ziekenhuis. In 2005 wordt de CBO-consensus herzien: ook de diagnostiek zal aanzienlijk veranderen gezien de ontwikkelingen in de afgelopen drie tot vijf jaar (zie verder).

Perfusiescan. De perfusiescan heeft nog slechts beperkte waarde in de diagnostiek van longembolieën. Alleen bij een volstrekt normale thoraxfoto kan worden overwogen nog een perfusiescan te maken om een longembolie uit te sluiten.

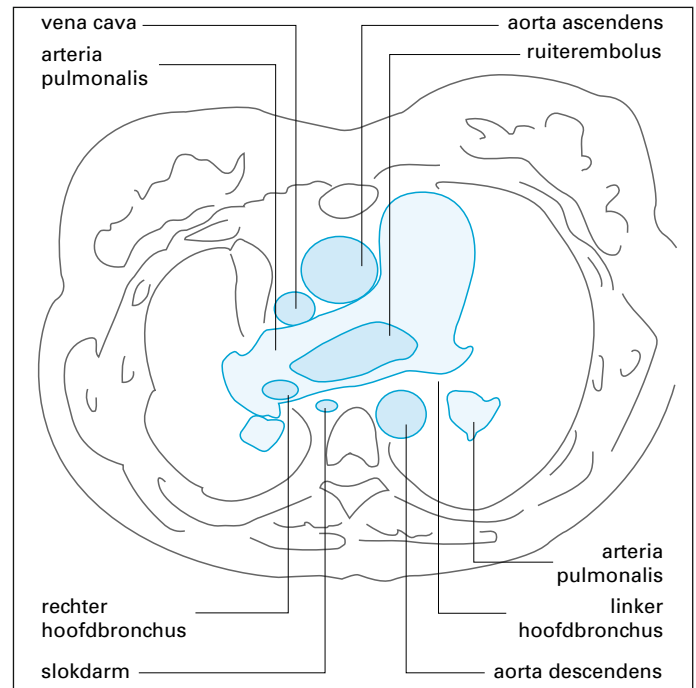
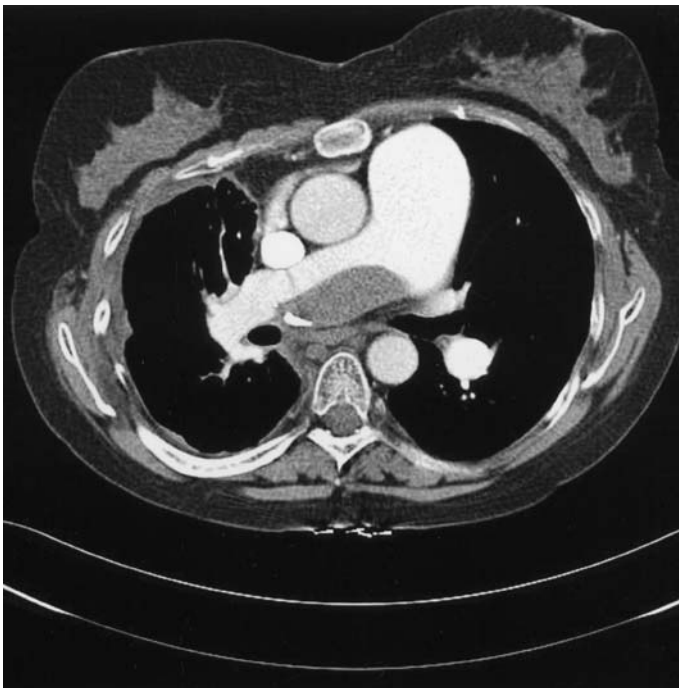
Echodoppler. Ultrageluidonderzoek van de beenvaten is zeer geschikt om trombose in de diepe venen op te sporen. Een negatieve test sluit trombose echter niet uit. Als de echodoppler aanwijzingen laat zien voor een trombo-embolisch proces, is daarmee de diagnose trombo-embolie gesteld en moet die als zodanig worden behandeld.

CT-scan. Door de opkomst van verbeterde CT-technieken (multi-slice spiraal-CT met contrast) is het de laatste tijd mogelijk de proximale en ook meer perifere takken van de arteria pulmonalis in beeld te brengen. Deze techniek is inmiddels zo verfijnd en kan in een zo korte scantijd worden verricht, dat pulmonalisangiografie steeds meer achterwege kan blijven (figuur 16.29). Een bijkomend voordeel van de huidige CT-scan is dat ook vaker een alternatieve diagnose voor de klachten en verschijnselen van de patiënt kan worden gesteld.

MRI. De plaats van MRI in de diagnostiek is nog niet duidelijk, maar lijkt veelbelovend.

Flebografie van de benen. Dit röntgencontrastonderzoek wordt zelden of nooit gebruikt als aanvulling op echodoppleronderzoek voor de diagnostiek van trombose.

D-dimeertest. Bij een trombo-embolie worden door endogene trombolysen meer D-dimeren ofwel fibrinesplitsingsproducten gevormd, die met een snelle test zijn aan te tonen. Een normale waarde van D-dimeren pleit zeer sterk tegen de aanwezigheid van een trombo-embolie (bij een lage klinische verdenking – eventueel met behulp van gevalideerde klinische beslisseregels – sluit een



Figuur 16.29 Op de CT-scan van de arteria pulmonalis is een ruitereembolus zichtbaar.

negatieve D-dimeertest een veneuze trombose met > 99% zekerheid uit). Een verhoogd gehalte aan D-dimeren is een dermataspecifieke bevinding dat de diagnose trombo-embolie niet kan worden gesteld. Er is dan dus reden voor nader onderzoek.

Pulmonalisangiografie was tot voor kort de gouden standaard voor het aantonen of uitsluiten van een longembolie. Het onderzoek kent geen hoge morbiditeit, maar kan in kleinere ziekenhuizen niet altijd worden uitgevoerd. Het valt te verwachten dat in de diagnostiek van longembolie de pulmonalisangiografie zal worden verdrongen door spiraal-CT. Deze verfijnde radiologische techniek is superieur aan pulmonalisangiografie bij het opsporen of uitsluiten van longembolieën.

Verder onderzoek

Bij een patiënt met pijn op de borst, kortademigheid of hemoptoë, waarbij ook gedacht wordt aan een longembolie, worden allereerst een thoraxfoto en een ECG vervaardigd. Tevens wordt een arteriële bloedgasanalyse uitgevoerd. Een thoraxfoto kan een aantal afwijkingen tonen die echter niet specifiek zijn voor een longembolie, zoals lokale atelectase, pleuravocht, hoogstand van het diafragma en een afwijkende vorm van de pulmonalisvaten. Ook een zekere mate van vaatleegte kan passen bij een longembolie. Op het ECG kunnen bij een longembolie veranderingen ontstaan met repolarisatiestoornissen als gevolg van overbelasting van de rechter harthelft. Bij een beperkt aantal patiënten met een longembolie komen afwijkingen op het ECG voor: bij 15% is er een (in)compleet rechterbundeltakblok. Een normale arteriële bloedgasanalyse mag niet leiden tot het verwerpen van de diagnose longembolie. Bij een klinische beslisanalyse lijkt een lage P_{O_2} met een normale thoraxfoto wel een combinatie om het vermoeden van longembolie te wekken. Met behulp van echocardiografie kan de diagnose rechtsbelasting worden gesteld op basis van de grootte van het rechter ventrikel, de bewegingen van het septum en de functie van de tricuspidalisklep. Tevens kan een schatting worden gemaakt van de druk in de arteria pulmonalis als er een tricuspidalisinsufficiëntie bestaat. Ook een onvoldoende respiratoire collaps van de vena cava inferior is een bewijs voor een verhoogde rechtsbelasting. Met echocardiografie kan de oorzaak van de rechtsbelasting niet worden opgespoord.

Een lage P_{O_2} in de arteriële bloedgasanalyse kan het gevolg zijn van een longembolie. Hiervoor zijn drie verklaringen.

- Een embolie vergroot de doderuimteventilatie (zie paragraaf 16.2) doordat de circulatie bij een normale ventilatie is afgesloten. Ten opzichte van de perfusie is de ventilatie in het betreffende gebied van de long oneindig groot.
- Door een longinfarct ontstaat een atelectase waarbij een ventilatie-perfusie-’mismatch’ kan optreden.
- Wanneer de druk in de arteria pulmonalis sterk oploopt, bestaat ook de mogelijkheid dat het foramen ovale opengaat, waardoor een rechts-linksshunt ontstaat. Hierdoor komt onverzadigd bloed in de systemische circulatie en daalt de P_{O_2} .

Therapie

Bij een sterk vermoeden van een longembolie moet direct met de behandeling worden begonnen. Bij een grote embolie met

ernstige respiratoire en/of circulatoire bedreiging begint men met medicijnen met een fibrinolytisch effect: vroeger streptokinase of urokinase, tegenwoordig r-t-PA (recombinant-weefselplasminogeenactivator). In vrijwel alle protocollen en in de laatste grote klinische onderzoeken wordt r-t-PA toegepast. De risico's op bloedingscomplicaties zijn bij deze therapie zeer groot en moeten worden afgewogen tegen de voordelen. In een aantal gevallen is behandeling met inotropica gewenst ter ondersteuning van het rechter ventrikel. In het verleden werden grote embolieën in de acute fase wel chirurgisch verwijderd. Deze ingreep wordt door de opkomst van de therapie met trombolysie echter niet meer uitgevoerd.

Bij longembolieën zonder ventilatoire of circulatoire belemmeringen wordt begonnen met laagmoleculair-gewicht-heparine subcutaan. De behandeling wordt daarna voortgezet met orale anticoagulantia. Recent zijn derivaten van heparine op de markt gebracht met een laag molecuulgewicht. Het voordeel van deze preparaten is dat subcutane toediening, een- tot tweemaal daags, leidt tot een goede ontstolling. Daarnaast is geen titratie meer noodzakelijk om het effect te monitoren, waardoor het gebruik veel eenvoudiger is in vergelijking met normale heparine intraveneus. Deze laagmoleculair-gewicht-heparinen zullen binnenkort de gewone (ongefractioneerde) heparine verdringen.

Tabel 16.13 'Venetiaanse' classificatie van pulmonale hypertensie.

pulmonale arteriële hypertensie (PAH)

- idiopathisch
- familiair
- geassocieerd met bindweefselziekten, congenitale hartziekten, portale hypertensie, HIV, geneesmiddelen, drugs, toxische stoffen en andere factoren
- significante veneuze en/of capillaire betrokkenheid

pulmonale hypertensie bij aandoeningen van de linker harthelft

- bij aandoeningen van het linker atrium of linker ventrikel
- bij kleplijden

pulmonale hypertensie bij longlijden en hypoxemie

- chronisch obstructief longlijden (COPD)
- interstitieel longlijden
- slaapstoornissen, alveolaire hypoventilatie, chronische blootstelling aan grote hoogte
- aangeboren afwijkingen/ontwikkelingsstoornissen

pulmonale hypertensie als gevolg van chronische trombotische en/of embolische processen

- trombo-embolische obstructie van proximale longarteriën
- trombo-embolische obstructie van distale longarteriën
- embolieën van de long (o.a. tumor, parasiet, vreemd lichaam, beenmerg)

diversen ('miscellaneous')

- sarcoïdose, Langerhans-granulomatose, lymfangiomatose, sikkellen, compressie van de longvaten van buitenaf (o.a. door adenopathie, tumor, fibroserende mediastinitis, stapelingsziekten)

Longembolieën kunnen blijvende schade aanrichten en leiden tot rechtsdecompensatie. In geselecteerde gevallen kunnen longembolieën die aanleiding geven tot een chronische rechtsbelasting chirurgisch worden verwijderd.

Profylaxe

De laatste jaren is veel aandacht besteed aan de preventie van diepe veneuze trombusvorming in de perioperatieve periode en bij geïmmobiliseerde patiënten. Deze patiënten worden meestal preventief behandeld met laagmoleculair-gewicht-heparinepreparaten subcutaan.

Pulmonale arteriële hypertensie

Evenals bij een longembolie wordt bij een aantal andere ziekten in het beloop van de aandoening een verhoogde druk in de arteria pulmonalis gezien. Het rechter ventrikel kan hierop reageren met een hypertrofie en naderhand een dilatatie, gevolgd door rechtsdecompensatie. Een classificatie van deze aandoening wordt gegeven in tabel 16.13. De laatste jaren komen effectieve geneesmiddelen op de markt die de druk in de arteria pulmonalis kunnen verlagen. Hierdoor zal het aantal patiënten met een primaire pulmonale hypertensie later worden getransplanteerd dan in het verleden.

Kernpunten

- Een longembolie gaat meestal niet gepaard met hemoptoë.
- Een primair pulmonale hypertensie begint met verschijnselen die lijken op die van het hyperventilatiesyndroom.

16.11 Infecties van de luchtwegen en tuberculose

Ontstekingen van de hoge en lage luchtwegen komen zeer frequent voor, zelfs bij gezonde personen. De ernst van deze ontstekingen kan variëren van nauwelijks pathologisch, zoals bij een banale verkoudheid, tot levensbedreigend, zoals bij een pneumokokkenpneumonie.

16.11.1 Infecties van de hoge luchtwegen

Veel infecties van de hoge luchtwegen worden door patiënten aangeduid met een ‘verkoudheid’. De klachten bestaan meestal uit waterige neusafvoer, neusverstopping en niezen, en worden in vrijwel alle gevallen veroorzaakt door een virus, veelal uit de rhinovirusgroep. Ook adenovirussen, Coxsackie-virussen, influenza- en para-influenzavirussen, en het respiratoir syncytieel virus (RS-virus) kunnen dergelijke klachten veroorzaken. Door laboratoriumbepalingen met behulp van PCR-methoden kan de aanwezigheid van virussen worden aangetoond. Bij het opnemen van de anamnese is het belangrijk de aard en de ernst van de klachten goed in kaart te brengen omdat veel patiënten de term verkoudheid voor een groot aantal klachten gebruiken,

waardoor gemakkelijk misverstanden kunnen ontstaan tussen arts en patiënt.

Sinusitis

Een ontsteking van de neusbijholten komt vaak voor als complicatie van een virale ontsteking van de bovenste luchtwegen. De klachten worden gekenmerkt door pijn in het aangezicht, hoofdpijn en een purulente neusafvoer. Ook heeft een patiënt met sinusitis vaak koorts.

De diagnose sinusitis wordt allereerst op het klinische beeld gesteld. Aanvullend kan een röntgenfoto worden gemaakt, waarbij de dikte van het slijmvlies en de mate van luchthoudendheid van de holten worden beoordeeld.

Een sinusitis komt ook vaak voor bij astmapatiënten die allergisch zijn voor inhalatieallergenen. Door de zwelling van het neusslijmvlies is de drainage van de bijholten belemmerd, waardoor een bacteriële ontsteking kan ontstaan. De belangrijkste micro-organismen zijn *Haemophilus influenzae* en *Streptococcus pneumoniae*. Een continue purulente neusafvoer als gevolg van een sinusitis kan soms een verklaring zijn van chronisch hoesten. Een chronische sinusitis kan berusten op een systeem-aandoening, zoals het immotiele-ciliasyndroom, cystische fibrose of de ziekte van Wegener.

De therapie is allereerst gericht op een goede drainage van de sinussen door het slijmvlies te laten slinken door lokale toediening van medicijnen met een sterke vasoconstrictieve werking. Daarnaast worden, vooral aan patiënten met een allergie, lokaal corticosteroiden gegeven als spray of als nevel. Ook wordt bij een sinusitis vaak gestoomd met heet water waaraan kamille is toegevoegd. Bij een bacteriële sinusitis kunnen antibiotica worden toegevoegd, maar de toegevoegde waarde hiervan is beperkt. Is de drainage onvoldoende, dan kan door de KNO-arts een punctie worden uitgevoerd.

16.11.2 Virale infecties

Pathofysiologie en kliniek

De meeste virale infecties worden overgebracht via gecontamineerde druppels uit mondholte of luchtwegen. Veel infecties komen het gehele jaar voor, maar influenza- en rhinovirusinfecties zijn seizoengebonden en komen vooral voor in de wintermaanden. Virusinfecties verlopen vaak subklinisch of met geringe klachten. Astmapatiënten ondervinden dikwijls meer problemen van een virale infectie dan gezonden, doordat de bronchusobstructie en de luchtwegreactiviteit toenemen.

Virale infecties tasten gelijktijdig of na elkaar verschillende plaatsen in de luchtwegen aan. Slechts zeer zelden is het longparenchym bij de infectie betrokken. Een virale infectie uit zich meestal in een neusverstopping, waterige of mucoïde neusafvoer en een pijnlijke, opgezette keel. Heesheid en pijn achter het borstbeen zijn veelvoorkomende verschijnselen. Een deel van de symptomen blijft beperkt tot keel, stembanden (heesheid) en trachea. Een dergelijk beeld wordt ook wel aangeduid als angina, laryngitis en tracheitis. Het is de vraag of een dergelijke indeling wel juist is, omdat deze aandoeningen in hun zuivere vorm vrijwel niet voorkomen.

Hoesten is vaak een hinderlijk symptoom dat na een infectie soms wekenlang kan aanhouden. Het hoesten is meestal niet productief; na een infectie wordt het hoesten veelal geprovoceerd door temperatuurwisselingen, praten en expositie aan sigarettenrook. Men spreekt van griep als de patiënt ook algemene verschijnselen heeft als koorts, spier- en gewrichtspijn.

Infectie met een influenzavirus leidt wereldwijd tot de meeste morbiditeit en mortaliteit, zowel bij kinderen als bij volwassenen. Infectie vindt plaats door inhalatie van druppels waarin het virus zich bevindt. Na infectie scheidt de patiënt een dag voordat de ziekte zich manifesteert tot vijf à zes dagen na het ontstaan van de ziekte virussen uit. Soms is de patiënt dertien dagen na de infectie nog besmettelijk. Meestal is het ziektebeloop betrekkelijk mild, met koorts, hoesten, keel- en spierpijn. Door de virale infectie vermindert de normale afweer van de lagere luchtwegen, waardoor een bacteriële infectie kan ontstaan door bijvoorbeeld pneumokokken of stafylokokken. Vooral de stafylokok is berucht na een virale infectie, omdat de patiënt door dit micro-organisme levensbedreigend ziek kan worden.

De diagnose van een virale infectie kan worden gesteld door serologische bepalingen, viruskweken en antigeendetectie. Het is echter de vraag of men tijdens een epidemie in ongecompliceerde gevallen moet proberen bij iedereen op deze wijze de diagnose te stellen. De laatste jaren zijn PCR-technieken ontwikkeld voor de detectie van virussen in de luchtwegen. Deze bepalingen worden in de praktijk nog nauwelijks toegepast en de waarde ervan moet nog worden bewezen.

Bij astma- en COPD-patiënten ziet men enkele dagen na het begin van de infectie vaak een toename van de luchtwegobstructie, die in het algemeen slechts matig op bèta-agonisten reageert. Dit laatste suggereert niet alleen dat de toename van de obstructie slechts ten dele berust op een contractie van bronchiaal glad spierweefsel, maar ook dat inflammatoire componenten een rol spelen bij het verergeren van de klachten bij een virale infectie. Vooral kinderen reageren op virale infecties vaak met piepen op de borst. Het RS-virus en adenovirussen zijn mogelijk mede oorzaak van astma-exacerbaties bij kinderen. Van de kinderen die bij een virale infectie reageren met piepen op de borst, hebben de ouders in de meeste gevallen astma. Ook bij oudere COPD-patiënten zijn virale infecties in veel gevallen de oorzaak van een exacerbatie.

Bij gezonde individuen kan men in veel gevallen weken na het begin van een virale luchtweginfectie een toename van de luchtwegreactiviteit aantonen. Bij COPD-patiënten is dit fenomeen meer uitgesproken. Er is een aantal oorzaken aan te geven voor de toename van luchtwegreactiviteit, zoals een toegenomen mediatorvrijmaking, vermindering van de bètareceptorfunctie, toename van de cholinerge activiteit en epitheelbeschadiging.

Bij kinderen versterkt een virale infectie waarschijnlijk de productie van IgE-antilichamen. Een van de verklaringen voor dit fenomeen is dat een virale infectie schade toebrengt aan het epitheel, waardoor de reactie door expositie aan allergenen wordt versterkt. De expositie aan allergenen neemt nog verder toe door de luchtwegobstructie, waardoor een ingeademd allergen niet uit de luchtwegen kan worden verwijderd. Deze bevindingen lijken erop te wijzen dat virale infecties het ontstaan van allergie bevorderen.



Intermezzo 16.6

'Severe acute respiratory syndrome': SARS

In 2003 werd een nieuwe, levensgevaarlijke longziekte aangetoond: 'severe acute respiratory syndrome' (SARS). De ziekte begon in de Chinese provincie Guandong. SARS wordt veroorzaakt door een nieuw coronavirus dat vooral de lagere luchtwegen aantast. Het ziektebeeld lijkt sterk op influenza, met niet-specifieke systemische verschijnselen. Bij een aantal patiënten ontstaat een bronchopneumonie met röntgenologische afwijkingen en gastro-enterologische verschijnselen. De meeste patiënten herstellen in twee weken, maar bij een aantal patiënten ontstaat een 'acute respiratory-distress syndrome' waarvoor mechanische ademhalingsondersteuning noodzakelijk is.

Er is geen bewezen effectieve behandelingsvorm, maar antivirale middelen, antibiotica en corticosteroiden zijn gebruikt bij de vaak ernstig zieke patiënten. De mortaliteit van deze infectie is ongeveer 10%.

Bij een SARS-epidemie lijkt het van groot belang vooral de verzorgenden goed te beschermen door het dragen van maskers en beschermende kleding. Behandelingen zoals het vernevelen van medicamenten en het toepassen van ademhalingsondersteuning waarbij het risico bestaat op het genereren van druppels moeten worden vermeden.

Een viruspneumonie is een zeldzaam ziektebeeld bij mensen met een normale afweer. Zeer zelden wordt bijvoorbeeld een varicella-zoster-pneumonie gezien. Bij volwassenen, en vooral bij zwangeren, kan deze pneumonie soms echter zeer ernstig verlopen.

Therapie

Bij een gezond individu is het beloop van een virale luchtweginfectie gunstig: in de meeste gevallen zijn de symptomen in één tot twee weken verdwenen, al blijven de hoestklachten soms langer bestaan.

Al sinds de jaren zestig van de vorige eeuw wordt het middel amantadine gebruikt voor de preventie en behandeling van influenza, maar als gevolg van bijwerkingen en resistentieontwikkeling heeft dit middel nooit een plaats gekregen bij de behandeling. De laatste jaren zijn voor de preventie en behandeling van influenza neuraminidaseremmers ontwikkeld. Deze stoffen remmen de activiteit van neuraminidase in de celwand, waardoor de aanmaak van nieuwe virussen afneemt. Tot deze middelen behoren oseltamivir en zanamivir; ze werken zowel tegen influenza A als tegen influenza B. Beide middelen hebben weinig bijwerkingen, ze bekorten de ziekteduur met één tot twee dagen en zorgen voor een milder beloop van de ziekte. Voor het bereiken van een klinisch effect moet zodra de eerste ziekteverschijnselen zich ontwikkelen met deze middelen worden begonnen.

Behandeling met inhalatiecorticosteroiden of een korte prednis(ol)onstoot kan vaak de gevolgen van een virale infectie van

de lagere luchtwegen verminderen, vooral bij patiënten uit de astma- en COPD-groep. Bij astmapatiënten wordt in vrijwel alle gevallen voor corticosteroïden gekozen. De dosering inhalatiecorticosteroïden kan worden verdubbeld tot de klachten zijn verdwenen, of men kan beginnen met een prednisolonstoot. Het is van groot belang dat de patiënten goed geïnstrueerd zijn over de noodzakelijke maatregelen bij een virale infectie, zodat de luchtwegobstructie vroegtijdig wordt behandeld en ernstige exacerbaties kunnen worden voorkomen.

Bij patiënten met een volledig reversibele luchtwegobstructie is het systematisch toedienen van antibiotica tijdens een exacerbatie als gevolg van een virale luchtweginfectie niet noodzakelijk ter voorkoming van een secundaire bacteriële luchtweginfectie. Bij ernstige virale infecties of bij patiënten met een gestoord immuunapparaat die niet gevaccineerd zijn, kan men overwegen bij een influenza-infectie in een vroeg stadium amantadine voor te schrijven. Veel secundaire bacteriële luchtweginfecties zijn te wijten aan het onvoldoende behandelen van de luchtwegobstructie of aan het te laat beginnen met de therapie. Ook andere factoren, zoals epitheelbeschadiging en vermindering van de fagocytenfunctie, spelen echter een rol bij de ontwikkeling van een secundaire bacteriële infectie. De meest voorkomende bacteriën zijn *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* en *Moraxella catarrhalis*. Een *Staphylococcus aureus*-pneumonie na een influenza-infectie blijft een berucht ziektebeeld, waaraan nog altijd tot dat moment gezonde mensen binnen een aantal uren overlijden. Zo snel mogelijk moet een therapie tegen de stafylokokken worden ingesteld.

Tracheitis

Bij een beperkt aantal patiënten staan heesheid, pijn achter het borstbeen en hoesten op de voorgrond bij een virale infectie van de grote luchtwegen. In deze gevallen kan de diagnose tracheitis worden gesteld. Meestal zijn ook andere verschijnselen van een virale infectie aanwezig. Bij een tracheitis is in de meest gevallen geen antibacteriële therapie noodzakelijk. De klachten verdwijnen vrijwel altijd binnen enkele dagen. Sporadisch blijven de patiënten lang hees.

16.11.3 Bronchitis

Met acute bronchitis bedoelt men doorgaans een korte periode met hoesten en productie van al of niet purulent sputum. De meeste patiënten zijn niet erg ziek en hebben geen koorts. De klachten kunnen voorkomen bij overigens gezonde personen, vaak in aansluiting aan een virusinfectie van de luchtwegen. Bij veel patiënten, en zeker bij patiënten in een huisartspraktijk, levert nader onderzoek van het sputum geen potentiële bacteriële verwekker op. Bij een bacteriekweek zijn de meest voorkomende bacteriën *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* en *Moraxella catarrhalis*.

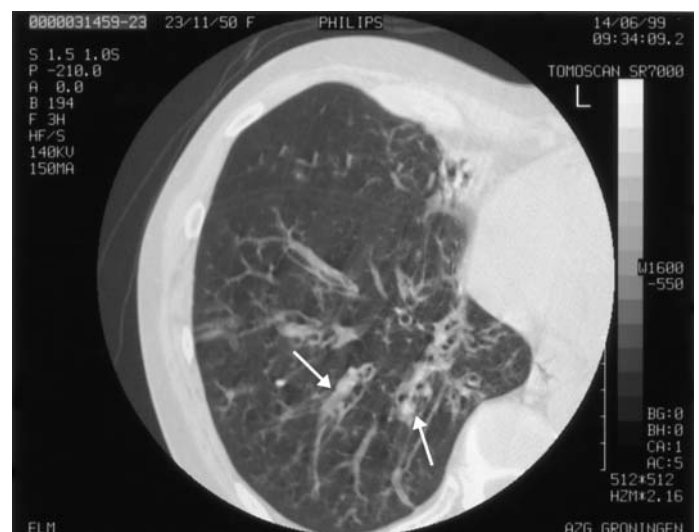
Veel ziekte-episoden die met de term acute bronchitis worden aangeduid, zijn eigenlijk exacerbaties van obstructief longlijden. Vooral bij patiënten met COPD die tevens roken, komen exacerbaties voor die soms berusten op een bacteriële infectie van de lagere luchtwegen.

Bij patiënten met COPD kunnen de luchtwegen gekoloniseerd zijn met potentieel pathogene micro-organismen, zoals *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* en *Streptococcus pneumoniae*. Bij patiënten die al jarenlang irreversibele longfunctiestoornissen hebben op basis van COPD worden ook frequent *Pseudomonas*-stammen gekweekt. In deze gevallen wordt ook vaak de term chronische bronchitis gebruikt om de klachten en verschijnselen te omschrijven. De diagnose COPD met de aanduiding dat de patiënt gekoloniseerd is met een potentieel pathogeen micro-organisme is echter correcter.

16.11.4 Bronchiëctasieën

Bronchiëctasieën zijn blijvende verwijdingen van de grote of kleine luchtwegen, meestal diffuus verspreid door de bronchiale boom, met een voorkeur voor de onderkwabben (figuur 16.30). Een enkele keer zijn de bronchiëctasieën beperkt tot één longsegment of longkwab. Bronchiëctasieën ontstaan als gevolg van een ernstige ontsteking van de luchtwegen, vooral op de kinderleeftijd, en meestal als complicatie van kinkhoest, mazel en influenza. Ook door recidiverende ontstekingen op basis van afwijkingen aan de luchtwegen, zoals bij astma en cystische fibrose, kunnen zich bronchiëctasieën ontwikkelen. Lokale bronchiëctasieën kunnen het gevolg zijn van een ontstekingsproces, bijvoorbeeld rond een corpus alienum, of door een afsluiting van een bronchustak bij tuberculose.

Door vaccinatieprogramma's, een verbeterde behandeling van astma en COPD en een agressieve behandeling van luchtweginfecties is het aantal patiënten met bronchiëctasieën sterk afgenomen; bij jongeren worden ze nog zelden gediagnosticeerd. Een bronchiale boom met bronchiëctasieën is vrijwel altijd gekoloniseerd met micro-organismen, zoals *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* of een *Pseudomonas*-stam. Frequent voorkomende symptomen zijn hoesten, dagelijkse productie van purulent sputum, kortademigheid, hemoptoë en pleurale pijn.



Figuur 16.30 High resolution CT-scan van bronchiëctasieën (pijlen).

De volgende oorzaken kunnen worden benoemd:

- infectie;
- cystische fibrose;
- primaire ciliare dyskinesie;
- syndroom van Young;
- allergische bronchopulmonale aspergillose;
- immuundeficiënties;
- reumatoïde artritis;
- (recidiverende) aspiratie;
- gastro-oesofageale reflux;
- chronische sinusitis.

De diagnostiek bestaat allereerst uit beeldvormend onderzoek (high resolution CT) en sputumonderzoek. Het onderzoek kan daarna verder worden uitgebreid naar bovengenoemde oorzaken.

De behandeling bestaat uit het toepassen van fysiotherapeutische technieken gericht op sputummobilisatie, het voorschrijven van antibiotica bij een toename van de sputumproductie en bij koorts, en eventueel bronchusverwijdende therapie. In uitzonderingsgevallen kan chirurgie met verwijdering van een aangedaan longdeel verbetering geven.



Intermezzo 16.7

Een chronisch hoestende patiënte

Een 58-jarige onderwijzeres hoest al haar hele leven. Zij vertelt dat ze op 4-jarige leeftijd kinkhoest heeft gehad. Sindsdien hoest zij voortdurend, waarbij ook sputum wordt geproduceerd. De laatste jaren hoest zij vooral direct nadat ze naar bed is gegaan. Ook bij inspanning produceert zij sputum. Advies: houdingsdrainage, huffen (geforceerd uitademen met open glottis), hoesten en bewegen.

Kernpunt

- Bronchiëctasieën komen vrijwel niet meer voor bij jonge mensen.

16.11.5 Pneumonie

Longontstekingen komen zeer vaak voor en zijn nog altijd een belangrijke doodsoorzaak. Door grote veranderingen in het medisch beleid is het klinische beeld van pneumonieën de laatste decennia sterk veranderd. Veel patiënten met een longontsteking worden thuis behandeld door hun huisarts en voor slechts een klein deel van de patiënten is een ziekenhuisopname noodzakelijk. De laatste jaren neemt het aantal longontstekingen toe omdat het aantal patiënten met een gestoorde afweer door het gebruik van medicatie voor bijvoorbeeld reuma, door een

orgaantransplantatie, door een HIV-infectie of door het gebruik van chemotherapie, snel toeneemt. Ook het aantal pneumonieën die in het ziekenhuis ontstaan als complicatie van intensieve behandelingsvormen neemt toe.

Overweeg bij een patiënt met een pneumonie als mogelijke oorzaken een lokale afwijking in de luchtwegen (tumor, COPD), een afweerstoornis (chemotherapie, HIV) of predisponerende omstandigheden (alcohol, drugs).

Epidemiologie

Ongeveer 75% van de pneumonieën die thuis beginnen, bij patiënten die tevoren niet ziek waren ('community acquired' pneumonie, CAP), wordt veroorzaakt door een pneumokok. In vele gevallen wordt deze diagnose in het ziekenhuis niet met zekerheid gesteld, omdat ongeveer 25% van de patiënten die voor opname worden aangeboden al gestart is met antibiotica op voorschrift van de huisarts.

Mycoplasma-infecties komen in kleine epidemieën voor, vooral in de wintermaanden.

Een legionella-infectie komt in Nederland zelden voor; denk hieraan als een patiënt waterdruppels kan hebben geïnhaald. In 1999 heeft zich onder bezoekers van een bloemententoonstelling in Noord-Holland een grote epidemie voorgedaan, met vele slachtoffers.

Bij een ziekenhuispneumonie is een gramnegatieve verwekker vaak de oorzaak van het ziektebeeld.

Klachten en symptomen

De symptomen van een pneumonie ontstaan meestal binnen enkele uren en sporadisch binnen enkele dagen. Hoesten is in ongeveer 75% van de gevallen productief. De koorts is hoog en gaat soms gepaard met koude rillingen. Vrijwel alle patiënten zijn kortademig en hebben eenzijdige pijn op de borst. Het hoesten is vaak pijnlijk, waardoor niet altijd sputum wordt geproduceerd. Een enkele keer wordt bloed opgehoest. Een beperkt aantal patiënten heeft ook algemene symptomen zoals braken, diarree en spierpijn. Oudere patiënten zijn bij een pneumonie soms in de war, waardoor het beeld kan worden verward met een psychiatrisch ziektebeeld (tabel 16.14).

Vraag altijd naar ziekten en omstandigheden die als risicofactor voor het ontstaan van een pneumonie van belang zouden kunnen zijn.

Bij het lichamelijk onderzoek is een aantal aandachtspunten van belang (tabel 16.15). Een patiënt met een pneumonie is vrijwel altijd ernstig ziek, heeft hoge koorts en een tachypnoe. Hij is meestal cyanotisch en soms in de war. Een enkele maal is een herpes labialis te zien. Bij percussie is een demping aan de aangedane zijde hoorbaar als de buitenkant van de long vermindert luchthoudend is. Een viruspneumonie leidt niet tot een verminderde luchthoudendheid en dus niet tot demping bij percussie. De verdere verschijnselen die passen bij een infiltraat met open bronchus zijn: versterkte bronchofonie, versterkte fluïsterstem en bronchiaalademen.

Bij een pneumonie kunnen ook verschijnselen worden gevonden die wijzen op pleuravocht, zoals demping en een verminderd ademgeruis. In de fysische diagnostiek is de combinatie pneumonie en pleuravocht lastig aantoonbaar.

Tabel 16.14 Bevindingen bij anamnese en lichamelijk onderzoek die mogelijk een associatie hebben met bepaalde verwekkers van een community acquired pneumonie.

bevindingen bij anamnese en lichamelijk onderzoek	mogelijk pathogeen
leeftijd boven 65 jaar	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>omgevingsfactoren</i>	
– verblijf in verpleeghuis	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , gramnegatieve bacteriën, <i>Staphylococcus aureus</i> , anaërobe bacteriën
– inhalatie of drinken van gecontamineerd water (verblijf hotel, centrale airconditioning, ziekenhuisopname)	<i>Legionella pneumophila</i>
– contact met barende dieren (kat, koe, schaap, geit), villen van konijnen, drinken van ongekoekte melk	<i>Coxiella burnetii</i>
– uitbarsting van pneumonie in opvangcentrum daklozen of gevangenis	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<i>contact met dieren</i>	
– pluimvee en vogels (kanarie, papagaai)	<i>Chlamydia psittaci</i>
– vleermuizen, vogeluitwerpselen	<i>Histoplasma capsulatum</i>
– konijnen	<i>Francisella tularensis</i>
<i>reishistorie</i>	
– Middellandse-Zeegebied (met name Spanje)	<i>Legionella pneumophila</i>
– Zuidoost-Azië	<i>Pseudomonas pseudomallei</i> (melioidosis)
– Azië, India, Afrika	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
– zuidwesten van Noord-Amerika	coccidioïdomycose
<i>beroepsvoorgeschiedenis</i>	
– gezondheidszorgwerkers met regelmatig contact met HIV-patiënten	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<i>cormobiditeit</i>	
– diabetes mellitus	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>
– alcoholisme	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , gramnegatieve bacteriën, anaërobe bacteriën
– intraveneus druggebruik	<i>Staphylococcus aureus</i> , anaërobe bacteriën, <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
– COPD	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
– sikkelcelanemie	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , anaërobe bacteriën
– postinfluenza	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>
<i>fysisch-diagnostische bevindingen</i>	
– peridontitis met riekend sputum	anaërobe en aërobe bacteriën, <i>Actinomyces spp.</i>
– bulleuze myringitis	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
– verminderd bewustzijn, bewusteloosheid of recent epileptisch insult	polymicrobieel (orale aërobe en/of anaërobe bacteriën door macro- of micro-aspiratie)
– encefalitis	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Coxiella burnetii</i> , <i>Legionella pneumophila</i>
– cerebellaire ataxie	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Legionella pneumophila</i>
– erythema multiforme	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
– erythema nodosum	<i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
– erythema gangraenosum	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Serratia marcescens</i>

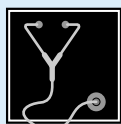
Onderzoek

Thoraxfoto. Bij een pneumonie is een verminderde luchthoudendheid van longdelen te zien. De afwijkingen beperken zich niet altijd tot één kwab, en ‘typische’ afwijkingen – die bij een bepaalde bacteriële verwekker horen – zijn er niet.

Sputumonderzoek en sputumkweek. In Nederland is het gebruikelijk een grampreparaat te onderzoeken, aangevuld door een kweek en een resistentiebepaling. Vooral in de Amerikaanse literatuur wordt aan het sputumonderzoek veel minder waarde gehecht. Een bezwaar van het onderzoek is dat het sputum ver-

Tabel 16.15 Aandachtspunten bij lichamelijk onderzoek van patiënten met een community acquired pneumonie.

locatie	aandachtspunten
algemeen	bewustzijn, verwardheid, lichaamskleur
hemodynamiek	polsfrequentie, bloeddruk
hogere luchtwegen	foetor ex ore, aspect keel en tonsillen, gebitsstatus, lymfadenopathie
hart	tonen, geruisen
longen	ademfrequentie, percussie, auscultatie zoals bijgeluiden, links-rechtsverschil, bronchofonie, stemfremitus
buik	peristaltiek, lever- en miltgrootte, palpatie
extremiteten/huid/ gewrichten	aspect, roodheid, zwelling, pijn



Intermezzo 16.8

Een pneumonie ná een vakantie vraagt uitgebreide diagnostiek

Een 74-jarige man meldt zich op de spoedopvang met hoge koorts, algemene malaise en hoesten. Hij vertelt dat hij twee dagen geleden uit Spanje is teruggekeerd van een korte vakantie. Bij lichamelijk onderzoek zijn er aanwijzingen voor een infiltraat met open bronchus en vertoont de thoraxfoto een verminderde luchthoudendheid links onder.

Differentiële diagnose: community acquired pneumonie (pneumokokkenpneumonie met een resistente pneumokok, legionellapneumonie) of een longembolie.

ontreinigd kan zijn met keelflora of dat de luchtwegen reeds eerder gekoloniseerd waren en het gekweekte micro-organisme niet verantwoordelijk is voor het ziekteproces. Een legionellakweek moet apart worden aangevraagd omdat daarvoor een aparte voedingsbodem nodig is.

Directe immunofluorescentie op sputum om *Legionella* aan te tonen, kan binnen enkele uren worden verricht. De beoordeling vraagt echter veel expertise van de microbioloog.

Bloedkweek. Bij ernstig zieke patiënten is een bloedkweek aan te raden om een zekere diagnose te verkrijgen. Vooral bij pneumokokkenpneumonieën zijn de bloedkweken frequent positief.

Serologie. Van een aantal micro-organismen kan in het beloop van het ziekteproces een stijging van het antilichaamgehalte worden vastgesteld waardoor een mogelijke verwekker is aan te geven. Voorbeelden zijn: virussen (bijvoorbeeld influenza) of micro-organismen zoals *Chlamydia*, *Mycoplasma*, pneumokokken en *Legionella*. Een serologische bepaling heeft een beperkte waarde, omdat de definitieve uitslag pas na weken beschikbaar is.

Urine-antigeentest. Deze test wordt gebruikt indien snelle legionelladiagnostiek nodig is. Ook bij pneumokokkenpneumo-

nieën zijn dergelijke tests wel gebruikt, maar altijd met een teleurstellend resultaat.

PCR. De laatste jaren komen tests beschikbaar waarbij van de polymerasekettingreactie gebruikt wordt gemaakt. Gegevens over de klinische bruikbaarheid ontbreken echter nog.

Pleurapunctie. Is pleuravocht aanwezig, dan kan voor het vaststellen van de verwekker een pleurapunctie worden uitgevoerd. Hiervan kan een gramkleuring worden gemaakt en een kweek worden ingezet. Bij een pneumokokkenpneumonie heeft men de beschikking over een antigeenbepaling die van waarde kan zijn.

Bronchoscopie. Voor het verkrijgen van materiaal voor bacteriologisch onderzoek kan een bronchoscopie worden uitgevoerd, waarbij het aangedane longdeel wordt gespoeld met fysiologisch zout voor onderzoek. Een dergelijk onderzoek is alleen in bijzondere omstandigheden geïndiceerd.

Aanvullend onderzoek

Om de ernst van de pneumonie vast te stellen, kan een aantal onderzoeken worden uitgevoerd:

- een arteriële bloedgasanalyse geeft informatie over de mate van hypoxemie (P_{O_2}) en alveolaire hypoventilatie (P_{CO_2}). Daarnaast kan door het vaststellen van de pH een indruk worden verkregen over de afwijkingen van het zuur-base-evenwicht als gevolg van de longfunctie- of circulatiestoornissen;
- een hoog ureum- en een laag natriumgehalte in het bloed zijn risicofactoren voor mortaliteit;
- een leukocytengetal < 4 of $> 20 \times 10^9/l$ wijst op een zeer ernstige infectie.

Complicaties

Bij een ernstige pneumonie kunnen de volgende complicaties ontstaan:

- respiratoire insufficiëntie;
- adult respiratory-distress syndrome (ARDS);
- orgaanfalen, zoals nierinsufficiëntie;
- longabces;
- empyeem.

Differentiële diagnose

Een pneumonie kan worden overwogen op basis van het klinische beeld, het lichamelijk onderzoek en röntgenafwijkingen. Andere afwijkingen die kunnen worden overwogen bij een patiënt met verschijnselen die passen bij een pneumonie zijn:

- longinfarct;
- een systeemziekte zoals sarcoïdose, ziekte van Wegener of een auto-immuunziekte;
- maligniteit, zoals bronchuscarcinoom, alveolairecelcarcinoom of lymfangitis carcinomatosa;
- immunologische afwijkingen, zoals bij allergische alveolitis of een overgevoeligheidsreactie als gevolg van medicijngebruik;
- bestralingsreactie;
- decompensatio cordis.

Indeling

De plaats waar de longontsteking is ontstaan, thuis of in het ziekenhuis, en het onderliggende lijden hebben invloed op de

microbiële oorzaken van de pneumonie. Op grond van deze overweging is de volgende indeling gemaakt, die behulpzaam kan zijn bij de therapiekeuze:

- community acquired pneumonie;
- ziekenhuispneumonie;
- aspiratiepneumonie;
- pneumonie bij de ‘immune compromised host’.

Community acquired pneumonie

Kliniek. Een community acquired pneumonie (CAP) wordt gedefinieerd als een acute infectie van het longparenchym die gepaard gaat met een van de volgende symptomen: koorts, hoesten met of zonder sputumproductie en/of verscherpt ademgeruis met of zonder crepiteren over de longen, pleurapijn, verwardheid en een leukocytose. Nieuwe afwijkingen op de thoraxfoto als gevolg van een verminderde luchthoudendheid van het longparenchym zijn obligaat. Een community acquired pneumonie ontstaat buiten het ziekenhuis en kan zich opbaren tot 72 uur na opname in een ziekenhuis.

Een community acquired pneumonie manifesteert zich in vrijwel alle gevallen als een acuut ziektebeeld met koorts, kortademigheid en pijn op de borst. Het hoesten is vaak niet productief en pijnlijk door pleuraprikkeling. Een pneumokokkenpneumonie gaat vaak gepaard met een herpes-labiales-infectie. Bij lichamelijk onderzoek zijn er aanwijzingen voor een longinfiltraat bij een open bronchus. Bij het laboratoriumonderzoek is in de meeste gevallen een leukocytose aantoonbaar, met in de differentiatie van het witte bloedbeeld bij een bacteriële infectie een linksverschuiving. Op de thoraxfoto zijn meestal één of meer infiltraten zichtbaar, waarbij de afwijkingen veelal niet tot één kwab beperkt zijn.

Het klinische beeld en de röntgendiagnostiek zijn nooit karakteristiek voor een bepaalde verwekker en daarom kan de diagnose uitsluitend worden verkregen door het aantonen van de verwekker in het grampreparaat, in een kweek of door anti-geendetectie in de urine.

Bij het onderzoek van een patiënt met een community acquired pneumonie moet ook een risico-inschatting worden gemaakt van het beloop van het ziektebeeld (tabel 16.16). Deze risico-inschatting bepaalt waar de behandeling moet plaatsvinden (thuis, verpleegafdeling, intensive care).

Therapie. Als de verwekker van de pneumonie bekend is, is het vaak niet moeilijk een adequate therapie in te stellen. Een definitieve microbiologische diagnose is bij opname in het ziekenhuis in de meeste gevallen echter niet mogelijk; er wordt dan begonnen met antimicrobiële middelen op grond van de waarschijnlijkheidsdiagnose pneumonie. De keuze van de antibiotische medicatie hangt af van het klinische beeld, een eventueel onderliggende aandoening, de eerste laboratoriumuitslagen en het resultaat van het sputumonderzoek.

Patiënten die in het ziekenhuis worden opgenomen met het vermoeden van een pneumonie, vormen een geselecteerde groep. In ongeveer 25% van deze gevallen heeft de huisarts al een oraal antibacterieel middel voorgeschreven, waardoor de microbiële diagnostiek wordt bemoeilijkt.

Het is van belang dat het klinische beloop gedurende de eerste

Tabel 16.16 Risicofactoren die bij een community acquired pneumonie gerelateerd zijn aan een hogere mortaliteit en aan een toename van complicaties.

-
- leeftijd > 65 jaar
 - chronische ziekten (COPD, diabetes mellitus, chronische nierinsufficiëntie, chronische leverinsufficiëntie, hartfalen)
 - voorafgaande ziekenhuisopname (< 1 jaar)
 - aspiratie
 - veranderd of verminderd bewustzijn
 - postsplenectomiesyndroom
 - alcoholabusus en/of ondervoeding
 - ademfrequentie > 30/min.
 - diastolische RR < 60 mmHg of systolische RR < 90 mmHg
 - lichaamstemperatuur > 38,3°C
 - extrapulmonale infectie (bijv. meningitis, artritis)
 - leukocyten < $4,0 \times 10^9/l$ of > $30 \times 10^9/l$ of neutrofielen < $1,0 \times 10^9/l$
 - Ht < 0,30 of Hb < 5,6 mmol/l
 - creatinine > 1110 $\mu\text{mol/l}$ of ureum > 7 mmol/l
 - P_{O_2} < 60 mmHg (8 kPa) of P_{O_2} > 50 mmHg (6,7 kPa) (bij kamerlucht)
 - aanwijzingen voor orgaanfunctie en/of sepsis (metabole acidose, trombopenie, stollingsstoornissen)
 - thoraxfoto: infiltraat > 1 kwab, holtevorming, snelle toename infiltraten en pleuravocht
 - behoefte mechanische beademing
-

24 à 48 uur goed wordt vervolgd, omdat de ziekte in enkele uren snel kan verslechteren. In Amerikaanse richtlijnen, die zijn overgenomen door de Nederlandse longartsenvereniging, wordt een opname op de intensivereafdeling aanbevolen bij een ernstige community acquired pneumonie indien er één of twee van de major criteria of twee tot drie van de minor criteria aanwezig zijn

Major criteria zijn:

- noodzakelijkheid van mechanische ventilatie;
- toename van infiltratieve afwijkingen met circa 50% of meer binnen 48 uur;
- sepsische shock of behoefte aan vasopressoren gedurende ten minste 4 uur;
- afgenomen diurese (< 20 ml/uur) of acute nierinsufficiëntie.

Minor criteria zijn:

- ademfrequentie > 30/min.;
- P_{O_2}/F_{iO_2} < 250;
- bilaterale of multilobaire pneumonie;
- systolische bloeddruk < 90mmHg en diastolische bloeddruk < 60 mmHg.

Bij het antibiotisch beleid voor de behandeling van een community acquired pneumonie ziet men internationaal grote verschillen, die worden veroorzaakt doordat resistentievorming bij veelvoorkomende verwekkers sterke regionale verschillen kent. Daardoor zijn richtlijnen niet mondiaal toepasbaar. Door de longartsen in Nederland zijn richtlijnen geformuleerd voor de behandeling van een patiënt met een community acquired pneu-

monie waarvan de verwekker niet bekend is: zogenoemde empirisch therapie (tabel 16.17).

De reden van verwijzing naar een ziekenhuis is meestal een verslechtering van de klinische situatie, vooral wanneer het patiënten betreft met een slechte algemene weerstand of een toegenomen kortademigheid in geval van astma of COPD, die onvoldoende reageren op de ingestelde therapie. De voorbehandeling, hoe noodzakelijk ook, kan het stellen van de diagnose bemoeilijken. Bij opname is het afnemen van materiaal voor diagnostiek een vereiste. Het verdient aanbeveling ten minste twee bloedkweken in te zetten, een grampreparaat van het sputum te bekijken, sputum te kweken en bloed af te nemen voor serologisch onderzoek, het liefst vóór het begin van de behandeling.

De antibiotische therapie bij een bekende verwekker van een community acquired pneumonie is vermeld in tabel 16.18.

In meer dan 30% van de gevallen wordt in de loop van de opname van patiënten die worden behandeld voor een pneumonie de diagnose *pneumokokkenpneumonie* gesteld. Bij ongeveer 70% van de patiënten met een pneumonie wordt echter vermoed dat een pneumokok de verwekker is. Het is dan ook een voorwaarde dat bij het vermoeden van een pneumonie waarvan nog geen verwekker is aangetoond, de antibiotische therapie in elk geval gericht is tegen pneumokokken. In veel gevallen is benzylpenicilline of een penicillinederivaat (onder andere amoxicilline)

een goede keuze. In een aantal gebieden in de wereld komen penicillineresistente pneumokokken voor, maar in Nederland is dat een zeldzaamheid. Bij ongeveer 25% van de patiënten die met een pneumonie worden opgenomen, wordt geen bacteriologische diagnose gesteld, onder meer doordat de huisarts vóór de opname al antibiotica heeft voorgeschreven. In de meeste gevallen daalt de temperatuur bij een pneumokokkenpneumonie binnen 24 uur na de eerste dosis penicilline.

Bij patiënten met een longontsteking, en vooral bij patiënten met COPD, wordt in het sputum *Haemophilus influenzae* gevonden. Deze bacterie is vaak een van de oorzaken van acute bronchitis; het micro-organisme wordt veel gekweekt uit sputum van COPD-patiënten in een stabiele fase van de ziekte. De bacterie veroorzaakt slechts zelden een longontsteking bij patiënten met een normale afweer. In de literatuur wordt aangegeven dat ongeveer 10 tot 20% van de community acquired pneumonieën wordt veroorzaakt door *Mycoplasma*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella* of *Coxiella burnetii*. Deze pneumonieën worden wel aangeduid met de term 'atypische pneumonie', waarbij atypisch slaat op de verwekkers en niet op het beloop.

Q-koorts kan worden behandeld met doxycycline, de overige verwekkers kunnen met erytromycine worden bestreden. Door de aandacht die de genoemde verwekkers de laatste jaren hebben gekregen, neigt men er steeds vaker toe bij een community

Tabel 16.17 Empirische therapie bij een community acquired pneumonie.

meerderheid van de gevallen*	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	– amoxicilline – macrolide***
ernstig zieke patiënt, evt. ICU-behoefstig	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Legionella pneumophila</i>	– amoxicilline/clavulaanzuur + macrolide of fluorochinolon – tweede en derde generatie cefalosporine + macrolide of fluorochinolon
vermoeden <i>Legionella pneumophila</i>	<i>Legionella pneumophila</i>	– fluorochinolon – macrolide ± rifampicine – doxycycline
aspiratie**	aërobe en anaërobe mondflora	– benzylpenicilline – amoxicilline – amoxicilline/clavulaanzuur – clindamycine***
COPD	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i>	– amoxicilline – amoxicilline/clavulaanzuur – tweede generatie cefalosporine
tevoren influenza	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>	– flucloxacilline – amoxicilline/clavulaanzuur ± aminoglycoside of rifampicine – trimethoprim/sulfamethoxazol***
diabetes mellitus chronisch alcoholgebruik	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	– tweede/derde generatie cefalosporine – amoxicilline/clavulaanzuur

* Bij uitblijven van klinische verbetering na twee à drie dagen als verwekker *Legionella pneumophila* overwogen en therapie wijzigen in fluorochinolon of macrolide.

** Bij abces- of empyeemvorming metronidazol toevoegen.

*** Bij penicillineallergie.

acquired pneumonie te beginnen met erytromycine, dat bij de meeste atypische verwekkers een goed effect en bij de pneumokok een redelijk effect heeft. Een nadeel van dit antibioticum is dat het bij orale toediening slechts matig uit het maag-darmkanaal wordt geresorbeerd en nogal eens misselijkheid veroorzaakt. De nieuwe derivaten claritromycine en roxitromycine worden beter verdragen. Intraveneuze therapie met erytromycine geeft vaak aanleiding tot flebitis.

In de wintermaanden, wanneer influenza frequent voorkomt, moet bij opname van een patiënt met een longontsteking altijd aan de mogelijkheid van een *stafylokokkenpneumonie* worden gedacht. Dit ziektebeeld verloopt in korte tijd zeer ernstig en leidt soms binnen 24 uur tot de dood. Indien een stafylokokkenpneumonie wordt overwogen of tot de mogelijkheden behoort, is het wenselijk in elk geval (flu)cloxacilline te geven (6×2 g i.v., eventueel in combinatie met gentamicine $3 \times 0,08$ g i.v.). Slechts zelden wordt een thuis verworven pneumonie veroorzaakt door een *gramnegatieve bacterie* zoals *Klebsiella pneumoniae*. Mocht dit micro-organisme of vergelijkbare verwekkers worden gevonden, dan moet worden overwogen of er wellicht sprake is van een aspiratiepneumonie.

Antibiotica vormen uiteraard het belangrijkste onderdeel van de therapie van longontstekingen en krijgen terecht veel aandacht.

Een aantal andere maatregelen moet echter niet worden verwaarloosd. Veel patiënten zijn bij opname gedehydrateerd en het is van belang de behandeling ook daarop te richten. Daarnaast is bij een aantal patiënten een luchtwegobstructie aanwezig, soms gecompliceerd door een respiratoire insufficiëntie. Bestrijding van de luchtwegobstructie en fysiotherapie gericht op sputumdrainage zijn essentiële onderdelen van de behandeling omdat een belemmerde sputumdrainage het genezingsproces negatief beïnvloedt.

Bij de behandeling van een patiënt met pneumonie is het van groot belang na te gaan of de infectie primair is of het gevolg van een lokale beschadiging van het bronchusslijmvlies, van een luchtwegobstructie, of een complicatie van een onderliggende aandoening of van weerstandsvermindering.

Enkele atypische verwekkers. Infecties met *Mycoplasma pneumoniae* komen vooral voor bij adolescenten en volwassenen. De klachten lijken sterk op een virale luchtweginfectie met een niet-productieve hoest, koorts, algemene malaise, en ook systemische verschijnselen die sterk lijken op griep, met onder meer spier- en gewrichtspijnen. In een aantal gevallen zijn ook afwijkingen op de thoraxfoto te zien. Evenals bij virale infecties komt de besmetting tot stand door druppeloverdracht, meestal in kleine epidemieën om de drie of vier jaar, en betreft het een primair

Tabel 16.18 Antibiotische therapie bij een bekende verwekker van een community acquired pneumonie.*

pathogeen	oraal	intraveneus
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	– amoxicilline – feneticilline – macrolide**	– penicilline-G – tweede generatie cefalosporine**
<i>Haemophilus influenzae</i> bètalactamase– bètalactamase+	– amoxicilline – amoxicilline/clavulaanzuur – doxycycline of macrolide**	– amoxicilline – amoxicilline/clavulaanzuur – tweede generatie cefalosporine**
<i>Legionella pneumophila</i>	– fluorochinolon – macrolide	– fluorochinolon – erytromycine ± rifampicine – doxycycline
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydia psittaci</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i>	– doxycycline – macrolide	– doxycycline – macrolide
<i>Staphylococcus aureus</i>	– flucloxacilline – amoxicilline/clavulaanzuur – eerste generatie cefalosporine	– flucloxacilline – amoxicilline/clavulaanzuur – vancomycine** ± aminoglycoside of rifampicine
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	– trimethoprim/sulfamethoxazol – amoxicilline/clavulaanzuur	– trimethoprim/sulfamethoxazol – amoxicilline/clavulaanzuur
anaërobe bacteriën	– amoxicilline/clavulaanzuur – clindamycine – metronidazol	– penicilline-G**** – clindamycine – amoxicilline/clavulaanzuur – metronidazol

* Op basis van antibiogram.

** Bij penicillineallergie.

*** Doorgaans multibacterieel.

**** Bij mild verlopende infectie.

re infectie die bij iedereen kan voorkomen. De diagnose kan soms worden gesteld op kweken, maar vooral met behulp van de complementbindingsreactie en/of het aantonen van het specifieke IgM-immuunglobuline. De behandeling bestaat uit toediening van een macrolide (bijvoorbeeld erytromycine) of tetracycline (doxycycline of minocycline).

De *legionellapneumonie* werd het eerst herkend in 1976 tijdens een conferentie van oud-strijders in Philadelphia. De overdracht van de gramnegatieve bacterie vindt plaats door het inademen van gecontamineerde waterdruppels tijdens het douchen of die via luchtbevochters in airconditioners in de inademingslucht terechtkomen. De ziekte komt meestal in kleine epidemieën voor, bijvoorbeeld tijdens vakanties wanneer men in een hotel verblijft waar het douchewater onvoldoende is verhit. Een enkele maal treedt de infectie op bij een immune compromised host. Patiënten met een legionella-infectie zijn meestal ernstig ziek en hebben behalve symptomen van een pneumonie ook buikklachten, zoals diarree en braken.

Het beloop van *psittacose of ornithose* is meestal subklinisch of lijkt op dat van een virale luchtweginfectie. De symptomen kunnen bestaan uit hoofdpijn en een niet-productieve hoest. Soms ontwikkelt een besmetting zich tot een pneumonie, in enkele gevallen in combinatie met hepatitis en meningitis. Opvallend is de relatieve bradycardie die bij patiënten met een ornithose kan worden gevonden. De verwekker is *Chlamydia psittaci*. De besmettingsbron wordt gevormd door uitwerpselen van vogels. De diagnose kan worden gesteld door serologisch onderzoek, kweken of antilichaamdetectie. De behandeling bestaat uit toediening van een macrolide (bijvoorbeeld erytromycine) of een tetracycline (doxycycline of minocycline).

Q-koorts. Een infectie met *Coxiella burnetii* behoort tot de zoonosen en is minder zeldzaam dan wel eens wordt gedacht. De overdracht vindt plaats via dieren of dierlijk materiaal. Evenals bij psittacose kan de ernst van de infectie verlopen van subklinisch tot een ernstige pneumonie. De diagnose wordt gesteld met behulp van serologisch onderzoek. De behandeling bestaat uit het voorschrijven van tetracycline, erytromycine of chlooramfenicol.

Ziekenhuispneumonieën

Kliniek. Vooral op intensivereafdelingen komen longontstekingen zeer frequent voor. In vrijwel alle gevallen zijn gramnegatieve bacteriën de verwekkers. De diagnostiek en de behandeling zijn dan ook allereerst op deze groep verwekkers gericht. Voor een goede diagnostiek en behandeling is nauw overleg tussen klinici en microbiologen van groot belang.

Het kweken van bloed, sputum en urine is een voorwaarde voordat met een (andere) antibiotische therapie wordt begonnen. Als men bij een patiënt een afwijking op de röntgenfoto ziet die doet denken aan pneumonie, maar de patiënt geeft geen sputum op, kan door middel van bronchoscopie materiaal voor bacteriologische diagnostiek worden verkregen. Vaak wordt bij bronchoscopie gebruikgemaakt van de 'protected brush'-techniek om te voorkomen dat materiaal uit de orofarynx in de long wordt gebracht en wordt aangezien voor de verwekker van de pneumonie. Daarbij wordt ervoor gezorgd dat de borstel die via het zuigkanaal wordt ingebracht, niet in contact kan komen met secreet uit de bovenste luchtwegen.

Therapie. De behandeling van ziekenhuispneumonieën bestaat uit het toedienen van cefalosporinen van de tweede en derde generatie (bijvoorbeeld cefuroxim driemaal 0,75-1,5 g i.v.), vaak in combinatie met een aminoglycoside (tobramycine, gentamicine of netilmicine).

Respiratoire infecties met gramnegatieve bacteriën (vooral pneumonieën) komen vaak voor op intensivereafdelingen. Ze moeten op een andere manier worden behandeld dan de community acquired pneumonieën. De meest geïsoleerde gramnegatieve bacteriën zijn *Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.* en *Pseudomonas spp.* De antibiotische therapie heeft, zeker in eerste instantie, een vrij breed werkingsspectrum. Bij infecties door andere micro-organismen dan *Pseudomonas spp.* bestaat de behandeling uit cefuroxim of een penicilline met een minder smal spectrum (piperacilline, ticarcilline), gecombineerd met een aminoglycoside. *Pseudomonas*-infecties zijn vaak mede het gevolg van de open verbinding met de keelholte door intubatie, intratracheale afzuiging van secreet (bronchoscopie), uitdroging van slijmvlies en luchtbevochtiging. De behandeling bestaat meestal uit een cefalosporine van de derde generatie (zoals ceftazidim of cefsulodine), vaak in combinatie met een aminoglycoside. Een alternatief is het chinolon ciprofloxacin, dat intraveneus kan worden toegediend. Het werkingsspectrum is vooral gericht tegen gramnegatieve bacteriën, inclusief *Pseudomonas*. Respiratoire infecties met multiresistente micro-organismen (*Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas spp.* en meticillineresistente stafylokokken) zijn op intensivereafdelingen een zeer groot probleem. Naast isolatie en hygiënische maatregelen moet een adequate antibiotische therapie worden ingesteld op geleide van de kweekresultaten en de prevalentie van microbiële flora in het ziekenhuis.

Er zijn aanwijzingen dat selectieve mond- en darmdecontaminatie de ontwikkeling van gramnegatieve pneumonieën vertraagt, de ligduur verkort en het herstel van de patiënt bevordert. Juiste gegevens ontbreken echter om over deze preventieve behandeling een definitief standpunt in te nemen.

Aspiratiepneumonie, longabces en pleura-empyeem

Kliniek. Aspiratie van maaginhoud komt veel voor. De pulmonale gevolgen zijn afhankelijk van de hoeveelheid aspiraet en van de zuurgraad van de maaginhoud. Ook is het van belang of aspiratie in de kliniek of thuis heeft plaatsgevonden. Het is te verwachten dat bij ziekenhuispatiënten, zeker wanneer zij antibiotica gebruiken, vaker kolonisatie met gramnegatieve bacteriën in de mond-keelholte ontstaat; daarmee moet bij de behandeling van een aspiratiepneumonie rekening worden gehouden. Door aspiratie kan binnen enkele uren een respiratoire insufficiëntie ontstaan; soms is dat een gevolg van longoedeem, waarvoor beademing noodzakelijk is.

Therapie van een aspiratiepneumonie. Door aspiratie ontstaat dikwijls een infectie met een mengflora van aërobe en anaërobe micro-organismen. De behandeling van een patiënt die thuis heeft geaspireerd, bestaat uit toediening van benzylpenicilline, gecombineerd met een aminoglycoside. Voor aspiraties die in het ziekenhuis zijn ontstaan, geldt metronidazol in combinatie met een aminoglycoside, of clindamycine met een aminoglycoside. Corticosteroiden en bronchusverwijders zijn alleen geïndiceerd als de aspiratie leidt tot een luchtwegobstructie.

Longabces. Een abces in de longen komt regelmatig voor. De volgende oorzaken kunnen worden overwogen:

- aspiratie;
- verminderde klaring van materiaal uit de luchtwegen;
- necrose van longparenchym door een longembolie.

Doordat aspiratie de meest voorkomende oorzaak is van een longabces, worden deze abcessen het meest frequent aangetroffen in de longdelen die in liggende houding het laagst gelegen zijn (posterior segment van de rechter bovenkwab, apicale segmenten van de onderkwabben). Bij aspiratie ontstaat een ontstekingsproces met necrose van het longweefsel en holtevorming. De verschijnselen van een abces zijn houdingsafhankelijke sputumproductie en een riekende ademhaling. Andere symptomen zijn koorts, zweten, gewichtsverlies en pijn op de borst als gevolg van pleuraprikkeling. Bij röntgenonderzoek wordt een typisch beeld gezien (figuur 16.31).

Therapie. De microbiële flora bij een longabces bevat meestal anaërobe bacteriën. Bij een aërobe flora moet worden gedacht aan *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* en *Escherichia coli*. De behandeling bestaat uit drainage en antibiotica. Door de patiënt in een bepaalde houding te leggen, kan de pus uit het abces worden leeggeschonken en hierna via de luchtwegen afvloeien. Ook door het inbrengen van een drain kan de pus uit de abcesholte afvloeien. Antibiotica hebben een toegevoegde waarde bij de behandeling van longabcessen. De keuze van het antibioticum hangt af van het resistentiepatroon. Als dit nog niet bekend is, moet het gekozen antibioticum een goede werking hebben tegen anaërobe micro-organismen.

Pleura-empyeem. Bij een pleura-empyeem worden in het pleuravocht bij een bramkleuring micro-organismen aangetroffen. Een empyeem kan worden vermoed als in het pleuravocht een groot gehalte aan neutrofiele leukocyten aanwezig is, een laag gehalte aan glucose wordt gevonden en een hoog gehalte aan LDH wordt gemeten.



Figuur 16.31 Longabces met daarin een drain.

De meest voorkomende oorzaak van een empyeem is een pneumonie, in het bijzonder een aspiratiepneumonie. Ook longchirurgie wordt een enkele maal als oorzaak van een pleuraempyeem gezien. De therapie bestaat uit drainage en toediening van antibiotica.

Pneumonie bij de immune compromised host

Kliniek. Patiënten met een afweerstoornis ontwikkelen gemakkelijk een longontsteking (zie ook paragraaf 6.10). De verhoogde gevoeligheid voor infecties is het gevolg van lokale schade aan het slijmvlies van de luchtwegen, een stoornis van de granulocyten- en macrofagenfunctie, en veranderingen in het immuunsysteem in engere zin door een verminderde functie van T- en B-cellen. De oorzaken van de verminderde afweer zijn velerlei en kunnen een gevolg zijn van de aandoening zelf, gebruik van cytostatica bij hematologische en andere maligniteiten, gebruik van immuunsuppressiva bij orgaantransplantaties en infecties, waarvan HIV de belangrijkste is.

Bij alle patiënten met een gestoorde afweer met koorts moet een luchtweginfectie worden overwogen en een zorgvuldige diagnostiek worden ingezet, met onder meer sputumonderzoek, serologisch onderzoek gericht op mogelijke verwekkers, eventueel aangevuld met bloedkweken. Bij een ernstig zieke patiënt kan de diagnostiek worden aangevuld met bronchoscopie, percutane longpunctie of zelfs een open longbiopsie om materiaal te verzamelen voor bacteriologisch onderzoek.

Therapie. Door schade aan het slijmvlies van de mond-keelholte en de luchtwegen en door een verminderde cellulaire afweer kunnen gemakkelijk gramnegatieve infecties ontstaan. Vooral als de afweer al lang gestoord is, raken de luchtwegen gekoloniseerd met *Aspergillus fumigatus*, waardoor longontstekingen kunnen ontstaan. Een *Aspergillus*-pneumonie moet worden behandeld met amfotericine B, waarbij met 0,3 mg/kg/dag kan worden begonnen, waarna de dosis wordt opgehoogd tot 1 mg/kg/dag. Een nieuwe vorm is amfotericine B in liposomen, dat in hogere doseringen kan worden gegeven (1-3 mg/kg/dag). Eventueel kan amfotericine per inhalatie worden overwogen. Amfotericine B kan anafylactische reacties, koorts en koude rillingen veroorzaken, en is zowel nefrotoxisch als hepatotoxisch. Itraconazol, dat veel minder toxisch is, lijkt een alternatief voor amfotericine B en kan bovendien oraal worden toegediend. Bij een verminderde B-celfunctie kunnen herhaaldelijk pneumokokken- of stafylokokkeninfecties ontstaan. Een aantal aandoeningen gaat gepaard met een gestoorde celgemedieerde immuniteit (bijvoorbeeld aids). Bij deze aandoeningen zijn vooral infecties met mycobacteriën en *Pneumocystis carinii* een groot probleem. Patiënten die worden behandeld in verband met een orgaantransplantatie ontwikkelen frequent CMV-infecties.

HIV-infectie. Door afweerstoornissen als gevolg van een HIV-infectie kunnen longinfecties ontstaan. Bij ongeveer 80% van de HIV-geïnfecteerden ontstaat zonder medische interventie een *Pneumocystis-carinii*-infectie. Door een goede profylaxe is de mortaliteit van deze infectie bij patiënten met een HIV-infectie drastisch gedaald.

Bij HIV-geïnfecteerden komen meer pneumokokkeninfecties voor – waarbij de afwijkingen in de longen meer gegenerali-

seerd zijn – alsmede oppervlakkige slijmvliesinfecties met gisten en schimmels. Ook virusinfecties, met als voorbeeld het CMV, veroorzaken longafwijkingen.

Kernpunt

- Pneumonieën worden als volgt ingedeeld:
 - community acquired pneumonie;
 - ziekenhuispneumonie;
 - aspiratiepneumonie;
 - pneumonie bij de ‘compromised host’.

16.11.6 Tuberculose



Intermezzo 16.9

De geschiedenis van tuberculose

Tuberculose is een infectieziekte die al in de oudheid voorkwam. Bewijzen hiervoor zijn gevonden bij Egyptische mummies waarin afwijkingen zijn aangetroffen die passen bij werveltuberculose. In de achttiende en negentiende eeuw nam het aantal patiënten met tuberculose sterk toe. Een van de oorzaken hiervan was de opkomst van de industrie, waardoor veel mensen van het platteland naar de steden trokken om daar werk te vinden. Onder slechte woonomstandigheden, met veel mensen in kleine huizen, konden gemakkelijk druppelinfecties van persoon op persoon optreden. Men neemt aan dat ongeveer 10% van de bevolking in die jaren overleed aan tuberculose. Aan het einde van de negentiende eeuw heeft men getracht de tuberculose-epidemie te bestrijden met het inrichten van sanatoria. In deze inrichtingen, die vooral in bosgebieden en in het hooggebergte lagen, werd een begin gemaakt met de diagnostiek en behandeling van tuberculose. Een aantal ontwikkelingen was daarbij van belang. In 1882 isoleerde Robert Koch de tuberkelbacil en toonde aan dat dit micro-organisme de verwekker was van tuberculose.

In 1895 ontdekte Wilhelm Röntgen de naar hem genoemde stralen, waardoor het mogelijk werd een beeld van de longen te krijgen. Vooral bij de diagnostiek van tuberculose heeft deze ontdekking een grote rol gespeeld.

De behandeling van tuberculose bestond in het begin van de twintigste eeuw uit strikte bedrust in de buitenlucht, soms gedurende jaren en vaak aangevuld met een dieet.

Om de cavernen (holten) te verkleinen en de zieke long stil te leggen, heeft men allerlei behandelingsvormen bedacht. In 1897 deed Estlander een poging de borstholte te verkleinen door een ribsectie uit te voeren. Deze techniek is later door Sauerbruch verder uitgewerkt; hij ontwikkelde de thoracoplastiek. Hierbij werd de eerste of tweede rib verwijderd,

soms tot aan de elfde rib. Deze techniek werd tot in de jaren vijftig van de vorige eeuw uitgevoerd.

Ook door het inbrengen van lucht in de thorax heeft men getracht de long te verkleinen. In plaats van lucht werd ook wel paraffine in de pleuraholte aangebracht, waardoor het telkens bijvullen met lucht om de pneumothorax te onderhouden kon worden vermeden.

Ook met het eenzijdig doorsnijden van de nervus phrenicus kon een verkleining van de long worden verkregen. Hierdoor ontstond een eenzijdige diafragmahoogstand, met als gevolg een longverkleining.

Na de Tweede Wereldoorlog werd de chirurgie belangrijk bij de behandeling van longtuberculose; tijdens een operatie konden aangedane longdelen worden verwijderd. Meestal kon worden volstaan met de verwijdering van een segment, maar ook een lobectomie of een pneumonectomie was wel eens nodig.

De opkomst van geneesmiddelen met een specifieke werking op de tuberkelbacterie heeft het beloop van tuberculose sterk veranderd. Enkele jaartallen zijn in dit verband van belang. Streptomycine kwam in 1944 op de markt, gevolgd door para-aminosalicylzuur (PAS) in 1946 en isoniazide in 1952. Aan het einde van de jaren vijftig werd een groot aantal middelen geïntroduceerd, waaronder pyrazinamide, cycloserine, ethionamide en kanamycine. In 1961 werd ethambutol gesynthetiseerd en in 1965 rifampicine.

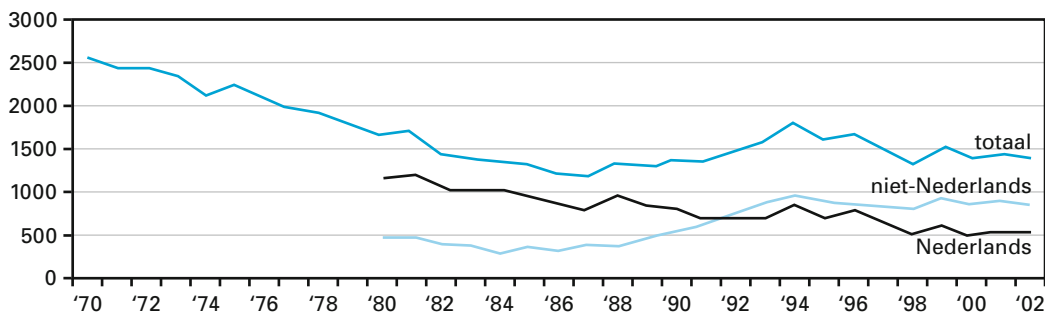
Epidemiologie

De laatste jaren neemt het aantal tuberculosegevallen weer toe. Hiervoor kan een aantal oorzaken worden genoemd. De ziekte komt vooral voor in situaties waarin mensen dicht op elkaar wonen. Denk hierbij aan gevangenissen, opvangcentra voor drugsverslaafden of asielzoekers en tehuizen voor daklozen. Wereldwijd is de toename van tuberculosegevallen vooral te verklaren door de opkomst van HIV-infecties. Daardoor is het aantal personen met een gestoorde T-celfunctie sterk toegenomen, waardoor tuberculose gemakkelijker tot ziekte kan leiden. Bovendien neemt door het toegenomen reisverkeer de kans op tuberculose afkomstig uit landen waar tuberculose endemisch is, sterk toe.

In Nederland worden elk jaar circa 1600 nieuwe tuberculosegevallen gemeld, waarvan ongeveer de helft wordt gediagnosticeerd door longartsen en de overige patiënten door artsen verbonden aan GGD's. Ongeveer 50% van de nieuwe patiënten met tuberculose is van buitenlandse afkomst (figuur 16.32).

Door de afname van het aantal patiënten met tuberculose dreigen de kennis en de kunde over deze ziekte te verdwijnen; hiervoor is waakzaamheid geboden. Zo zijn er op dit moment in Nederland nog maar twee sanatoria voor tuberculose.

Tuberculose valt onder de Wet infectieziekten en daardoor kan een patiënt tegen zijn zin in een ziekenhuis worden opgenomen met een zogenoemde inbewaringstelling die wordt afgegeven door de burgemeester van de woonplaats van de patiënt.



Figuur 16.32 Tuberculosepatiënten in Nederland van Nederlandse en niet-Nederlandse nationaliteit in de periode 1970 tot 2002 (absolute aantallen).

Pathogenese

Mycobacterium tuberculosis is een aëroob, langzaam groeiend micro-organisme met een sterk lipofiele celwand. De bacterie groeit vooral in de bovenste longdelen waar de P_{O_2} het hoogst is. De mens-tot-mensbesmetting vindt plaats door het inademen van een aërosol met daarin de tuberkelbacil. Een dergelijke aërosol wordt geproduceerd wanneer een patiënt met een zogeheten sputumpositieve, meestal caverneuze longtuberculose hoest of niest. Of iemand anders besmet wordt, hangt af van de ernst van de besmetting en van de (genetische) eigenschappen van de gastheer. Men neemt aan dat een tuberculosepatiënt in staat is ongeveer tien personen per jaar te besmetten. Dit is onder meer afhankelijk van zijn hoesthygiëne en van de sociale omgeving waarin de patiënt leeft. Ongeveer 10% van de patiënten die worden besmet, wordt uiteindelijk ook klinisch ziek.

Na inademing van de besmette druppels bestaat de eerstelijnsverdediging van de longen uit de alveolaire macrofaag, waarin de bacteriën kunnen worden gedood. Als de bacteriën zich echter in de macrofagen kunnen vermenigvuldigen, worden ze daarna opgenomen in niet-geactiveerde macrofagen en monocytën die vanuit de bloedbaan zijn aangevoerd. Ook hierin kan vermenigvuldiging van bacillen plaatsvinden. Het ontstekingsproces, gekenmerkt door granuloomvorming waarin na enkele weken een centrale necrose (verkazing) ontstaat, wordt Ghon-focus genoemd. Dit ontstekingsproces kan, hoewel soms traag, nog genezen. Is dat niet het geval, dan worden de bacillen verslept via lymfebanen naar lymfeklieren in het hilusgebied, hetgeen leidt tot een regionale lymfekliervergroting. De Ghon-focus en de vergrote lymfeklier worden primair complex genoemd.

Meestal zal deze zogenoemde primo-tuberculose spontaan genezen, maar ze kan ook direct uitmonden in een progressief ziektebeeld doordat de bacillen via de bloedbaan worden verslept. Daardoor kan een gegeneraliseerd ziektebeeld ontstaan dat miliare tuberculose wordt genoemd. Overal in het lichaam ontstaan dan granulomen ter grootte van gerstekorrels, die ook op een thoraxfoto zichtbaar zijn. Ligt de Ghon-focus direct onder de pleura, dan kan hij doorbreken naar de pleuraholte en een pleuritis veroorzaken.

Als de primo-tuberculose niet geneest, ontstaan necrotiserende ontstekingshaarden met holtevorming (cavernen). Dit beeld wordt longtering of ftisis genoemd. Deze afwijkingen komen vooral in de bovenkwabben van de longen voor. In de cavernen worden veel bacteriën aangetroffen die naar andere longdelen worden verstrooid of die de patiënt ophoest naar de buitenwereld.

Bij een beperkt aantal patiënten met tuberculose ontstaat een zogenoemde orgaantuberculose (zie ook paragraaf 6.5.2 en

6.5.3). Veelvoorkomende vormen van extrapulmonale vormen van tuberculose zijn:

- pleuritis tuberculosa;
- lymfekliertuberculose;
- werveltuberculose;
- gewrichtstuberculose;
- meningitis en cerebrale tuberculose;
- tuberculose van de tractus urogenitalis.

Bij miliare tuberculose vindt een grote hematogene verspreiding plaats van tuberculosebacteriën naar vrijwel alle organen. De ziekteverschijnselen ontstaan in kort tijd en kunnen bestaan uit aanzienlijk gewichtsverlies, algemene malaise, toenemende kortademigheid, koorts en meningeale prikkeling. Op de thoraxfoto is het beeld te zien van kleine korrelstructuren.

Klachten en symptomen

De symptomen bestaan uit hoesten, hemoptoë, koorts en vermagering. Een enkele keer komt erythema nodosum voor. De verschijnselen van tuberculose zijn niet erg specifiek. In het verleden, toen tuberculose nog vaak voorkwam, konden artsen met behulp van goede fysische diagnostiek de ernst van de ziekte in kaart brengen.

Diagnostiek

De diagnose tuberculose moet op klinische gronden worden gesteld en soms moet de ziekte worden behandeld op grond van een waarschijnlijkheidsdiagnose.

Een röntgenfoto is vaak een eerste stap in de diagnostiek van tuberculose. Op een thoraxfoto zijn dikwijls holten (cavernen) te zien die goed kunnen passen bij een open vorm van tuberculose (figuur 16.33A en B). Het sputum kan worden onderzocht op de aanwezigheid van tuberkelbacillen met behulp van een auraminekleuring of een Ziehl-Neelsen-kleuring. Ook liquor, maaginhoud of uitvloed van een fistel kan voor dit doel worden gebruikt. Bedenk dat ook atypische mycobacteriën en bijvoorbeeld *Nocardia*-soorten 'zuurvast' kunnen aankleuren en zo een fout-positieve uitslag kunnen geven. De bacteriën groeien langzaam op een Löwenstein-Jensen-voedingsbodem. De uitslag van de kweek en het daarbijbehorende resistentiepatroon kan tot acht weken op zich laten wachten. Op grond van de uitslag kan de vaak reeds gestarte therapie worden bijgesteld. Tegenwoordig wordt vaak gebruikgemaakt van vloeibare voedingsmedia waarin de groei van mycobacteriën met behulp van geautomatiseerde apparatuur gevolgd wordt; hiermee kan de uitslag van de kweek veertien dagen eerder bekend worden.



Figuur 16.33 A Patiënt met een caverte in de rechter long.

B Dwarse foto van dezelfde patiënt, waarop een holte in de apex van de rechter onderkwab zichtbaar is.

De laatste jaren is de diagnostiek verder verbeterd dankzij de PCR-techniek. Hiermee kan in korte tijd de aanwezigheid van humane tuberkelbacillen waarschijnlijk worden gemaakt en het klinische vermoeden van tuberculose worden bevestigd. Deze techniek kan echter ook leiden tot overbehandeling. De aanwezigheid van tuberkelbacillen, aangetoond met behulp van PCR, zegt immers niet dat een persoon tuberculose heeft.

Een positieve PPD-reactie in de huid wijst op een ‘delayed hypersensitivity’ voor een antigeen afkomstig van *Mycobacterium tuberculosis*. Een dergelijke huidreactie is ongeveer 24 tot 48 uur na het zetten van de huidtest positief worden. De sterkte van de huidreactie hangt af van de leeftijd en de immuunstatus van de patiënt en van de gebruikte medicatie. Ongeveer 75% van de patiënten met een actieve tuberculose heeft een positieve huidtest.

Personen die eerder een BCG-vaccinatie kregen, hebben vaak een positieve huidreactie. In die gevallen heeft het zetten van een huidtest in de diagnostiek van tuberculose geen waarde.

Therapie

Gebruikelijk is een zes maanden durende behandeling met zogenoemde tuberculostatica. Om resistentie te voorkomen, worden combinaties van middelen gegeven (tabel 16.19). De

Tabel 16.19 Tuberculostatica.

	dagdosis	bijwerkingen
isoniazide	5 mg/kg	levercelbeschadiging, perifere neuropathie
rifampicine	10-15 mg/kg	levercelbeschadiging
pyrazinamide	25-30 mg/kg	levercelbeschadiging

drie middelen die in de tabel worden genoemd, worden de eerste twee maanden gegeven, de zogenoemde intensieve fase. De laatste vier maanden worden isoniazide en rifampicine gegeven.

De behandeling moet worden aangepast bij bijvoorbeeld:

- een onbekend resistentiepatroon;
- resistentie tegen een of meer tuberculostatica;
- een (kort of langdurig) onderbroken behandeling.

Resistentie tegen tuberculostatica

Van de aanwezige bacillen zal een aantal als gevolg van een spontane mutatie niet gevoelig zijn voor een van de gebruikte middelen. Als een behandeling wordt gegeven met minimaal twee geneesmiddelen waarvoor alle bacillen gevoelig zijn, zal er geen resistentie ontstaan. Is de behandeling niet adequaat, dan zullen de gemuteerde bacillen verder uitgroeien en uiteindelijk de gehele populatie vormen. Een dergelijke situatie noemt men een ‘acquired drug resistance’. Heeft een patiënt vroeger nooit tuberculose gehad en is hij besmet met een bacil die resistent is tegen een of meer geneesmiddelen, dan spreekt men van een ‘initial drug resistance’. Door een te korte behandeling of door een onjuiste combinatie van medicamenten kan eveneens resistentie ontstaan. Men spreekt van ‘multidrug resistance’ als de bacillen ongevoelig zijn voor zowel isoniazide als rifampicine. In 1996 had 12% van de geteste tuberculosestammen in Nederland een monoresistentie. De meest voorkomende resistentie is tegen isoniazide (8,1% van de stammen), streptomycine (7,4% van de stammen) en rifampicine (0,9% van de stammen).

Om resistentie te voorkomen zijn onder meer programma’s ontwikkeld waarin de patiënten de medicamenten onder toezicht van een lid van het behandelteam moeten innemen. Deze aanpak noemt men DOT (directly observed therapy). Met deze vorm van therapie is ervaring opgedaan in patiëntengroepen die therapieontrouw zijn.

Kernpunt

- Er bestaat een klinisch vermoeden van resistentie wanneer:
 - een patiënt vertelt dat hij in het verleden voor tuberculose is behandeld;
 - de patiënt in contact is geweest met een patiënt die 'drug resistance'-tuberculose heeft;
 - de patiënt afkomstig is uit een land met veel resistentieproblemen;
 - de patiënt niet goed reageert op de ingestelde therapie;
 - het sputum van de patiënt tijdens de behandeling weer positief wordt.

16.11.7 *Aspergillus fumigatus*

Aspergillus fumigatus is een ubiquitair voorkomende schimmel die een groot aantal longaandoeningen kan veroorzaken (tabel 16.20).

Saprophytaire kolonisatie

Bij veel patiënten met een lokale of systemische afwijking in het immuunsysteem kan tijdelijk *Aspergillus fumigatus* worden aangetoond in sputummonsters. De vraag is of men op dat moment moet spreken van een infectie of dat men de bevinding als niet klinisch relevant terzijde kan leggen. Vaak zal men bij het ontbreken van duidelijke pulmonale pathologie kunnen besluiten tot een toevallige bevinding waarvoor geen therapie noodzakelijk is. Toch is het vinden van *Aspergillus fumigatus* in de lagere luchtwegen een bron van zorg die een nauwkeurige klinische follow-up vraagt. Een bijzondere vorm van saprofytaire kolonisatie van de longen is het aspergilloom. Een zogenoemd mycetoom is opgebouwd uit celdebris, geïmpacteerd slijm, dode schimmeldraden en levende schimmel met sporenvorming. Een dergelijk aspergilloom vindt men voornamelijk in preëxistente holten of grote bronchiëctatische cysten.

Veel patiënten met een aspergilloom hebben tuberculose, sarcoidose, bronchiëctasieën en/of bullae in de voorgeschiedenis. Het aspergilloom kan een diameter hebben van 1 tot 20 cm. Op de thoraxfoto ziet men een dunne wand met daaronder de pathognomonische luchtsikkel (figuur 16.34).

Ernstige, vaak levensbedreigende hemoptoë is de belangrijkste klinische complicatie van een aspergilloom. Veel patiënten hebben behalve hemoptoë frequente exacerbaties, die worden gekenmerkt door een toename van de luchtwegobstructie met hoesten en opgeven van purulent sputum, waarin soms schimmel aantoonbaar is. Daarnaast wordt een actief aspergilloom vaak gekenmerkt door koorts, algemene malaise en vermagering.

De diagnose kan vaak vrij eenvoudig worden gesteld op het typische röntgenbeeld met de luchtsikkel, hoestklachten en sporadische hemoptoë. De afwijkingen zijn voornamelijk in de bovenkwabben of in de toppen van de onderkwabben gelokaliseerd. Het laboratoriumonderzoek toont naast een verhoogde bezinking een sterk verhoogde titer IgG-antilichamen gericht tegen *Aspergillus fumigatus*. Bij een aantal patiënten is ook het IgE gericht tegen *Aspergillus fumigatus* verhoogd.

De therapie berust meestal op behandeling van het onderliggende lijden, waarbij aandacht wordt besteed aan het opheffen van een expiratoire luchtwegobstructie. Bij weinig ernstige bloedingen kan men in het algemeen een afwachtende houding aannemen en met een symptomatische behandeling volstaan. Chirurgisch ingrijpen moet worden overwogen bij recidiverende of levensbedreigende bloedingen. In een enkel geval kan ook worden overwogen een aanvoerende tak van de arteria bronchialis te emboliseren. Antimycotica verminderen de klachten, mits langdurig toegediend.

Infectieuze, suppuratieve processen

Invasieve pulmonale aspergillose

Een acute pulmonale infectie met *Aspergillus fumigatus* komt vaak voor bij de immune compromised host, bijvoorbeeld bij hematologische aandoeningen en behandelingen met chemotherapie. In het beloop van de ziekte ziet men dikwijls een disseminatie van de infectie vanuit de long naar andere organen, waaronder de hersenen. Vaak overlijdt de patiënt onder het beeld van een ernstige sepsis. Bij patiënten met een normale afweer, maar met lokale anatomische afwijkingen in het longparenchym, ontstaat soms een *Aspergillus*-pneumonie. Wel zal de voorgeschiedenis in de meeste gevallen melding maken van predisponerende factoren, zoals alcoholisme, langdurig antibiotica- en/of steroïdgebruik.

Veel patiënten met een *Aspergillus*-infectie zijn ernstig ziek; ze hebben koorts, zijn kortademig en hoesten. De diagnose is vaak

Tabel 16.20 Het spectrum van door *Aspergillus fumigatus* veroorzaakte pulmonale pathologie (indeling naar Beaumont en Kauffman).

<i>saprophytaire aanwezigheid</i>	<i>infectieuze suppuratieve processen</i>	<i>allergisch-immunologische aandoeningen</i>
sputum, bronchiaal secreet, in bullae en bronchiëctasieën, in holtevormend carcinoom	invasieve aspergillose zowel bij compromised als bij non-compromised host = <i>Aspergillus</i> -pneumonie	extrinsiek allergisch astma
inactief aspergilloom	chronisch-necrotiserende bronchopulmonale aspergillose gedissemineerde aspergillose	allergische bronchopulmonale aspergillose (ABPA) aspergilloom met ABPA extrinsieke allergische alveolitis



Figuur 16.34 Aspergilloom bij een patiënte met de ziekte van Wegener.



moeilijk omdat patiënten met een afweerstoornis geen IgG-antilichamen aanmaken, waardoor een diagnostische test die wordt uitgevoerd om een immuunrespons aan te tonen, negatief is. Wellicht kan in de komende jaren met geavanceerde technieken antigeen in de bloedbaan worden aangetoond.

Chronisch-necrotiserende bronchopulmonale aspergillose

Bij een beperkt aantal patiënten is melding gemaakt van een chronische granulomateuze vorm van *Aspergillus*-pneumonie. Deze aandoening komt voornamelijk voor bij patiënten met een normale immunologische respons. Het ziektebeeld onderscheidt zich van de acute *Aspergillus*-pneumonie door het chronische karakter, de forse weefseldestructie en de vorming van fibrotische strengen door het proces heen. De afwijkingen worden voornamelijk aangetroffen bij COPD-patiënten die worden behandeld met antibiotica.

Gedissemineerde aspergillose

Deze vorm van aspergillose ziet men voornamelijk bij immuun-gecompromitteerde patiënten en heeft vrijwel altijd een letaal verloop. De patiënt is vaak extreem dyspnoïsch en koortsig, en overlijdt onder het beeld van een respiratoire insufficiëntie.

Allergisch-immunologische aandoeningen

***Aspergillus*-astma**

Deze vorm van astma is een type-I-allergische reactie op inhalatie van *Aspergillus*-sporen en/of -hyfen. Het astma komt weinig voor, zeker als geïsoleerde allergie. Van alle in de lucht voorkomende schimmelsoorten ziet men bij *Aspergillus* echter het meest frequent positieve huidreacties en/of positief specifiek IgE. De inhalatieprovocatietest met *Aspergillus*-extract zal een werkelijk *Aspergillus*-astma bevestigen. Men moet bedacht zijn

op een zich ontwikkelende allergische bronchopulmonale aspergillose bij elke patiënt met een positieve huidtest, specifieke IgE-antistoffen en een uitgesproken eosinofilie. Aanvullende criteria, zoals een hoog totaal IgE en proximale bronchiëctasieën, moeten dit dan staven. De meeste patiënten met een geïsoleerd *Aspergillus*-astma blijken werkzaam te zijn of langdurig te vertoeven in een sporenrijke omgeving, bijvoorbeeld een agrarisch bedrijf. De klachten zullen vooral in de herfst en in de winter optreden, omdat dan de meeste sporen in de lucht voorkomen.

De patiënten hebben wisselende bronchusobstructieve klachten, vooral na bezoek aan een sporenrijke omgeving, zoals plaatsen waar veel organisch materiaal is opgeslagen (hooi, stro of compost).

De diagnostiek bestaat uit een positieve huidtest, een positieve vroege inhalatieprovocatietest en specifieke IgE-antistoffen. Er kan een matige verhoging van het aantal eosinofielen en het totale IgE bestaan. De behandeling bestaat uit saneren van de woon-werkomgeving, vermijden van de schimmelbron, en daarnaast astmatherapie.

Allergische bronchopulmonale aspergillose (ABPA)

Dit betreft een gecombineerde reactie van zowel longen als luchtwegen, met een type-I- en een type-III-reactie op expositie aan *Aspergillus fumigatus*. Het klinische beeld wordt bepaald door kortademigheid, koorts met malaise, infiltratieve afwijkingen op de thoraxfoto met een wisselend karakter, bestaande uit een geobstrueerde bronchus, en eventueel atelectase, oedeem en een eosinofiel infiltraat van het longparenchym. Voor de diagnose worden de volgende criteria gehanteerd:

- wisselende luchtwegobstructie;
- eosinofilie;
- positieve huidtests op *Aspergillus fumigatus*;

- wisselende infiltratieve afwijkingen op de thoraxopname en aanwijzingen voor proximale bronchiëctasieën;
- sterk verhoogd totaal IgE;
- positieve IgE-antilichamen tegen *Aspergillus fumigatus*;
- *Aspergillus* in het sputum.

In de acute fase of bij exacerbatie zal kortademigheid ontstaan met hoesten, waarbij soms ‘klassieke’ bruine, rubberachtige pluggen worden afgescheiden. Daarnaast is er koorts, algemene malaise, gewichtsverlies en soms pijn in de thorax. De therapie bestaat meestal uit een onderhoudsdosering met corticosteroiden en een antimycoticum zoals ketoconazol.

Extrinsieke allergische alveolitis

Na expositie aan een hoeveelheid schimmelsporen kan een granulomateuze interstitiële bronchoalveolitis ontstaan. De klinische verschijnselen zijn malaise, koorts, kortademigheid en bij chronische vormen vermagering. De diagnose berust op een goede anamnese en aanvullend laboratoriumonderzoek, waaronder bepaling van IgE-antilichamen. De therapie bestaat uit vermijden van de expositie.

Kernpunt

- *Aspergillus fumigatus* kan verschillende immunologische reacties oproepen (IgE, IgG).

16.12 Cystische fibrose

Cystische fibrose (CF) of taaislijmziekte is de meest voorkomende genetische longaandoening, die op jeugdige leeftijd al tot de dood kan leiden. Vrijwel alle patiënten sterven als gevolg van respiratoire insufficiëntie op basis van recidiverende luchtweginfecties met progressieve destructie van luchtwegen (bronchiëctasieën) en vervolgens van longparenchym.

Genetische afwijking

Cystische fibrose is een autosomaal recessieve aandoening met een prevalentie in het blanke ras van 1 op 3300. Het aantal heterozygote dragers is ongeveer 1 : 25. De aandoening komt bij andere rassen veel minder frequent voor. In 1989 werd de eerste mutatie op het DNA gevonden die een verklaring vormde voor de stoornis in de ‘cystic fibrosis transmembrane conductance regulator’ (CFTR). Deze mutatie is aanwezig bij 66% van de patiënten met cystische fibrose. Nadien werden nog tientallen andere mutaties gevonden. Het grote aantal mutaties maakt een screening in de bevolking naar dragerschap vrijwel onbegonnen werk, nog los van ethische discussies over een dergelijke aanpak.

CFTR is een glycoproteïne die in de celmembraan is gelokaliseerd en tot expressie komt in epitheelcellen; deze glycoproteïne is verantwoordelijk voor chloortransport vanuit de cel. Bij een defect in de functie van CFTR daalt de secretie van chloorionen en water vanuit de cel, waardoor mucus minder waterrijk

en daardoor taai wordt. CFTR heeft mogelijk ook een nog onbegrepen effect op andere ionenkanalen in het epitheel. De verschillende mutaties hebben alle een effect op de werking van CFTR, waardoor het klinische beeld van CF ontstaat. Een enkele maal wordt dit klinische beeld pas op latere leeftijd herkend.

Diagnostiek

De diagnose kan worden gesteld door het uitvoeren van een zweetest, waarbij onder gestandaardiseerde omstandigheden de hoeveelheid Na en Cl in zweet wordt bepaald. De test wordt door kinderartsen uitgevoerd. Aanvullend kan genetisch onderzoek worden uitgevoerd naar de onderliggende mutatie.

Stoornissen in verschillende organen

Longen en luchtwegen

Infecties. Bij de geboorte zijn de longen van een kind met CF normaal. In de luchtwegen van CT-patiëntje ontstaan ten gevolge van het viskeuze slijm primair recidiverende infecties met *Haemophilus influenzae*. Naderhand treedt meestal kolonisatie op met *Staphylococcus aureus*. Als de anatomische schade van de longen toeneemt, treedt mede als gevolg van het veelvuldig gebruik van antibiotica kolonisatie van de luchtwegen met *Pseudomonas*-stammen op. Op de volwassen leeftijd is meer dan 30% van de patiënten gekoloniseerd met *Pseudomonas* en deze bacterie verdwijnt niet, ook niet na gerichte behandeling met antibiotica. Een klein deel van de patiënten raakt gekoloniseerd met de multiresistente *Burkholderia pseudomallei*.

In een laat stadium van de ziekte raken de longen vaak ook geïnfecteerd met de schimmel *Aspergillus fumigatus*. Een enkele maal leidt dit tot een allergische bronchopulmonale aspergillose (ABPA). Bij een aantal patiënten met CF kunnen atypische mycobacteriën in het sputum worden aangetoond.

De chronische recidiverende luchtweginfectie bij CF leidt vrijwel nooit tot een echte pneumonie met infiltratieve afwijkingen.

Longfunctiestoornissen. De longafwijkingen bij CF worden gekenmerkt door een obstructie in de kleinere luchtwegen waardoor op termijn een ernstige bronchusobstructie ontstaat. Hierdoor kan de patiënt op den duur vrijwel geen sputum meer ophoesten omdat de luchtstroom onvoldoende is voor sputummobilisatie. Daarnaast zijn in de grote luchtwegen uitgebreide bronchiëctasieën aantoonbaar. Door tractie aan longdelen door littekenvorming kunnen ook bullae ontstaan. De flow-volume-curve toont een sterk verminderde eindexpiratoire luchtstroom met ernstige stoornissen in de ventilatie-perfusieverhoudingen. In de eindfase van de ziekte is de P_{O_2} laag en de P_{CO_2} hoog.

Sputumretentie komt bij CF vaak voor en leidt een enkele maal tot atelectase van een deel van de long. Een groot deel van de behandeling is gericht op een optimale mobilisatie van sputum met behulp van fysiotherapie in de zin van huffen en houdingsdrainage, alsmede vernevelen van mucolytica.

Hemoptoë. Bij ernstige longschade ziet men frequent periodes met hemoptoë afkomstig uit bronchiëctasieën. Het bloed, dat soms in grote hoeveelheden wordt opgehoest, is afkomstig uit de arteriae bronchiales, die vaak zeer sterk verwijd zijn ter plaatse van deze bronchiëctatische veranderingen. Vaak stopt de bloeding bij behandeling met antibiotica in combinatie met anti-

inflammatoire medicamenten. Daarnaast is het soms noodzakelijk de desbetreffende tak van de arteria bronchialis op te zoeken en te emboliseren.

Pneumothorax. Patiënten met CF hebben vaak een pneumothorax. Het herstel is meestal moeilijk en langdurig, onder meer door de afgenomen compliantie van de long. Aangeraden wordt de pneumothorax agressief te behandelen en een pleura-rubbing te overwegen.

Respiratoire insufficiëntie. In het eindstadium van de ziekte ontstaat vaak respiratoire insufficiëntie, in eerste instantie partieel met daling van de zuurstofspanning, daarna totaal met daarnaast een CO₂-stijging.

Andere orgaansystemen

Bij CF staan de longfunctiestoornissen meestal op de voorgrond, maar andere orgaansystemen functioneren vaak ook niet optimaal en moeten in de evaluatie worden betrokken. Eventuele afwijkingen moeten zo goed mogelijk worden behandeld.

Tractus digestivus. Bij ongeveer 5% van de patiënten met CF ontstaat een levercirrose. Bij een aantal patiënten zijn de afwijkingen zo ernstig dat een levertransplantatie moet worden overwogen. De mogelijkheid voor levertransplantatie wordt mede bepaald door de longfunctiestoornissen. Als complicatie van de levercirrose komen een enkele maal varicesbloedingen voor.

Fecesimpactie is een veelvoorkomend probleem bij CF-patiënten. Deze aandoening, ook wel aangeduid als meconiumileus-equivalent, komt vooral vaak voor in periodes waarin een patiënt geïmmobiliseerd is. De behandeling van de darmobstructie vraagt veel kennis van en ervaring met het ziektebeeld en bestaat uit oraal N-acetylcysteïne of olie. Om de fecesprop te mobiliseren worden ook vaak klysma's gegeven. Een enkele keer ontstaat een volvulus van de darm als gevolg van de obstructie. Een goede afstemming tussen internist, chirurg en longarts is noodzakelijk als chirurgische therapie wordt overwogen om de afwijking te verhelpen, gelet op de risico's van een laparotomie bij een vaak zeer marginale longfunctie.

Pancreas (zie ook paragraaf 17.15.4). Ongeveer 90% van de CF-patiënten heeft een pancreasinsufficiëntie. Op de kinderleeftijd is vooral de vetresorptie sterk verminderd als gevolg van een exocriene functiestoornis van het pancreas, hetgeen leidt tot een verhoogde uitscheiding van vet bij de ontlasting. Door het calorieverlies als gevolg van de verhoogde vetuitscheiding en een verlaagde opname van vitaminen ontstaat bij kinderen met CF gemakkelijk een groeiachterstand. Suppletie van pancreasenzymen en vetoplosbare vitaminen (A, D, E, K) behoort dan ook tot de normale behandeling. Op oudere leeftijd neemt ook de endocriene pancreasfunctie af en bij ongeveer 50% van de volwassenen met CF komt dan ook diabetes mellitus voor. In het beloop van de ziekte ziet men bij ongeveer 50% van de patiënten de bloedsuikers langzaam oplopen als gevolg van dysfunctie van het pancreas. Vroegtijdige correctie van te hoge bloedsuikers met insuline beperkt het energieverlies en vermindert het aantal luchtweginfecties.

De prognose van cystische fibrose is de laatste jaren verbeterd; de mediane overleving ligt rond de 30 jaar. Deze verbetering is vooral te danken aan de agressieve behandeling van infecties en

het voorkómen van gewichtsverlies, in het bijzonder van de vetvrije massa, door hyperalimentatie.

Therapie

De behandeling is gericht op:

- bestrijding van de infecties en voorkomen c.q. beperken van longschade. Hiertoe wordt de patiënt op geleide van de sputumflora bij een luchtweginfectie altijd met antibiotica behandeld. De laatste jaren worden de infecties thuis behandeld met antibiotica die intraveneus worden toegediend met behulp van een draagbare pomp. Bij een aantal patiënten wordt een VAP ('venous access port') ingebracht voor de toediening van antibiotica in de thuissituatie. Vernevelen van antibiotica krijgt een steeds belangrijker plaats in de infectiebehandeling. Daarnaast zijn er de laatste jaren gunstige effecten van langdurige behandeling met macroliden beschreven, waardoor de bacterie-load duidelijk afneemt, ondanks het feit dat het micro-organisme in de long niet gevoelig is voor dit antibioticum;
- een optimale mucociliaire klaring door fysiotherapie, sprayen van mucolytica en/of DNA-ase;
- handhaving van een goed lichaamsgewicht. Ter verbetering van de vetresorptiestoornissen wordt de patiënt behandeld met pancreasenzymen. Daarnaast wordt, zoals genoemd, hyperalimentatie toegepast, mede vanwege het feit dat CF-patiënten een verhoogde ruststofwisseling hebben die deels veroorzaakt wordt door de verhoogde ademarbeid en het bestaan van een chronische infectie.

Een deel van de behandeling van CF-patiënten is gericht op sputummobilisatie. Allereerst worden de patiënten gestimuleerd binnen hun beperkingen te sporten en te bewegen. Daardoor handhaven zij hun conditie en wordt de sputummobilisatie versterkt. Ook houdingsdrainage in combinatie met huffen, waarbij met geforceerde adembewegingen tijdens expiratie bij open glottis het sputum naar de grote luchtwegen wordt gebracht, is van groot belang.

De laatste jaren is een aantal patiënten met cystische fibrose behandeld met een dubbelzijdige longtransplantatie. In de toekomst is mogelijk verbetering te verwachten van genterapie. Deze behandelingsvorm lijkt veelbelovend, maar zal de komende jaren nog niet op grote schaal klinisch kunnen worden toegepast.

Kernpunt

- Cystische fibrose veroorzaakt schade in verscheidene organen. In de speciële anamnese moet worden gevraagd naar symptomen en verschijnselen van de mogelijk betrokken organen.

16.13 Hypo- en hyperventilatie

16.13.1 Slaapapnoesyndroom

Als de luchtstroom in mond en neus langer dan tien seconden stilstaat, spreekt men van apnoe (tabel 16.21). Dit komt bij gezonde personen tijdens de slaap regelmatig voor, zonder gevolgen voor de kwaliteit van de nachtrust. Onder pathologische omstandigheden kunnen frequente en langdurige periodes van ademstilstand de slaap verstoren en klachten veroorzaken. Er worden twee vormen van slaapapnoesyndroom onderscheiden, namelijk het obstructieve en het centrale type.

Het obstructieve type

Het obstructieve type van het slaapapnoesyndroom, waarbij de bovenste luchtwegen tijdens de slaap worden afgesloten, komt vooral voor bij patiënten met een fors overgewicht en leidt tot periodes met alveolaire hypoventilatie. Daardoor is de kwaliteit van de slaap slecht en zijn de patiënten overdag slaperig. Er kunnen klinische verschijnselen zijn die wijzen op hypoxemie en hypercapnie. Deze verschijnselen kunnen bestaan uit cyanose, schokkende bewegingen tijdens de slaap, secundaire polycytemie, cor pulmonale en aanwijzingen voor rechterventrikelfalen. De longfunctie is meestal normaal. Bij slaaponderzoek hebben deze patiënten periodes van apnoe gedurende de nacht, met een vaak forse daling van de zuurstofsaturatie. Veel patiënten kunnen worden behandeld door ze 's nachts te laten ademen via een goed afsluitende neuskap waarin continu een overdruk heerst van enkele centimeters water (CPAP: 'continuous positive airway pressure').

Het centrale type

Een andere vorm van het slaapapnoesyndroom berust op afwijkingen in de centrale aansturing van de ventilatie. Bij een aantal van deze patiënten zijn bij obductie centrale hersenafwijkingen gevonden. In principe hebben de patiënten een normale longfunctie. Een bijzondere vorm van het slaapapnoesyndroom wordt aangeduid met 'de straf van Ondine'. De naamgeving is afkomstig uit de mythologie, waar een gestrafte alleen de

beschikking had over lichaamsfuncties als hiervoor een speciale opdracht werd gegeven. Vooral de ademhaling moest bewust worden aangestuurd. Dit betekende dat slapen niet mogelijk was. 'De straf van Ondine' wordt waarschijnlijk veroorzaakt door autonome of metabole stoornissen waardoor de ademhalingsregulatie is verdwenen. In het bijzonder de automatische controle van de ademhaling is gestoord. De aandoening komt ook voor bij kleine kinderen bij wie de aansturing van de ademhaling door onderontwikkeling niet goed functioneert. Bewust ademen is bij deze aandoening goed mogelijk. De behandeling bestaat uit ademhalingsondersteuning tijdens de slaap via een neuskap of via een tracheostoma. Daarbij worden de longen mechanisch beademd doordat de lucht cyclisch onder overdruk wordt aangeboden (NIPPV: 'nasal intermittent pressure ventilation', of TIPPV: 'tracheal intermittent pressure ventilation').

16.13.2 Hyperventilatie

Het ademminuutvolume, opgebouwd uit ademfrequentie en ademdiepte, wordt bepaald door de metabole behoefte aan zuurstof en door de zuurgraad van het bloed. Men spreekt van hyperventilatie als er een discrepantie bestaat tussen de metabole behoefte en de ventilatie, met als gevolg een daling van de P_{CO_2} in het bloed. Bij een te grote ventilatie ten opzichte van de metabole behoefte ontstaat een stijging van de zuurgraad van het bloed en een respiratoire alkalose, tenzij de hyperventilatie een compensatie is voor een metabole acidose. Wanneer hyperventilatie wordt veroorzaakt door – al of niet bewuste – angsten en spanningen, ontstaat respiratoire alkalose en een complex van klachten dat men hyperventilatiesyndroom noemt (tabel 16.22). Door een aantal onderzoekers wordt hyperventilatie gezien als een onderdeel van een angst- en paniekstoornis.

Een deel van de klachten berust op de lage P_{CO_2} in het bloed. Doordat de patiënt zich bewust wordt van zijn ademhaling, kan de angst toenemen, met als gevolg sterkere hyperventilatie, verdere daling van de P_{CO_2} en ten slotte bewustzijnsverlies. De klachten kunnen doen denken aan een veelheid van ziektebeelden. Daardoor zijn veel patiënten met een hyperventilatiesyndroom bij verscheidene specialisten bekend, vooral bij cardiologen, internisten, longartsen en neurologen. De waarde van 'rebreathing' in een plastic zak is beperkt. Patiënten met het hyperventilatiesyndroom hebben baat bij een goede uitleg over het ontstaan van de klachten. Voorts moet aandacht worden besteed aan de psychische problemen.

Als een patiënt zich presenteert met hyperventilatie, moet altijd een somatische oorzaak worden uitgesloten. Zo kan een toename van de ventilatie ook worden uitgelokt door pijn, bijvoorbeeld op basis van een hartinfarct.

Bij een ketoacidotische ontregeling van diabetes mellitus of bij ernstige nierinsufficiëntie is een toegenomen ventilatie nuttig: de adem prikkel moet in die gevallen niet worden onderdrukt.

Tabel 16.21 Definities.

apnoe	stoppen van de luchtstroom ter hoogte van neus- en mond-keelholte gedurende ten minste 10 seconden
hypopnoe	afname van de luchtstroom ter hoogte van neus- en mond-keelholte gedurende ten minste 10 seconden
apnoe-hypopnoe	het gemiddelde aantal apnoe-hypopnoe per uur gemeten over een periode van zeven uur slaap
slaapapnoesyndroom	herhaalde periodes van apnoe gedurende de slaap, met een apnoe-index van > 5 met EDS ('excessive daytime sleepiness') of veranderde cardiopulmonale functie

Tabel 16.22 Symptomen van het hyperventilatiesyndroom.*algemeen*

- moe, zwak en uitgeput
- slaapstoornissen

psychisch

- angstig en gespannen
- niet in staat zich te concentreren
- prikkelbaar
- gedeprimeerd

neurovasculair

- duizeligheid, wazig zien, neiging tot collaberen
- soms echte collaps met bewustzijnsverlies
- tintelingen in vingers, handen, voeten en rond de mond
- koude klamme handen en voeten
- hoofdpijn en druk in het hoofd

musculair

- algemene of plaatselijke pijn in de spieren, voornamelijk die van de thorax
- stijfheid van vooral handen en vingers

respiratoir

- kortademigheid
- beklemming en druk op de borst met het gevoel niet te kunnen doorzuchten
- neiging tot diep zuchten om het gevoel van kortademigheid kwijt te raken

cardiovasculair

- hartkloppingen
- stekende pijn in de borst

gastro-intestinaal

- droge mond
- opboeren, flatulentie, diarree of obstipatie

Kernpunt

- Beschouw hyperventilatie als een onderdeel van een angst- en paniekstoornis.

16.14 Aandoeningen van de pleura

De pleura visceralis bedekt het longweefsel en bestaat uit een mesotheellaag, waaronder zich een bindweefsellaag bevindt met daarin lymfe- en bloedvaten. De pleura parietalis bedekt de binnenkant van de borstkas en het diafragma, en loopt door tot in de hilus. De beide pleurabladen liggen, gescheiden door een dunne vloeistoffilm, dicht tegen elkaar aan. Deze dunne vloeistoffilm wordt geproduceerd door de pleura parietalis en gereabsorbeerd door de pleura visceralis.

16.14.1 Pleuravocht

Een aantal aandoeningen gaat gepaard met het ontstaan van vocht in de pleuraholte. Zo ontstaat een overmaat aan pleuravocht bij een verhoogde druk in de capillairen van de pleura visceralis of parietalis, bijvoorbeeld ten gevolge van een links- of rechtsdecompensatie, van een verhoogde doorlaatbaarheid van de capillairen bij een ontsteking, of van een verminderde drainage van de lymfebanen bijvoorbeeld door tumorgroei. De klachten beperken zich meestal tot kortademigheid omdat longweefsel door het vocht wordt verdrongen. De verdere klachten zijn sterk afhankelijk van het onderliggende lijden.

Bij pleuravocht onderscheidt men:

- *transsudaat*. Dit vocht is meestal helder en lichtgeel van kleur. Het soortelijk gewicht is minder dan 1015 en het eiwitgehalte ligt beneden 30 g/l. Het LDH-gehalte in het pleuravocht en in het serum is kleiner dan 0,6;
- *exsudaat*. Dit vocht is vaak troebel en donkergeel of rood gekleurd. Het soortelijk gewicht is meer dan 1015 en het eiwitgehalte is hoger dan 30 g/l. De LDH-ratio (pleuravocht/serum) is groter dan 0,6.

Transsudaat

Bij een transsudaat is vocht in de pleuraholte ontstaan, veelal op basis van veranderde drukverhoudingen in de capillaire circulatie in de pleura visceralis of parietalis. Belangrijke oorzaken zijn rechts- of linksdecompensatie, of een combinatie van beide. Het vocht bevindt zich meestal in de rechter pleuraholte. Is er vocht in beide pleuraholten, dan is de hoeveelheid vocht rechts meestal groter dan links. Andere oorzaken van pleuravocht op basis van drukstoornissen zijn overhydratie, een obstructie van de vena cava superior of een constrictieve pericarditis. Bij een obstructie van de lymfebanen door tumorgroei wordt het pleuravocht onvoldoende geresorbeerd door de pleura visceralis en ontstaat een exsudaat. Ook bij ascites, bijvoorbeeld op basis van een ovariumcarcinoom of levercirrose, kan pleuravocht ontstaan.

Bij peritoneale dialyse ontstaat soms eveneens een geringe hoeveelheid pleuravocht. Hypoproteïnemie kan transsudaat veroorzaken door daling van de colloïdosmotische druk.

Exsudaat

Exsudaat kan verschillende oorzaken hebben.

Infecties. Een pneumonie is de meest voorkomende oorzaak voor het ontstaan van exsudaat. Bij bijvoorbeeld een pneumokokkenpneumonie wordt zeer frequent pleuravocht gevonden. Dit pleuravocht ontstaat meestal door de hogere permeabiliteit van de capillairen van de pleura visceralis als gevolg van de ontsteking en berust in de meeste gevallen niet op een infectie van de pleuraholte met *Streptococcus pneumoniae*. Bij een stafylokokkenpneumonie is het pleuravocht vaak wel geïnfecteerd met dit micro-organisme.

De pleuraholte kan door een micro-organisme worden geïnfecteerd, met als gevolg een pusophoping. In dat geval is sprake van een *empyeem*. Dit kan, zoals gezegd, het gevolg zijn van een pneumonie, maar ook van een infectie elders, bijvoorbeeld een subfrenisch abces.

In het verleden was tuberculose een van de bekendste oorzaken van pleuravocht. De afwijkingen ontstonden ongeveer een jaar na een primaire infectie. De tuberkelbacillen kunnen de pleura bereiken vanuit de hilusklieren, via lymfogene of hematogene weg, of zijn afkomstig uit een doorgebroken longhaard. Slechts zelden kunnen de tuberkelbacteriën met behulp van een kleuring in het pleuravocht worden aangetoond. In de meeste gevallen kan de tuberkelbacil wel uit het pleuravocht worden gekweekt. Virale infecties van de longen zijn zelden aanleiding tot het ontstaan van pleuravocht. Een uitzondering hierop is een infectie met het Coxsackie-B-virus, een aandoening die ook wel wordt aangeduid als de ziekte van Bornholm. Bij deze infectie ontstaat een pijnlijke pleuritis.

Longinfarct. Bij een longinfarct is het pleuravocht bij punctie vaak licht bloederig. Een enkele keer raakt het infarct geïnfecteerd en ontstaat een empyeem.

Trauma. Ook bij een thoraxtrauma ontstaat doorgaans pleuravocht. De oorzaak is vaak een longcontusie of een bloeding bij een groot trauma, veelal in combinatie met ribfracturen. In dit laatste geval spreekt men van een hemothorax. Een dergelijke bloeding kan zo ernstig zijn dat een spoedthoracotomie moet worden uitgevoerd.

Auto-immuunziekten. Bij een aantal auto-immuunziekten ontstaat pleuravocht. Het bekendste voorbeeld is reumatoïde artritis. Bij ongeveer 5% van de patiënten met actieve reumatoïde artritis ontstaat pleuravocht. Bij andere auto-immuunziekten is pleuravocht een zeldzaamheid; in zeer zeldzame gevallen komt het voor bij sarcoïdosepatiënten.

Tumoren. Bij het bronchuscarcinoom ontstaat door doorgroei of door pleurametastasen vaak pleuravocht. Een goede analyse van dit vocht is noodzakelijk alvorens men de beslissing neemt dat een patiënt inoperabel is. Mocht het pleuravocht bij een bronchuscarcinoom berusten op een benigne pleura-effusie, dan is een patiënt immers niet uitgesloten van chirurgische therapie. Na jarenlange expositie aan asbest kan asbestose ontstaan. Op termijn ziet men bij veel van deze patiënten een mesothelioom. Deze slecht voor therapie toegankelijke afwijking gaat vaak gepaard met de productie van grote hoeveelheden pleuravocht. Pleuravocht kan ook berusten op pleurametastasen van tumoren elders in het lichaam. Het bekendste voorbeeld is het mammacarcinoom. Vaak is de prognose van een patiënt met een mammacarcinoom met pleuravocht op korte termijn slecht. Zelden is een *pancreatitis* de oorzaak van pleuravocht.

Diagnostiek

De diagnostiek van pleuravocht is sterk afhankelijk van het mogelijk onderliggende lijden. Meestal wordt op geleide van echografie een proefpunctie uitgevoerd. Allereerst wordt gekeken of het pleuravocht berust op transsudaat of exsudaat. Bij een vermoeden van een maligniteit is cytologie van het pleuravocht een belangrijk onderzoek. Eventueel kan worden besloten tot thoracoscopie om uit de pleurabladen materiaal te verkrijgen voor histologisch onderzoek. Bij een vermoeden van een infectie wordt allereerst een gramkleuring uitgevoerd om vast te stellen of er bacteriën in het pleuravocht aanwezig zijn. Bij tuberculose zijn in een kleuring slechts zelden tuberkelbacillen aantoonbaar. In de meeste gevallen is een kweek van het pleuravocht op microbacteriën wel positief.

16.14.2 Droge pleuritis

Een droge pleuritis veroorzaakt pijn in de thorax die geassocieerd is met de ademhaling en kan worden veroorzaakt door bacteriële of virale infecties. Ook bij auto-immuunziekten ontstaat in een incidenteel geval een droge pleuritis.

16.14.3 Pneumothorax

Een pneumothorax wordt gedefinieerd als lucht in de pleuraholte, waarbij de lucht zich tussen de pleura visceralis en de pleura parietalis bevindt. De ademhaling is vaak snel en oppervlakkig door de pijn en het verlies van longfunctie. Bij een pneumothorax wordt de longfunctie sterk belemmerd, met als gevolg kortademigheid. Soms wordt via een defect in de pleura visceralis tijdens inspiratie lucht aangezogen die de pleuraholte tijdens expiratie niet kan verlaten. Zo kan een zogenoemde spanningspneumothorax ontstaan.

De diagnose kan vaak op basis van een röntgenfoto worden gesteld. Bij een grote pneumothorax kan op het ECG een rechtsdraaiing in de afleidingen optreden. Ook een verlies van voltagge bestaat tot de mogelijkheden.

Epidemiologie

De incidentie van een pneumothorax is ongeveer 5 op 100.000 personen per jaar. De man-vrouwverhouding is ongeveer 5 : 1. Roken is voor een spontane pneumothorax een risicofactor. Een recidief pneumothorax ontstaat in 25% van de gevallen en is in 75% van de gevallen aan dezelfde zijde gelokaliseerd.

Een groot aantal longaandoeningen is mogelijk medeverantwoordelijk voor het ontstaan van een pneumothorax, zoals bullous emfyseem, longfibrose en bronchuscarcinoom. Daarnaast zijn er vele andere longaandoeningen waarbij zich als complicatie een pneumothorax kan voordoen. Bovendien kunnen enkele medische interventies verantwoordelijk zijn voor het ontstaan van een pneumothorax, zoals:

- bronchoscopie met een transbronchiale biopsie (5% van de gevallen);
- percutane longbiopsie (25% van de gevallen);
- beademing;
- reanimatie;
- plaatsing van een maagsonde.

Symptomen

Patiënten met een pneumothorax klagen over pijn in de aangedane thoraxhelft en hebben last van kortademigheid. De ernst van de klachten is afhankelijk van de grootte van de pneumothorax, de druk in de pleuraholte en de mate van longfunctiestoornissen vóór het ontstaan van de pneumothorax.

De diagnose wordt vermoed op de anamnese, waarin de patiënt naast een plotseling ontstane kortademigheid meestal pijn aan geeft. Bij een grote pneumothorax wordt de patiënt ernstig kortademig, cyanotisch en ontstaat een tachycardie.

Onderzoek

Bij lichamelijk onderzoek constateert men:

- verminderde ademexcursie aan de aangedane zijde;
- afgenomen ademgeruis;
- hypertympanie;
- symptoom van Hamman, waarbij bij een linkszijdige pneumothorax ter hoogte van het hart een geluid wordt gehoord dat het gevolg is van lucht;
- sneeuwkraken door subcutaan emfyseem.

Diagnose

In de differentiële diagnose moeten een slokdarmruptuur, een longembolie en een astma-aanval worden betrokken. De differentiële diagnose van een patiënt met een pneumothorax is sterk afhankelijk van zijn leeftijd, van eventueel bestaand longlijden en van de recente voorgeschiedenis.

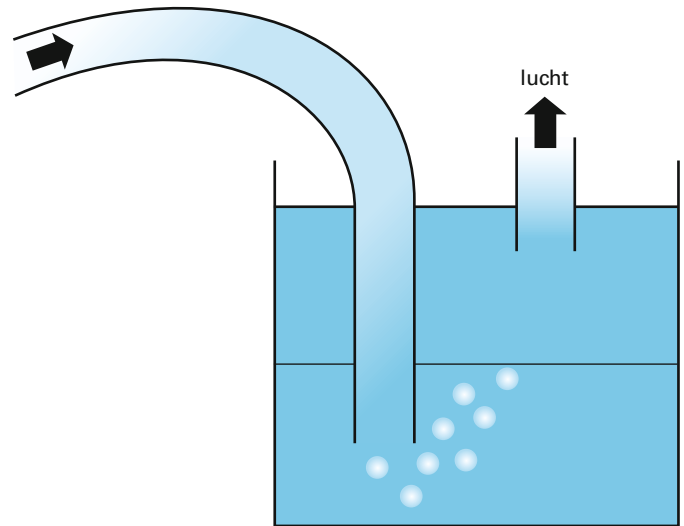
Het lichamelijk onderzoek, aangevuld met een thoraxfoto, levert in de meeste gevallen de diagnose. Op de thoraxfoto (figuur 16.35) kunnen het hart en het mediastinum naar de gezonde kant verplaatst zijn door een sterke overdruk in de aangedane pleuraholte. Een enkele keer wordt een pneumothorax gecompliceerd door een bloeding in de aangedane pleuraholte. Dit gebeurt vooral bij die patiënten bij wie in het verleden vergroeiingen tussen de pleura parietalis en de pleura visceralis zijn ontstaan.

Therapie

De behandeling van een pneumothorax bestaat uit het verwijderen van lucht uit de pleuraholte. De lucht in de pleuraholte kan voor een deel verdwijnen door resorptie in de omliggende weefsels.



Figuur 16.35 Pneumothorax links bij een jonge vrouw. Het mediastinum is naar rechts verplaatst (trachea, hart).



Figuur 16.36 Waterslot.

Zo kan bij een kleine pneumothorax worden afgewacht of de lucht in enkele dagen spontaan verdwijnt zodat de long weer tegen de pleura parietalis komt te liggen. De meest gebruikte methode voor het verwijderen van lucht uit de pleuraholte bestaat echter uit het inbrengen van een thoraxdrain of een dunne katheter in de pleuraholte. De geschiktste plaats voor het inbrengen van een drain of katheter is de vierde of vijfde intercostale ruimte, juist achter de voorste axillaire lijn. De slang wordt aangesloten op een pijpje in een fles met water, waarbij de lucht kan wegborrelen via een opening in de dop van de fles. Dit systeem wordt waterslot genoemd (figuur 16.36). Bij een luchtlek van de long ziet men bij ademen en hoesten de lucht wegborrelen via het waterslot. Bij een groot luchttek wordt met een vacuüm tussen 5 en 10 cm waterdruk aan de pleuraholte gezogen. Na enkele dagen stopt de lucht lekkage spontaan en kan de drain of katheter worden verwijderd.

Een spanningspneumothorax vraagt een spoedinterventie, waarbij de lucht die zich onder spanning in de pleuraholte bevindt, wordt verwijderd. Het inbrengen van een naald met een groot lumen of het plaatsen van een drain resulteert in een drukkaling in de pleuraholte, waardoor de klachten vrijwel onmiddellijk minder worden en vooral de kortademigheid afneemt.

Bij een recidiverende pneumothorax kan tijdens thoracoscopie talk in de pleuraholte worden verstoven waardoor een ontstekingsreactie ontstaat en de long met de pleura parietalis verkleeft. Ook kan bij een recidief tijdens thoracotomie zogenoemde pleura-rubbing worden uitgevoerd. Hierbij wordt de pleura parietalis opgeruwd, met als gevolg een ontstekingsreactie en verkleving van de long en de pleura parietalis. Soms wordt een pleurectomie uitgevoerd om verkleving te bewerkstelligen.

Kernpunt

- Door drainage wordt lucht afgevoerd en wordt de druk in de pleuraholte verlaagd.

16.15 Longtransplantatie

In het eindstadium van de volgende ziekten kan een longtransplantatie worden overwogen: longemfyseem al of niet op basis van een antiproteasedeficiëntie, longfibrose en cystische fibrose. Ook patiënten met aandoeningen die hebben geleid tot een pulmonale hypertensie kunnen worden getransplanteerd. Voorbeelden hiervan zijn: primaire pulmonale hypertensie en pulmonale hypertensie op basis van multipole longembolieën. Een gecombineerde hart-longtransplantatie kan worden overwogen bij een Eisenmenger-syndroom.

Een longtransplantatie kan op drie manieren worden uitgevoerd: eenzijdig, dubbelzijdig en als gecombineerde hart-longtransplantatie.

Het aantal patiënten dat een transplantatie ondergaat is veel lager dan het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor deze ingreep. De oorzaak is vooral het beperkte aantal donororganen.

Het gevolg hiervan is een lange wachtlijst met patiënten, waarvan ongeveer 30% overlijdt voordat een donororgaan beschikbaar is.

Na transplantatie worden de patiënten behandeld met medicamenten met een immuunsuppressieve werking. Hiermee kan afstoting van de geïmplanteerde organen worden voorkomen. Ondanks de forse immuunsuppressie komen vooral direct postoperatief nog frequent acute rejectieperiodes voor. Bij zeer veel patiënten wordt op den duur een chronische rejectie gezien, die zich uit in bronchiolitis obliterans, hetgeen leidt tot een expiratoire belemmering van de luchtstroom. Naast acute en chronische rejectie worden patiënten na een longtransplantatie bedreigd door virale, bacteriële en schimmelinfecties. Vooral een infectie met het Epstein-Barr-virus is berucht, omdat die kan leiden tot B-celproliferatie en een posttransplantatielymfoom.

Literatuur

Barnes PJ, Drazen JM, Rennard S, Thomson NC, editors. Asthma and COPD: basic mechanics and clinical management. Londen: Academic Press; 2002.

Murray I, Nadel JA, editors. Textbook of respiratory medicine. Philadelphia: WB Saunders; 2001.

Pass HI, Mitchell JB, Turrisi AT, Minna JD, editors. Lung cancer: principles and practice. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.

Sluiter HJ, Demedts M, Dijkman JH, Hilvering C, redacteuren. Leerboek longziekten. Assen/Maastricht: Van Gorcum; 1999.