

Sectie Longfysiologie (SLF)

ter opstelling van

Position paper:

Ademhaling onder bijzondere omstandigheden – duiken, vliegen en hoogte

van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose

Versie 15 -2-2021

Inhoudsopgave

1. Algemene inleiding	3-4
2. Onderwerp en doelstelling	5
3. Gebruikers	5
4. Samenstelling auteursgroep	5
5. Onafhankelijkheid en juridische context	5
6. Methoden van literatuuronderzoek	6
7. Indeling wetenschappelijk bewijs	6
8. Uitgangsvragen	7
9. A. Duiken	7-25
Inleiding.....	7-8
Uitgangsvragen m.b.t. duiken.....	9-25
B. Vliegen en bergsport	26-61
Inleiding.....	26-33
B1. Uitgangsvragen m.b.t. vliegen.....	33-50
Fit to Fly verklaring.....	46
B2. Uitgangsvragen m.b.t. bergsport en verblijf op hoogte.....	51-61
10. Methodiek van aanbevelingen	62
11. Herziening van de position paper	62
Lijst van gebruikte afkortingen	63-64

1. Algemene inleiding

De afgelopen eeuw zijn de mogelijkheden om extreme omstandigheden te verkennen en te gebruiken "ontgonnen" en in het bijzonder de laatste decennia is er in toenemende mate sprake van het opzoeken van extreme omstandigheden.

In 1903 hebben de gebroeders Wright hun Wright Flyer gemaakt, het eerste gemotoriseerde vliegtuig, dat echt van de grond kwam. Dat gebeurde bij het dorp Kitty Hawk, in de Amerikaanse staat North Carolina.

Het eerste SCUB Apparaat (Self Containing Underwater Breathing Apparatus) stamt uit 1943, ontworpen en gebouwd door Emile Gagnan en Jacques-Yves Cousteau.

In 1921 werd de eerste expeditie ondernomen naar de Qomolangma (Mt Everest) en op 29 mei 1953 bereikten Edmund Hilary en Tenzing Norgay voor het eerst de top (ca 8850mtr)

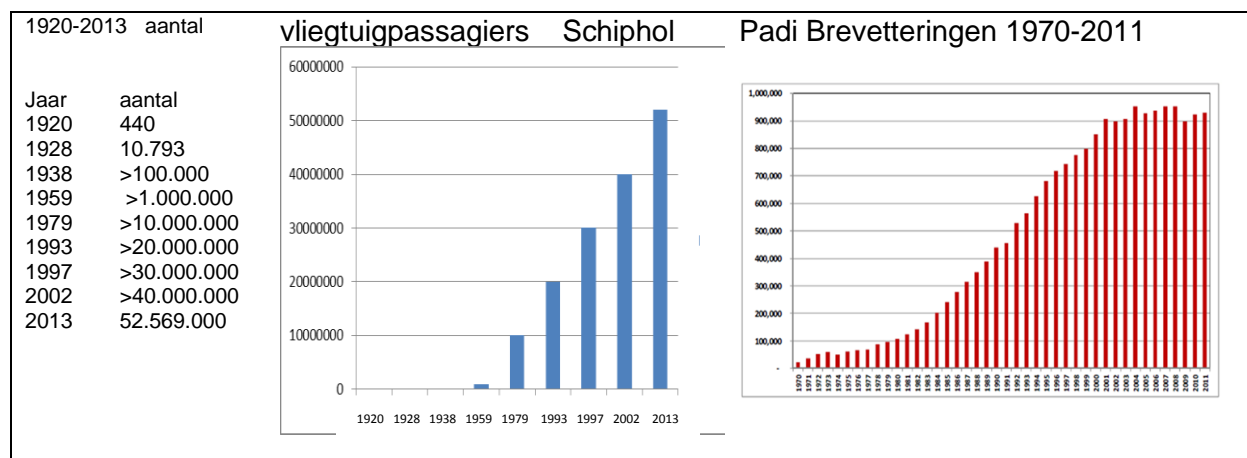
Ook de ruimte werd geëxploreerd. Een Amerikaanse raket kwam als eerste door de atmosfeer in de ruimte in 1949. De eerste Russische kunstmaan Spoetnik 1, werd op 4 oktober 1957 gelanceerd en maakte een baan om de aarde. Apollo 11 bracht op 21 juli 1969 de mens in fysiek contact met de maan.

Bij deze voorbeelden betrof het geselecteerde getrainde mensen, echter gaandeweg zijn deze mogelijkheden algemeen toegankelijk geworden.

Men maakt gebruik van vliegtuigen, gaat skiën, maakt wandelingen op grote hoogte en ook de hoogste plek op aarde is meer en meer een toeristische attractie aan het worden. Dit, ondanks de daarmee samenhangende risico's.

Ook de wereld onder water is na het ontwikkelen van het SCUBA, steeds toegankelijker.

Om een indruk te geven van de toename in gebruik van deze mogelijkheden:



De gezamenlijke noemer van deze extreme condities is te vatten onder atmosferische druk en de daarmee samenhangende partiële (O_2) gas- spanningen. Daarbij is vooral het verschil drukveranderingen opmerkelijk wanneer met duiksport vergelijkt met vliegen e/o bergsport. Een sportduiker kan/mag bij voldoende brevettering al tot zo'n 30-40 meter diepte afdalen, waarbij de barometrische druk stijgt van 1 atmosfeer (Bar) naar 5 atmosfeer (op 40mtr diepte). ($1 \text{ ATA} = 1 \text{ Bar} = 1 \text{ atmosfeer absoluut} = 100 \text{ kPa} = 1000 \text{ hPa} \approx 750 \text{ mmHg}$).

Bij vliegen (minimale vereiste cabine druk 2438m. a.s.l.) daalt de barometrische druk met zo'n 25%. Dat betekent dat bij duiken naast hoge partiële drukken in het lichaam ook barotrauma's een rol kunnen spelen, terwijl bij vliegen en bergsport voornamelijk de partiële drukken een rol spelen. Onderstaande tabel 1 uit *Nunn's applied Respiratory Physiology*¹ illustreert dit.

Als voorbeeld: men zou in een lijnvliegtuig tijdens de vlucht op bv 11km hoogte en bij een cabine druk van 75kPa (0.75 Bar) een F_{iO_2} van ca 29% moeten geven om een equivalente hoeveelheid O_2 als op zeeniveau (ppm) in te ademen en bij een tocht naar de Mount Everest op de top een F_{iO_2} van ca 75%.

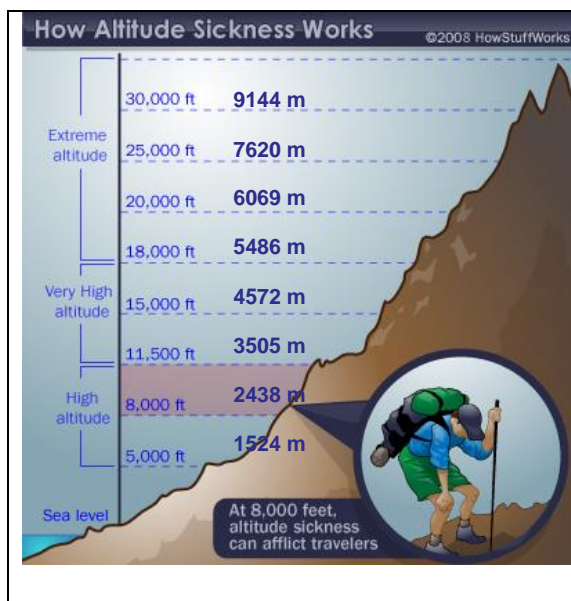


Table 15.1 Barometric pressure relative to altitude

Altitude		Barometric pressure		Inspired gas PO_2		Equivalent oxygen % at sea level	Percentage oxygen required to give sea level value of inspired gas PO_2
feet	metres	kPa	mm Hg	kPa	mm Hg		
0	0	101	760	19.9	149	20.9	20.9
2 000	610	94.3	707	18.4	138	19.4	22.6
4 000	1 220	87.8	659	16.9	127	17.8	24.5
6 000	1 830	81.2	609	15.7	118	16.6	26.5
8 000	2 440	75.2	564	14.4	108	15.1	28.8
10 000	3 050	69.7	523	13.3	100	14.0	31.3
12 000	3 660	64.4	483	12.1	91	12.8	34.2
14 000	4 270	59.5	446	11.1	83	11.6	37.3
16 000	4 880	54.9	412	10.1	76	10.7	40.8
18 000	5 490	50.5	379	9.2	69	9.7	44.8
20 000	6 100	46.5	349	8.4	63	8.8	49.3
22 000	6 710	42.8	321	7.6	57	8.0	54.3
24 000	7 320	39.2	294	6.9	52	7.3	60.3
26 000	7 930	36.0	270	6.3	47	6.6	66.8
28 000	8 540	32.9	247	5.6	42	5.9	74.5
30 000	9 150	30.1	226	4.9	37	5.2	83.2
35 000	10 700	23.7	178	3.7	27	3.8	—
40 000	12 200	18.8	141	2.7	20	2.8	—
45 000	13 700	14.8	111	1.8	13	1.9	—
50 000	15 300	11.6	87	1.1	8	1.1	—
63 000	19 200	6.3	47	0	0	0	—

100% oxygen restores sea level inspired PO_2 at 10 000 metres (33 000 ft)

Tabel1

Bron Nunn's respiratory Physiology¹

Andersom gaan bij duiken eerder hoge partiële drukken een rol spelen, waarbij o.m. rekening gehouden moet worden met toxische effecten van hoge partiële drukken O_2 en N_2 .

Ter illustratie: Tabel 2 : bij O_2 kan een partiële druk boven 1,6 Bar tot O_2 intoxicatie leiden: bij buitenlucht mengsel wordt deze partiële spanning bereikt op 66 meter diepte en bij verrijkte O_2 mengsels (bv nitrox 40 = 40% O_2) op geringere diepte.

Depth (fsw)	Depth (msw)	Pressure ATA	Air 21% O_2 79% N_2		Nitrox 40% O_2 60% N_2	
			p O_2 ATA	p N_2 ATA	p O_2 ATA	p N_2 ATA
surface	surface	1.0	0.21	0.79	0.40	0.6
33	10	2.0	0.42	1.58	0.80	1.2
66	20	3.0	0.63	2.37	1.20	1.8
99	30	4.0	0.84	3.16	1.60	2.4
132	40	5.0	1.05	3.95	2.00	3.0
218	66	7.61	1.60	6.01	3.00	4.6
297	90	10.0	2.10	7.90	4.00	6.0

Tabel 2

2. Onderwerp en doelstelling

Met de toename in toegankelijkheid tot deze extreme condities, komt ook de vraag aan de orde welke adviezen dient men te geven aan patiënten met een longziekte, die voornemens zijn te gaan duiken, vliegen, bergsport bedrijven of anderszins extreme condities opzoeken.

Om hierop een antwoord te kunnen geven heeft de NVALT een werkgroep opgericht: de Sectie Ademhaling tijdens Sport en Hobby onder Bijzondere Omstandigheden [SASHBO], welke werd geïnstalleerd tijdens de eerste vergadering 3 april 2013. In 2018 is de SASHBO gefuseerd met de Sectie Longfunctie en zij gaan inmiddels samen verder als Sectie Longfysiologie.

Doelstelling binnen de sectie is onder meer een position paper op te stellen waarin vragen zullen worden beantwoord aan de hand van literatuurgegevens en waarbij reeds bestaande richtlijnen zullen worden beschouwd en indien opportuun, zullen worden overgenomen.

3. Gebruikers van de position paper en patiëntenpopulatie

Tot de gebruikers van de position paper zullen behoren longartsen (en andere artsen), die met voornoemde vraagstelling worden geconfronteerd. De position paper beperkt zich in deze tot patiënten met een longziekte.

4. Samenstelling auteursgroep vanuit de diverse secties

Dr. E.F.L. Emile Dubois (*voorzitter*), longarts Rijswijk
J. Jelle Miedema (*secretaris*), longarts Erasmus MC, Rotterdam
C.C. Roline de Boer (*lid*), longarts, Gelre ziekenhuizen, Apeldoorn
W.S.M.E. Willemijn Theelen (*lid*), longarts, Antonie v. Leeuwenhoek NKI Amsterdam
M.R. Groenendijk, longarts-intensivist, Alrijne Ziekenhuis, Leiderdorp
Dr. H.A.C. Hanneke van Helvoort (*lid*), Medisch fysioloog Radboudumc, Nijmegen
M.J. Arjen van Henten (*lid*), longarts, Máxima Medisch Centrum, Eindhoven
Dr. A.R.J. Ton van Keimpema, longarts, Amsterdam
Dr. F.H. Frans Krouwels (*lid*), longarts Spaarne Ziekenhuis, Hoofddorp
L.A.A. Linda Moonen (*lid*), longarts, Rijnstate Ziekenhuis, Arnhem
G.M.F. Maarten-Friso Ruinemans (*lid*), longarts, Zorggroep Twente locatie Almelo
N.J.J. Noël Schlosser (*lid*), longarts, Isala klinieken, locatie Weezenlanden, Zwolle
Dr. M.N. van der Plas, longfysioloog longfunctieanalyst HMC, Den Haag
M.T.H. Michiel Spanbroek (*lid*), longarts, Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen
Prof dr RA (Rob) van Hulst, AMC Hoogleraar Hyperbare en Duikgeneeskunde

5. Onafhankelijkheid van de position paper, juridische context

De position paper is niet beïnvloed door opvattingen of belangen van een financierende instantie. Binnen de secties ad-hoc zijn bij géén van de sectie leden financiële of conflicterende belangen geconstateerd.

De status van een 'position paper' is minder duidelijk dan die van een richtlijn en kent geen vastomlijnd begrippenkader. In deze position paper wordt positie of stelling genomen ten aanzien van de huidige internationale richtlijnen m.b.t. hyperbare en hypobare ambiënte omstandigheden. Hierbij wordt opgemerkt dat advies in het kader van duikgeneeskunde bij voorkeur wordt gegeven door gecertificeerde duikerartsen. Goedkeuring voor duiken kan alleen worden gegeven door een gecertificeerd duikerarts.

6. Methoden van literatuuronderzoek

De position paper is zo veel mogelijk “evidence-based” (EBRO position paperontwikkeling). Bij gebrek aan wetenschappelijke onderbouwing is gezorgd voor invulling door de werkgroep leden, al dan niet na consultatie van experts in het veld.

De beschikbare literatuur is gevonden middels zoektermen in Medline, Pubmed, Embase en de Cochrane-data base.

7. Indeling wetenschappelijk bewijs voor artikelen betreffende interventie en diagnostiek

- A1** Systematische reviews die tenminste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn.
- A2** Gerandomiseerd, vergelijkend, klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde onderzoeken) van voldoende omvang en consistentie.
- B** Gerandomiseerde klinische onderzoeken van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiënt-controleonderzoek).
- C** Niet-vergelijkend onderzoek.
- D** Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroep leden.

Indeling wetenschappelijke bewijs voor artikelen betreffende diagnostiek vv.

- A1** Onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgde goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests.
- A2** Onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruik zijn gemaakt van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multipele, diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie.
- B** Vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd.
- C** Niet-vergelijkend onderzoek.
- D** Mening van deskundigen.
- E** Mening van de meeste werkgroep leden met een gezond verstand.

Niveau van bewijs van de conclusies en aanbevelingen

1. Ondersteund door ten minste één systematische review (A1) of twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2,
2. Ondersteund door ten minste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B.
3. Ondersteund door ten minste één onderzoek van niveau A2 of B of C,
4. Mening van deskundigen, mening van de werkgroep leden.

8. Uitgangsvragen

1. Welke 'position papers' e.o. richtlijnen respiratoire geschiktheid zijn voorhanden?
2. Welke longfunctieparameters voorspellen mortaliteit/morbiditeit?
3. Welke beeldvormende onderzoeken voorspellen mortaliteit/morbiditeit? En in welke mate? Gebaseerd op welke evidence?
4. Welke evidence is er voor goedkeuren/ontraden van verblijf onder hyper/hypo bare omstandigheden bij
 - 1) pleurale aandoeningen
 - 2) parenchymateuze aandoeningen
 - 3) vasculaire aandoeningen
 - 4) astma
 - 5) COPD
 - 6) OSA CSA OHS

9a. Duiken

Inleiding

SCUBA (self-contained underwater breathing apparatus) duiken is in de afgelopen decennia gegroeid populariteit wereldwijd.¹ Er zijn steeds meer recreatieve duikers die hun certificaat hebben gehaald of willen halen bij de grote duikorganisaties zoals PADI (Professional Association of Diving Instructors), SSI (SCUBA Schools International) of bijvoorbeeld de CMAS (world confederation of Underwater Activities). Bij de hyperbare omstandigheden die ontstaan gedurende het duiken zijn het zowel de veranderingen in gasvolumes onder druk (wet van Boyle) als de toegenomen partiele drukken van de gassen (wet van Dalton) onder water die kunnen zorgen voor belangrijke problemen.

Gedurende het duiken spelen zeer grote drukveranderingen een rol waarbij men grofweg kan stellen dat elke 10 meter zeewater zorgt voor een verhoging van de omgevingsdruk met 1 Atmosfeer Absoluut (1ATA). Op tien meter diepte, een verdubbeling van de druk van 1 naar 2 ATA, zal een duiker dus blootstaan aan een verdubbeling van bijvoorbeeld pO₂ en pN₂, terwijl het volume van het gas daar gehalveerd is. Aangezien de teugvolumes van de duiker niet veranderen op deze diepte zal er een zelfde volume uit de SCUBA tank geademd worden maar met een hogere gasdensiteit. Bij het opstijgen van 10 meter diepte naar de oppervlakte zet het gasvolume echter 100% uit in alle lucht houdende ruimten (longen en luchtwegen, darmen, KNO gebied). De grootste volumeveranderingen treden net onder de oppervlakte op. Immers, van -20 naar -10 meter stijgen, betekent van 3 ATA naar 2 ATA omgevingsdruk: het volume van gas neemt 50% toe. Van -10 meter naar oppervlakte stijgen, betekent van 2 ATA naar 1 ATA omgevingsdruk: het volume van gas neemt 100% toe. Het is dus belangrijk dat het overschot aan volume in de long (en alle andere gas houdende ruimten) vrij kan worden uitgeademd gedurende opstijgen in het water.

Experimenteel onderzoek bij humane kadavers heeft laten zien dat intra-tracheale drukken van 9.7 kPa-10.7 kPa tot barotrauma kunnen leiden waarbij de trans pulmonale drukverhoging de belangrijke factor is.² Elke vorm van beschadiging van het longparenchym, lage of hoge luchtwegobstructie geeft een theoretisch verhoogd risico op pulmonaal barotrauma door distentie van het parenchym. Dit barotrauma kan zich uiten in subcutaan en mediastinaal emfyseem, (spannings-) pneumothorax en arteriële gasembolie.

De dichtheid van elk gasmengsel neemt proportioneel toe met de druk. Bij toename van densiteit neemt de weerstand tijdens ademen toe. Wanneer een gasmengsel wordt geademd onder een

omgevingsdruk van 4 ATA (komt overeen met 30 meter diepte in zeewater), is de dichtheid van dit mengsel 4 maal groter zijn dan op zeeniveau. De FEV1 is bij dit gasmengsel 50% van de waarde op zeeniveau vanwege deze hoge gasdichtheid.³

Naast deze volume- en dichtheitsveranderingen van gas zijn ook de veranderingen in partiële gasdrukken belangrijk. Partiele zuurstofdrukken hoger dan 200 kPa zijn neurotoxisch en kunnen insulteren en bewustzijnsverlies geven. Het inerte stikstofgas lost onder hyperbare omstandigheden op in humaan weefsel (Wet van Henry). Deze relatie is diepte- en tijdsafhankelijk. Hoe langer en hoe dieper men onder water blijft, hoe meer het weefsel verzadigd raakt van stikstof tot een maximum voor die diepte. Tijdens opstijgen (decompressiefase) zal het opgeloste stikstof als gas uit oplossing komen. Normaliter zijn deze stikstofbellen asymptomatisch en zullen d.m.v. diffusie in het longvaatbed oplossen. Een te grote hoeveelheid stikstofbellen in de arteriële circulatie (bijvoorbeeld door een shunt) kan leiden tot decompressieziekte. Klachten bij deze multisysteemaandoening zijn afhankelijk van de hoeveelheid en locatie van de stikstofbellen en kunnen variëren van huid- en gewrichtsklachten tot levensbedreigende neurologische of cardiopulmonale schade.

Om de grote verschillen in omgevingsdruk, volume en gasdichtheid op te kunnen vangen is een goede functie van verschillende organen en in het bijzonder de long noodzakelijk.⁴

Ten eerste omdat dit het orgaan is met het grootste volume aan gas en een uitgebreid luchtgeleidingssysteem. Daarmee is het kwetsbaar voor een lokale volume toename van gas en daarmee barotrauma. Daarnaast is de ventilatie beperkt door de grote dichtheid van gas op diepte. Ten derde zijn de opname en uitscheiding van inert gas (stikstof) afhankelijk van de ventilatie en daarmee medebepalend voor het risico op decompressieziekte.⁵

Omstandigheden die bij SCUBA duiken een potentiële bedreiging voor de duiker en long zijn:

1. Verhoogde $\dot{V}O_2$ door Inspanning, risico uitputting onderwater.
2. Toegenomen ventilatie door inspanning en stress
3. Verhoogde trans pulmonaal druk
4. Toegenomen viscositeit van de ingeademde lucht
5. Toegenomen bloedvolume in de long met als gevolg verminderde compliance
6. Snel optredende intra pulmonale druk en volume -schommelingen
7. Afkoeling en uitdroging van de luchtwegen

Vanwege deze zeer specifieke omstandigheden gedurende het duiken dient de primaire medische keuring van duikers altijd te worden verricht door hiervoor gecertificeerde duikerartsen. Specifieke respiratoire vragen ten aanzien van keuring of post-ongeval analyse dienen bij voorkeur te worden geanalyseerd door- of overlegd met - een arts met ervaring/certificering op het gebied van duikgeneeskunde.

Literatuur

1. Professional Association of Diving Instructors;
http://www.padi.com/scuba/uploadedFiles/About_PADI/PADI_Statistics/padi%20statistics%20jun2010.pdf
2. Malthotra et al, The effects of raised intrapulmonary pressure on the lungs of fresh unchilled cadavers, J Pathol Bacteriol 1961; 82: 198-202
3. Maio et al, Effect of gas density on mechanics of breathing, J Appl Physiol 1981; 23: 687-693
4. Tetzlaff et al, Breathing at depth: physiologic and clinical Aspects of Diving while Breathing Compressed Gas, Clin Chest Med 2005; 26: 355-380
5. Vann et al al. Decompression illness. Lancet 2010, 377, 153-164.

Uitgangsvragen m.b.t. duiken

1. Welke 'position papers' e.o. richtlijnen respiratoire geschiktheid voor duiken zijn voorhanden?
2. Welke longfunctieparameters voorspellen duikmortaliteit/morbiditeit?
3. Welke beeldvormende onderzoeken voorspellen duikmortaliteit/morbiditeit? En in welke mate? Gebaseerd op welke evidence?
4. Welke evidence is er voor goedkeuren/ontraden van duiken bij ...
 - 1) pleurale aandoeningen
 - 2) parenchymateuze aandoeningen
 - 3) vasculaire aandoeningen
 - 4) astma
 - 5) COPD
 - 6) OSA CSA OHS

1. Welke 'position papers' / richtlijnen over respiratoire geschiktheid voor duiken zijn voorhanden?

De volgende documenten betreffende het onderwerp respiratoire geschiktheid voor duiken zijn gevonden

- BTS guideline on respiratory aspects of fitness for diving, Thorax 2003; 58:3-13
- The south pacific underwater medicine society (SPUMS) guideline on medical risk assessment for recreational diving 2010
- Document antistolling en duiken, Nederlandse vereniging voor duikgeneeskunde 2012
http://www.duikgeneeskunde.nl/live201205/download/richtlijnen/Duiken_met_Trombocytena_ggregatieremmers_of_anticoagulantia_mrt2012.pdf
- Document duiken na doorgemaakte trombose of bij trombofilie (2011)
http://www.duikgeneeskunde.nl/live201205/download/richtlijnen/Duiken_na_trombose_of_m_et_trombofilie.pdf
- leerboek duikgeneeskunde, Scott Haldane, Bohn Stafleu van Loghum, 2e druk, 2007
- www.edtc.org

2. Welke longfunctieparameters voorspellen duikmortaliteit/morbiditeit?

Er is geen prospectief onderzoek beschikbaar dat de voorspellende waarde van longfunctieparameters beschrijft voor het bepalen van risico op duikmorbiditeit en mortaliteit. In de literatuur zijn enkele retrospectieve case series te vinden.

In een groep van 14 duikers met bevestigd barotrauma werd (gemiddeld 0.8 jaar) na het barotrauma gekeken naar de compliantie van de luchtwegen en longweefsel. Analyse van druk-volume verhoudingen werden vergeleken met 34 niet rokers en 10 rokende duikers. Longvolumina tussen de groepen verschilden niet. In de barotrauma-groep waren aanwijzingen voor kleinere compliantie. De auteurs concluderen dat stijvere luchtwegen mogelijk het risico verhogen op barotrauma van het alveolaire weefsel. Er werden echter ook verschillen in compliantie gevonden tussen de rokers en gezonde duikers.¹

Een retrospectieve analyse van de Royal Navy van 22 jaar onderzeeër- ontsnappings-oefeningen (n = 115.090) werden 10 gevallen van barotrauma geconstateerd. Bij alle patiënten werd een lage FVC gevonden en een significante associatie tussen lagere FVC en barotrauma in deze groep (p< 0.01). Deze associatie was er niet met de FEV₁/FVC ratio. Hierbij moet worden opgemerkt dat de stijgsnelheid bij dergelijke ontsnappingsoefeningen veel hoger ligt dan bij reguliere duikers met daarom een hogere kans op long – overdrukletsels.²

In een kleine serie patiënten met barotrauma (n=13) die werden vergeleken met patiënten met decompressieziekte (n=15) vond Tetzlaff³ bij beschikbare flow volume curve voor barotrauma een significant verminderde MEF₅₀ en MEF₂₅ ten opzichte van de decompressieziekte patiënten. Echter, in 4 van de 13 gevallen werd bij aanvullende beeldvorming cysten of blebs gevonden als verklaring voor barotrauma.

Voor aanvullende informatie over de longfunctie bij astmapatiënten en het risico van duiken wordt verwezen naar het hoofdstuk astma en duiken in deze position paper.

Bij gezonde jonge personen worden soms spirometrische waarden gevonden van 115-120% voorspelde waarden voor de VC. Bij een normale waarde van de FEV₁ komt dan de ratio FEV₁/VC geflatteerd laag uit (en onder de 70%) zonder dat er sprake is van een obstructie.

Samenvattend is er onvoldoende ondersteuning in de literatuur te vinden dat specifieke longfunctieparameters voorspellend zijn voor duiken gerelateerd risico. In internationale richtlijnen voor de duiksport is ondanks het ontbreken van specifieke literatuur op dit gebied een normale longfunctie en inspanningsvermogen vereist voor goedkeuring.⁴

Aanbevelingen

1. Bij iedere duiker dienen tenminste een flow-volume en inspannings- onderzoek plaats te vinden. Afhankelijk van de kliniek en voorgeschiedenis kan deze worden aangevuld met bodyboxmeting, diffusie, inspannings- of (indirecte) provocatietesten. In internationale richtlijnen is een normale longfunctie een vereiste voor duikgeschiktheid (**Niveau D**)
2. Internationaal wordt in duikrichtlijnen veelal FEV₁/VC < 70% of <75% aangehouden als obstructie. De vaste afkapwaarde van 0.7 is in veel andere richtlijnen in Nederland komen te vervallen, o.a. omdat deze kan zorgen voor onder-diagnostiek bij jongeren en over-diagnostiek bij ouderen. In de Nederlandse praktijk wordt aangegeven of een patiënt onder de 5e percentiel zit door weergave van de bijpassende Z-score < -1,64. Het gebruik van de Z-score, vooral bij de jonge populatie wordt aanbevolen. Bij de oudere groep kan de FEV₁/VC > 70% soms het beste worden gebruikt voor beoordeling duikgeschiktheid. (**Niveau D**)
3. Een waarde van de FEV₁/VC onder de 70% bij 'grote longen' is niet per definitie reden voor afkeuring maar dient beoordeeld te worden in de context van het hele longfunctie onderzoek, inclusief de flow-volume curve. (**Niveau D**)

Literatuur

1. Colebatch HJ, Decreased pulmonary distensibility and pulmonary barotrauma in divers. *Respir Physiol* 1991;86:293–303
2. Benton PJ, Spirometric indices and the risk of pulmonary barotraumas in submarine escape training, *Undersea Hyperb Med*, 1999; 26: 213–217
3. Tetzlaff K, breathing at dept: physiologic and clinical aspects of diving while breathing compressed gas, *Clin Chest Med*, 2005; 26: 355-380
4. BTS guideline on respiratory aspects of fitness for diving, 2003; 58: 3-13

3. Welke beeldvorming voorspelt duikmortaliteit/morbiditeit?

Er is geen prospectief onderzoek beschikbaar dat de voorspellende waarde van beeldvormend onderzoek beschrijft voor het bepalen van duik-risico. Elke structurele parenchymafwijking in de long kan theoretisch risico geven op airtrapping en daarmee pulmonaal barotrauma. In de literatuur zijn verschillende case reports en series verschenen van barotrauma waarbij retrospectief sprake was van een parenchymateuze afwijking zoals een cyste/bullae op CT-thorax.¹⁻³ Uiteraard heeft de CT een veel betere sensitiviteit voor het diagnosticeren van structurele longafwijkingen dan de thoraxfoto. In een groep gezonde jonge mannen werd enige vorm van airtrapping op CT gezien in 56 van de 70 gevallen waarbij geen verschil werd gevonden tussen rokers en niet rokers.⁴ Er is geen studie gevonden waarin de mate van airtrapping gerelateerd kon worden aan risico op barotrauma. Het lijkt logisch elke vorm van substantiële airtrapping te beschouwen als contra-indicatie voor duiken.

De BTS-guideline⁵ geeft aan dat een X-thorax geïndiceerd is na elke significante respiratoire ziekte zoals pleuritis, pneumonie, recidiverende infecties, sarcoïdose, thoraxchirurgie, echter dat CT-thorax in specifieke gevallen geïndiceerd is. De guideline specificeert dit verder niet.

Aanbevelingen

1. Routinematig vervaardigen v. X-thorax bij asymptomatische duikers is niet zinvol **(Niveau D)**
2. Bij klinische relevante voorgeschiedenis zoals recidiverende pulmonale infecties, pulmonale maligniteit, radiatie op long, mamma of borstwand, bleomycinegebruik, sarcoïdose, (recente) pneumonie, thoraxchirurgie, fors roken of enige verdenking op een parenchymateuze afwijking zoals emfyseem of interstitiële longziekte dient altijd een HRCT te worden verricht, eventueel aangevuld met expiratiecoupes **(Niveau D)**
3. Elke structurele parenchymateuze longafwijking of elk teken van substantiële airtrapping (anders dan onbehandeld astma) is een absolute contra-indicatie voor de duiksport. **(Niveau D)**
4. Bij een doorgemaakt thoracaal barotrauma door duiken dient minimaal een CT-thorax te worden gemaakt, evenals aanvullend onderzoek naar astma en andere aanleiding tot airtrapping. **(Niveau D)**

Literatuur

1. K. Tetzlaff, B. Pulmonary barotrauma of a diver using an oxygen rebreathing diving apparatus, *Aviat Space Environ Med* 1996; 67:1198–1200
2. M. Reuter et al. Computed tomography of the chest in diving-related pulmonary barotrauma *Br J Radiol* 1997;70: 440–445
3. K. Tetzlaff et al, Risk factors for pulmonary barotrauma in divers, *Chest* 1997;112: 654–659
4. Mets et al. Normal range of emphysema and airtrapping on CT in young men. *AJR* 2012, 199,336-340
5. BTS guideline on respiratory aspects of fitness for diving, 2003; 58: 3-13

4. Welke evidence is er voor goedkeuren/ontraden van duiken bij:

Pleurale aandoeningen

In 1985 werd een professionele duiker beschreven die 80 tot 85 duiken maakte met een later geconstateerde pneumothorax. Dit was de eerste publicatie van duiken met een pneumothorax. Des te dieper werd gedoken, des te beter de duiker zich voelde.¹ Dit is goed te verklaren met afname van gasvolume in de pleurale holte bij dieper duiken. Echter, een pneumothorax onder water zal bij

opstijgen toenemen een mogelijke spanningscomponent krijgen door uitzetten van gasvolume in de pleuraholte. Derhalve is een simpele pneumothorax onder water te beschouwen als levensbedreigend. Een doorgemaakte primair spontane pneumothorax geeft een recidiefrisco tussen 17-54%,¹ na talkage onder thoracoscopie is het gerapporteerde recidief-risico tussen 5-7%. Na VATS met talkage en resectie van longlaesies werden recidiefrisco's onder de 5% beschreven. Na pleurectomie is het recidiefrisco 2%.² In principe heeft de VATS procedure de voorkeur boven thoracotomie, waarbij recente (gerandomiseerde) literatuur vergelijkbare succesansen liet zien met voordelen in postoperatieve spirometrie en gaswisseling bij VATS versus thoracotomie.¹ Er is geen goed vergelijk tussen droge talkage middels thoracoscopie of talk-pleurodese via de drain.

Er zijn geen gegevens over de invloed van verhoogde (trans-) pulmonaal druk tijdens het duiken en het risico op recidief pneumothorax. Calder³ keek in 1985 bij autopsie naar 13 fatale duikongevallen door longschade en creëerde barotrauma bij 6 kadavers. Hij vergeleek dit met 97 controle kadavers. Alle gevallen van pneumothorax door duiken (n=4) waren geassocieerd met pleurale adhesies. Bij 26% van de longen zonder barotrauma werden ook pleurale adhesies geconstateerd. Hij concludeert dat pneumothorax door duiken geassocieerd is met pleurale adhesies. Er is geen literatuur beschikbaar over risico's op barotrauma post thoracotomie of pleurale (rest-) afwijkingen na pleurectomie.

De ERS-taskforce over behandeling van primair spontane pneumothorax stelt dat beroeps-duiken een indicatie is voor chirurgische behandeling van een eerste primair spontane pneumothorax echter specificiert dit niet. Op basis van oudere getallen (VATS recidief risico 5-10%) stelt de BTS-guideline uit 2003 dat primair spontane pneumothorax een contra-indicatie is voor duiken tenzij behandeld met bilaterale pleurectomie middels thoracotomie en nadien genormaliseerde CT en longfunctie. Een traumatische pneumothorax wordt niet als absolute contra-indicatie gezien vanwege lager recidiefrisco, mits normale longfunctie en CT-thorax.⁵

Aanbevelingen

1. Primair spontane pneumothorax is een contra-indicatie voor duiken gezien het recidiefrisco en de potentiële ernst gedurende duiken **(Niveau D)**
2. De sectie adviseert niet te duiken na pleurectomie/ chirurgische pleurodese tot er meer bekend is over het effect van hyperbare omstandigheden en het risico op recidief pneumothorax onder deze omstandigheden **(Niveau D)**
3. Goedkeuring voor duiken na conservatief herstel van traumatische pneumothorax kan worden overwogen indien er een normale CT-thorax zonder pleura- en parenchymafwijkingen resteert **(Niveau D)**
4. Goedkeuring voor duiken na thoracotomie kan worden overwogen mits normale longfunctie en CT thorax zonder aanwijzing voor pleurale of parenchymateuze afwijkingen. Hierover bestaat internationaal geen consensus gezien mogelijk risico van pleurale adhesies **(Niveau D)**

Literatuur

1. Ziser et al, Diving and chronic spontaneous pneumothorax, Chest 1985;87:264-265
2. Tschopp, ERS task force statement: diagnosis and treatment of primary spontaneous pneumothorax, Eur Respir J, 2015; 46: 321-335
3. Calder et al, autopsy and experimental observations on factors leading to barotrauma in man, Undersea Biom Res 1985;12: 165-182
4. Ayed AK. Suction versus water seal after thoracoscopy for primary spontaneous pneumothorax: prospective randomized study. Ann Thorac Surg 2003; 75: 1593-1596.
5. BTS guideline, respiratory aspects of fitness for diving, thorax 2003; 58: 3-13

Parenchymateuze aandoeningen

Er zijn geen prospectieve gecontroleerde studies en geen beschrijvende studies over dit onderwerp. Er is slechts één case report die een interstitieel longlijden beschrijft. Dit betreft een man met (niet eerder vastgesteld) sarcoïdose die een insult kreeg tijdens decompressie komend van 50m droge hyperbare kamerdruk. Het hemibeeld verdween vlot na recompressie. Radiologisch onderzoek toonde een beeld passend bij sarcoïdose met bilaterale verdichtingen en pleurale adhesies. Mogelijk was er sprake van barotrauma met arteriële gasembolieën.¹ Het beloop van sarcoïdose varieert sterk: gemiddeld wordt bij 50% van de patiënten een spontane resolutie van afwijkingen gezien binnen 2 jaar.² Stadium I sarcoïdose (op thoraxfoto volgens Scadding criteria) normaliseert in 60-90% van de gevallen tegenover 10-20% van de Scadding stadium III sarcoïdose.³

Theoretisch zijn er vele redenen waarom interstitiële longziekten in het algemeen een contra-indicatie zijn voor duiken:

1. Afgenomen longvolume: risico bij SCUBA duiken: verminderde inspanningstolerantie door verminderd ventilatoir vermogen
2. Afgenomen compliance van de long. Risico: als boven, tevens kan dit bij drukschommelingen een verhoogd risico zijn voor beschadiging van de long, barotrauma, met als gevolg arteriële gas embolieën en pneumothorax
3. Afgenomen diffusie capaciteit van de long. Risico: hypoxemie door onvoldoende oxygenatie, verhoogde kans op decompressieziekte door onvoldoende snel uitwassen van stikstof.
4. Bij sarcoïdose, M Sjögren en EAA: parenchymafwijkingen en mogelijk luchtwegobstructie met airtrapping en risico op barotrauma.
5. Bij sommige zeer zeldzame aandoeningen (LCH, LAM): bullae, cystes. Risico: airtrapping, ongelijkmatige ventilatie, met als gevolg barotrauma en arteriële gas embolieën.
6. Pulmonale hypertensie. Risico: toename druk en cardiale belasting door toegenomen pulmonaal vaatweerstand, hypoxemie, verhoogde kans op cardiale shunt.

Een speciale categorie is de pulmotoxische medicatie waarvan bleomycine een belangrijke is. Bleomycine wordt gegeven bij lymforeticulaire en testiculaire maligniteiten. Dit chemotherapeuticum is potentieel schadelijk voor de long omdat het pneumonitis kan geven met pulmonale fibrose. Blootstelling aan verhoogde FiO₂ na bleomycine therapie kan dit proces verergeren. Aangezien deze maligniteiten vaak jonge mensen treft die na deze therapie genezen zijn kan het voorkomen dat er een wens tot duiken is.

Bij SCUBA duiken leidt verhoogde druk op diepte ook tot een verhoogde partiële zuurstof spanning, wat na bleomycine therapie ook tot pulmonale toxiciteit kan leiden. Er bestaan onder experts verschillende meningen over het wel of niet ontraden van duiken na bleomycine. Op basis van met bleomycine behandelde patiënten is in een Nederlandse studie het onderstaande algoritme ontwikkeld om fitheid voor duiken in te schatten (zie hiernaast).

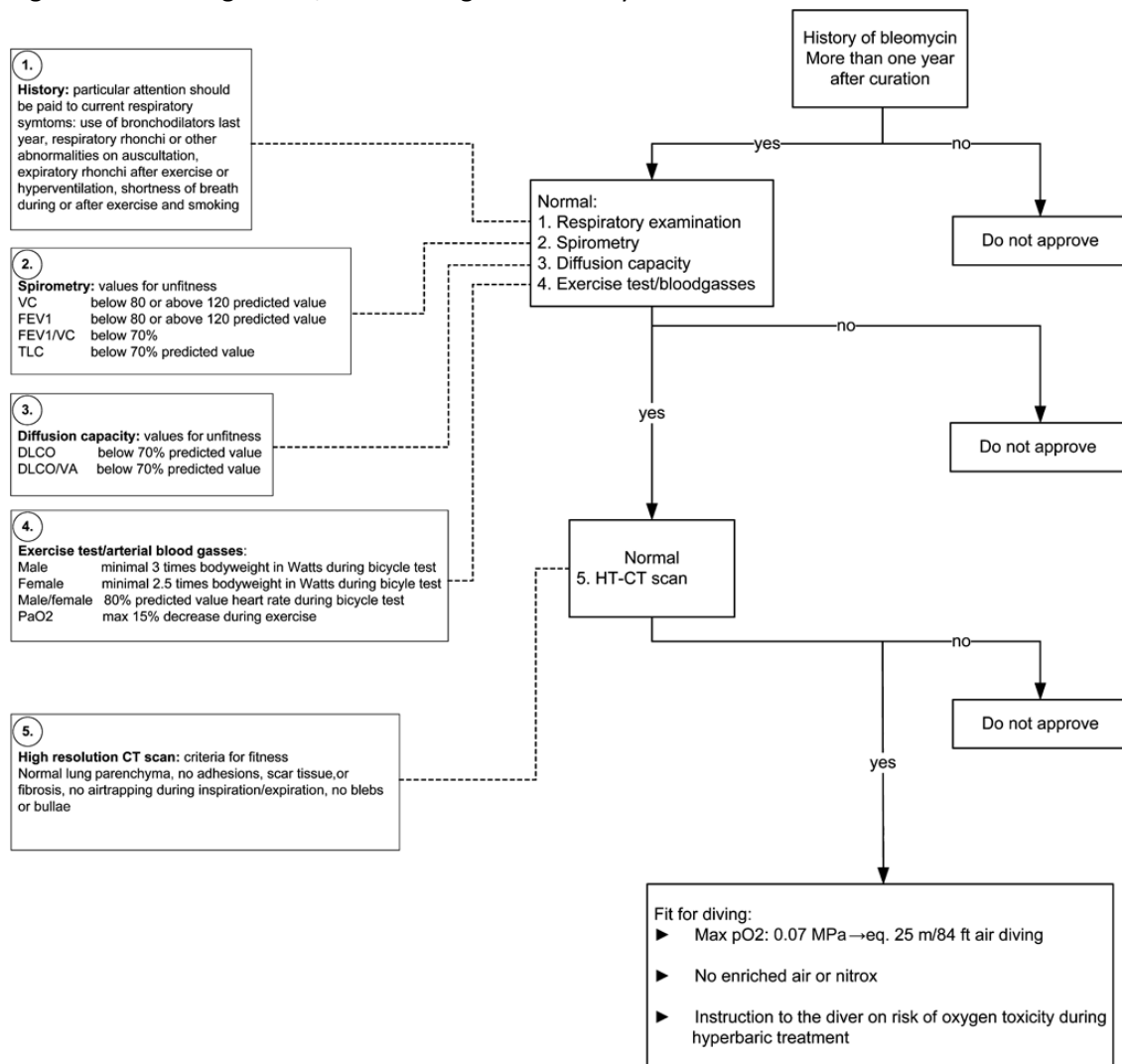
Aanbevelingen

1. patiënten met een interstitiële longziekte dienen te worden afgekeurd voor duiken (**Niveau D**)
2. bij patiënten met sarcoïdose in de voorgeschiedenis kan goedkeuring worden overwogen bij remissie (geconstateerd door longarts) met normaal longparenchym en longfunctie, tenminste vastgesteld met HRCT met expiratiecoupes en flow-volume onderzoek. (**Niveau D**)
3. Bij patiënten kan > 1 jaar na bleomycine-behandeling goedkeuring worden overwogen, mits normale longfunctie, diffusie en HRCT scan. Hierbij dienen restricties ten aanzien van maximale pO₂ te worden gegeven conform het voorgestelde schema van v. Hulst et al.⁵ (zie hiernaast) (**Niveau C**)

Literatuur:

1. Tetzlaff K Hyperbaric chamber-related decompression illness in a patient with asymptomatic pulmonary sarcoidosis, Aviat Space Environ Med. 1999 Jun;70(6):594-7.1
2. Valeyre et al, Sarcoidosis, Lancet 2014; 282:1155-1167
3. Judson, sarcoidosis, a guide for the practicing clinician, humana press 2014
4. BTS guideline, respiratory aspects of fitness for diving, thorax 2003; 58: 3-13
5. RA van Hulst, To dive or not to dive with Bleomycin: a practical algorithm. Aviation, Space, and environmental medicine 2011; 82: 814-818

Figuur uit ref 5. Algorithm; fit for diving after bleomycin?



Vasculaire aandoeningen

Veneuze stikstofbellen of gas embolieën die ontstaan in weefsel wanneer een duiker terugkeert naar de oppervlakte komen vaker asymptomatisch voor dan vroeger werd gedacht.¹ Deze gas embolieën worden 'silent' genoemd en diffunderen uit het lichaam in het longweefsel zonder klachten te geven. Een te grote hoeveelheid van deze bubbels kan leiden tot decompressieziekte. Een cardiale rechts-links shunt is een risicofactor voor deze stikstofbellen: ze komen in de arteriële circulatie terecht en kunnen zo meer klachten geven in de vorm van decompressieziekte.^{2,3}

Pulmonale arterioveneuze malformaties (PAVM's) zijn zeldzame arterioveneuze verbindingen in de long die in ongeveer 70% van de gevallen geassocieerd zijn met Rendu-Osler-Weber of hereditaire hemorragische teleangiëctasieën (HHT). Er kan een belangrijke extra-cardiale rechts-links shunt ontstaan. Hsu et al. Beschrijven een 31-jarige duiker die tijdens stijgen van 1.5 meter diepte buiten bewustzijn raakt. Er blijkt sprake van gasembolie. Nadere analyse laat een niet eerder gediagnosticeerde HHT zien met multipale subpleurale PAVM's.⁴ Hoewel de precieze relatie tussen mate van rechts-links shunting van stikstofbellen en het ontstaan van klinische decompressieziekte nog niet geheel duidelijk is, lijken PAVM's een belangrijke risicofactor. Ook is nog niet bekend wat de gezondheidseffecten zijn van 'silent' stikstofbellen op lange termijn.⁵

In de literatuur is geen (gerandomiseerd) prospectief onderzoek, retrospectief onderzoek of case report beschreven met betrekking tot longembolie en duiksport. Gezien het ontbreken van enige evidence op dit gebied wordt verwezen naar de bestaande documenten van de Nederlandse vereniging voor duikgeneeskunde (NVD): 'duiken na doorgemaakte trombose of bij trombofilie' en 'duiken met trombocytenuitremmers of anticoagulantia' (2012). Hierbij moet worden opgemerkt dat in de nieuwe internationale richtlijnen⁶ een longembolie met (niet-) chirurgische uitlokkende factor bij voorkeur 3 maanden wordt behandeld, terwijl de voorkeurs-duur van behandeling van longembolie zonder duidelijke risicofactor bij laag bloedingsrisico bij voorkeur voor onbepaalde duur is.⁶ De termijn van 6 maanden in de NVD-richtlijn komt hiermee te vervallen en kan worden vervangen door de termijn van minimaal 3 maanden. Daarnaast zegt dat richtlijn dat er volledige normalisatie van perfusie nodig is alvorens goedkeuring kan worden overwogen. Na behandeling van acute longembolie wordt in 28% van de gevallen nog rest- perfusiedefecten gezien na een mediane behandeling van 9 maanden antistolling.⁷ In een andere studie hadden 26% van de patiënten na mediaan 4.5 maand behandeling nog rest-thrombi, ditmaal op CT-a zichtbaar.⁸ De lange termijn consequenties van persisterende perfusiedefecten zijn niet duidelijk. Golpe vervolgde 91 patiënten na behandeling voor acute longembolie en vond bij 18 patiënten persisterende perfusiedefecten en 73 patiënten een normalisatie. Na mediaan 2.91 jaar follow up waren er geen verschillen in voorkomen van recidieven of overlijden tussen deze groepen.⁹ Wel is er gesuggereerd dat persisterend grote perfusiedefecten na longembolie een risicogroep voor pulmonale hypertensie kunnen identificeren.¹⁰ Het is de vraag van de sectie of (zoals aangegeven in de NVD richtlijn) persisterend kleine perfusiedefecten onder antistollingsbehandeling van onbepaalde duur wel een contra-indicatie moet worden genoemd voor de duiksport, mits normaal longparenchym met gelijkmatige ventilatie (expiratiecoupes op HRCT) en geen aanwijzingen voor gaswisselingsstoornis of verhoogde dode ruimte ventilatie bij fietsergometrie. De NVD beschouwt een medicamenteus verhoogde bloedingsneiging door gebruik van trombocytenuitremmers of anticoagulantia als een relatieve contra-indicatie voor de duiksport. Gezien het feit dat de omvang van de risico's niet geheel zeker is, maar waarschijnlijk op enkele punten verhoogd zal zijn, beschouwt de sectie dit als absolute contra-indicatie tot er meer bekend is over de effecten.

Kopie document NB geen integraal deel uit makend van deze position paper:

“Duiken na doorgemaakte trombose of bij trombofilie¹¹

Dr. Peter E. Westerweel, internist-hematoloog i.o. en NVD-duikarts

Geaccordeerd door de ledenvergadering van de Nederlandse Vereniging voor Duikgeneeskunde op 24 Juni 2011

1. *Er zijn geen aanwijzingen dat sportduiken een verhoogd tromboserisico geeft behoudens door het mogelijk uitlokken van dehydratie.*

- a) Sportduiken is geen bezwaar bij aanwezigheid van verhoogd individueel tromboserisico bijv. bij trombose in eigen voorgeschiedenis trombose in familieanamnese bekend dragerschap trombofiliefactor zoals factor V Leiden*
- b) Bij verhoogd individueel tromboserisico dient wel extra aandacht te zijn voor voorkomen van dehydratie in context van sportduiken.*
- c) Bij verhoogd individueel tromboserisico dienen preventieve kousen gedragen te worden tijdens vlieguren zoals in het kader van een duikvakantie.*

2. *Bij het optreden van decompressieziekte is er een duidelijk verhoogd trombose risico.*

- a) Een profylactische dosering laag-moleculair gewichtsheparine (LMWH) kan overwogen worden als onderdeel behandeling decompressieziekte, maar dit is niet wetenschappelijk onderzocht.*
- b) Bij slachtoffer decompressieziekte is alertheid geboden voor optreden klassieke trombose (DVT van het been of longembolie) alsook ongebruikelijke trombose-varianten zoals mesenteriaal vene trombose. Ook onder tromboseprohylaxe dient laagdrempelig diagnostiek ingezet te worden bij klinische verdenking.*

3. *Diep veneuze trombose beperkt belastbaarheid en verhoogd theoretisch het risico op decompressieziekte*

- a) Actuele DVT van het been of longembolie vormt een absolute contra-indicatie voor sportduiken gedurende de behandelfase van de ziekte. Het duiken moet gedurende een periode van 6 maanden vanaf start van antistolling ontraden worden. Bij een indicatie voor langdurigere of zelfs levenslange antistolling kan na 6 maanden het hervatten van de duiksport overwogen worden, wanneer de antistolling geen contra-indicatie vormt (zie richtlijn “duiken met gebruik van trombocytenaggregatieremmers of anticoagulantia”). De behandeling met anticoagulantia heeft na 6 maanden tot doel een recidief te voorkomen.*
- b) Duiken na doorgemaakte DVT kan toegestaan worden mits - klachtenvrij - belastbaarheid been ongestoord, ook bij inspanning - geen belangrijke restafwijkingen aan het been zichtbaar zijn, i.h.b. geen klinisch waarneembaar pos trombotisch syndroom. NB herhaalde echografie om resttrombus uit te sluiten is niet geïndiceerd, want resttrombus vormt geen contra-indicatie.*
- c) Duiken na doorgemaakte longembolie kan toegestaan worden mits - klachtenvrij - ongestoorde inspanningstolerantie - ongestoorde longfunctie - geen structurele restschade aan longparenchym zichtbaar op HRCT-scan. - ongestoorde perfusie*

4. *Gezien geringe beschikbaarheid van wetenschappelijke gegevens is het sterk aanbevolen elk duik gerelateerd incident in relatie tot (doorgemaakte) trombose te melden binnen de Nederlandse Vereniging voor Duikgeneeskunde en bij voorkeur ook te publiceren in een (duik)medisch tijdschrift.*

“Duikmedisch advies NVD (sport-)duiken met trombocytenaggregatieremmers of anticoagulantia 2012”¹²
opgesteld door de expertwerkgroep ‘duiken en hemostase’

- *Een medicamenteus verhoogde bloedingsneiging door gebruik van trombocyten-aggregatieremmers of*

anticoagulantia vormt een relatieve contra-indicatie voor de duiksport waarbij de omvang van de risico's niet geheel zeker is, maar waarschijnlijk op enkele punten verhoogd zal zijn.

- *Gecombineerde oorzaken van gestoorde bloedingsneiging vormen een absolute contra-indicatie, zoals gelijktijdig gebruik van een tweetal medicamenten die de bloedingsneiging verhogen (bijv. carbasalaatcalcium en clopidogrel of carbasalaatcalcium en acenocoumarol). Ook gelijktijdig gebruik van pijnstilling met een NSAID (ibuprofen, diclofenac, naproxen, etc) in combinatie met het gebruik van een trombocytenuitstroomremmer of anticoagulans vormt een absolute contra-indicatie gedurende 24 uur na inname van de NSAID (uitzondering: bij aspirine 7 dagen i.v.m. irreversibele remming).*
- *De indicatie voor gebruik van medicamenten die verhoogde bloedingsneiging geven dient op zichzelf geen contra-indicatie voor het sportduiken te vormen.*
- *Bij duikmedisch onderzoek moeten andere contra-indicaties voor het sportduiken uitgesloten te zijn.*
- *De leeftijd van de duiker dient 18 jaar of ouder te zijn.*
- *De duiker dient voor aanvang van de duiksport en daarna minimaal jaarlijks een duikmedisch onderzoek te ondergaan door een duikarts. Hierbij verdient het de voorkeur het duikmedisch onderzoek door een tweedelijns duikarts met expertise op gebied van hemostase te laten uitvoeren, dan wel door een eerstelijns duikarts waarbij intervisie met de tweede lijn gezocht wordt (bij voorkeur middels invulformulier DIDIH studie – zie verderop).*
- *De duikarts dient ervan overtuigd te zijn dat de (aspirant) duiker de onzekerheden en mogelijke risico's van duiken met een gestoorde bloedingsneiging begrijpt. De duikarts gebruikt hierbij bij voorkeur ook schriftelijke duikersinformatie over duiken met verhoogde bloedingsneiging.*
- *Er mag zich geen significante spontane bloedingsproblematiek voorgedaan hebben in laatste jaar. (d.w.z. geen bloedingsproblematiek waarbij interventie noodzakelijk was door een ander persoon buiten de duiker zelf)*
- *Moeizaam klaren van de oren moet laagdrempelig als contra-indicatie aangemerkt worden vanwege een hoger risico op bloedingen in oren of elders in het KNO-gebied.*
- *Wanneer factoren aanwezig zijn die een verhoogd risico op pulmonaal barotrauma veroorzaken dient laagdrempelig een negatief advies t.a.v. het sportduiken gegeven te worden, zoals bijv. astma of roken.*
- *Duiklocaties met een verhoogd risico op (val)verwondingen dienen vermeden te worden, bijvoorbeeld locaties met moeilijke instapplaatsen naar het water zoals glibberige dijken of sterke golfslag. Overwogen kan worden de duikset pas in het water aan te trekken om het risico van een val met zware bepakking te vermijden. Bij een val met hoofdletsel dient minimaal 12 uur van duiken afgezien te worden om te kunnen observeren of symptomen van intracerebrale bloeding ontstaan.*
- *De gemaakte duiken dienen aan de volgende voorwaarden te voldoen om mate van stikstofverzadiging te beperken en daarmee het risico op decompressieziekte te verkleinen, en de tijd tot terugkeer aan de oppervlakte in geval van een noodsituatie te beperken:*
 - o *Geen duiken met verplichte decompressie (d.w.z. altijd binnen nultijd).*
 - o *Adviesdiepte van maximaal 20 meter (absoluut maximum 30 meter).*
 - o *Maximaal 2 duiken per dag met minimaal oppervlakte-interval van 2 uur doch liefst 4 uur of meer.*
 - o *Zeer conservatief duikprofiel t.o.v. nultijd. Individuele factoren zoals BMI en leeftijd dienen hierbij meegenomen te worden.*
 - o *Geen duiken met fysiek plafond waarbij terugkeer naar de oppervlakte niet direct mogelijk is (wrak, grot of anders).*
- *Duiken met verrijkte lucht (Nitrox) met conservatieve duiktijden wordt aanbevolen om stikstofverzadiging te beperken en zo een grotere veiligheidsmarge te creëren.*
- *De duiker dient zijn buddy en indien aanwezig de duikleider op de hoogte te stellen van de het gebruik van medicamenten die de bloedingsneiging verhogen en de onderliggende reden.*
- *Bij optreden van een duik gerelateerde bloedingscomplicatie dient dit door de duiker aan de begeleidend duikarts gemeld te worden.*
- *Voor duikers die een vitamine K antagonist gebruiken geldt:*

INR waarde dient stabiel binnen streefwaarden te zijn, d.w.z.:

- *Alle gemeten INR waarden binnen streefwaarden in de laatste 3 maanden voorafgaand aan een duik.*
 - *De laatste controle van de INR waarde mag maximaal 7 dagen voorafgaand aan de geplande duik plaatsgevonden hebben.*
 - *Sterke aanbeveling om een point-of-care zelfmeetapparaatje te gebruiken, waarmee zelf de INR bepaald kan worden. Dit maakt controle van de INR op de dag van de duik door de duiker zelf mogelijk.*
 - *Bij start van gebruik van elk nieuw medicament of ander (homeopathisch) medicinaal preparaat dient specifiek overlegd te worden met apotheker of voorschrijvend arts of er een medicatie-interactie kan zijn die INR beïnvloedt of anderszins een verhoogde bloedingsneiging kan geven. In dit geval geldt een duikverbod tenzij fluctuaties in INR uitgesloten kunnen worden door op de dag van de duik de INR te controleren.*
 - *Bij (reizigers)diarree kan de INR verlengen en in voorkomend geval dient een INR-controles uitgevoerd te worden alvorens te duiken.*
- *Duikers die een laag moleculair gewicht heparine (LMWH) of nieuwe generatie antistollingsmiddelen (directe trombine / factor Xa remmers) gebruiken, kunnen in uitgangspunt voor duikgeschiktheid beoordeeld worden aan de hand van huidige richtlijn, in overleg met duikarts met kennis van toepassing van deze middelen.*

Aanbevelingen

1. Anticoagulantia vormen een contra-indicatie voor de duiksport waarbij de omvang van de risico's niet geheel zeker is, maar waarschijnlijk op enkele punten verhoogd zal zijn. Vanwege onduidelijk risico wijkt de sectie in advies af van de NVD **(Niveau D)**
2. Patiënten met pulmonale arterioveneuze malformaties (PAVM's) dienen te worden afgekeurd voor de duiksport **(Niveau D)**
3. Bij patiënten met een solitaire PAVM, zonder genetische aanwijzingen voor Rendu-Osler-Weber, kunnen na succesvolle embolisatie en controle (contrastecho/shuntmeting) goedkeuring voor de duiksport overwogen worden **(Niveau D)**
4. Bij duikers met een onbegrepen decompressieziekte dient aanvullend onderzoek plaats te vinden naar een pulmonale (en cardiale) rechts-links shunt middels CT-thorax angiografie, contrastechocardiografie/shuntmeting **(Niveau D)**
5. Gedurende tenminste de eerste drie maanden van de behandeling van longembolie is duiken gecontra-indiceerd **(Niveau D)**
6. Duiken na doorgemaakte longembolie kan toegestaan worden mits - klachtenvrij - ongestoorde inspanningstolerantie - ongestoorde longfunctie - geen structurele restschade aan long parenchym zichtbaar op HRCT-scan. De waarde van de perfusiescan is onduidelijk. **(Niveau D)**
7. Gezien geringe beschikbaarheid van wetenschappelijke gegevens is het sterk aanbevolen elk duiken gerelateerd incident in relatie tot (doorgemaakte) trombose te melden aan de NVALT-sectie ABO en/of de Nederlandse Vereniging voor Duikgeneeskunde **(Niveau D)**

Literatuur

1. Ljubkovic et al, venous and arterial bubbles at rest after no decompression air dives, Med sci Sports Exerc 2011;43: 990-995
2. Gerriets et al, arteriovenous bubbles following cold water sports dives: relation to right left shunting, Neurology 200; 55:1741-1743
3. Wilmhurst et al, relation between intraatrial shunts and decompression sickness in divers, Lancet 1989; 2: 1302-1305

4. Hsu et al, desbaric air embolism during diving: an unusual complication of Osler-Weber-Rendu disease, Br J sports Med 2004;38: 1-4
5. Madden et al, intrapulmonary shunt and SCUBA diving: another risk factor? Echocardiography 32; s3: s205-s210
6. Kaeron et al, antithrombotic therapy for VTE disease, CHEST guideline and expert panel report, Chest feb 2016; 149: 315-352
7. Cosmi et al, residual emboli on lung perfusion scan or MCT after a first episode of pulmonary embolism, int and emergency med, dec 2011; 6: 521-528
8. Alonzo-Martinez, residual pulmonary thromboemboli after acute pulmonary embolism, Eur J Int Med, 2012; 23: 379-383
9. Golpe et al, long term outcome of patients with persistent vascular obstruction on CTpa 6 months after acute pulmonary embolism, acta Radiologica 2012; 53: 728-731
10. Miniati, Survival and restoration of pulmonary perfusion and long-term follow-up of patients after acute pulmonary embolism, Medicine 2006; 85: 253-262
11. Richtlijn antistolling en duiken, Nederlandse vereniging voor duikgeneeskunde 2012
http://www.duikgeneeskunde.nl/live201205/download/richtlijnen/Duiken_met_Trombocytenaggregatieremmers_of_anticoagulantia_mrt2012.pdf
12. Richtlijn duiken na doorgemaakte trombose of bij trombofilie 2011
http://www.duikgeneeskunde.nl/live201205/download/richtlijnen/Duiken_na_trombose_of_met_trombofilie.pdf
13. Dromsky, Natural history of severe DCS after rapid ascent JAP 2000; 89, 791-98.

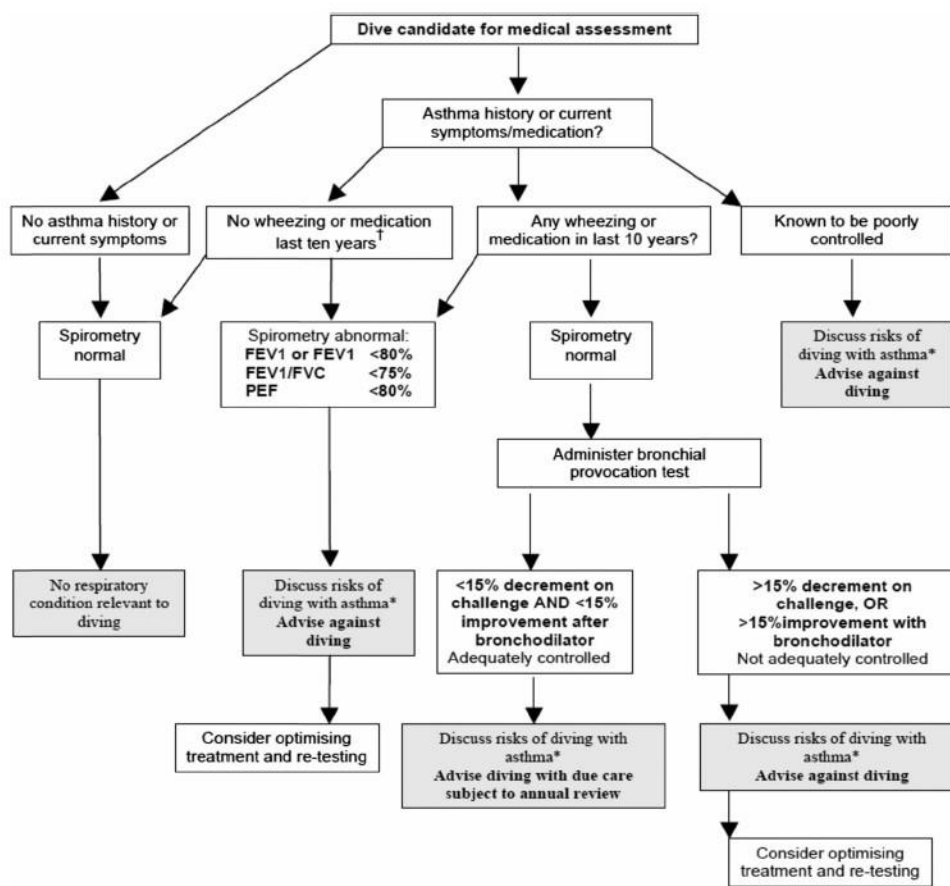
Astma

Van de duikers rapporteert 8.3- 10.4% een (voorgeschiedenis met-) astma.^{1,2,3} Patiënten met astma hebben een verhoogd risico op bronchospasmen bij de bronchiale hyperreactiviteit. Tijdens een duik kunnen koude en droge lucht, hyperventilatie, verhoogde gasdensiteit, inspanning en zout water aspiratie factoren zijn die leiden tot bronchoconstrictie. Gegeven de wet van Boyle zal gas uitzetten indien een duiker vanuit de diepte weer omhoogkomt naar de oppervlakte. De grootste relatieve volume-toename zal de laatste meters onder de oppervlakte plaatsvinden. Bronchospasmen en airtrapping bij astmapatiënten geven (gezien de volume-toename bij opstijgen tijdens de duik) een verhoogd risico op pulmonaal barotrauma. Dit kan zich uiten in subcutaan en mediastinaal emfyseem, (spannings-) pneumothorax en arteriële gasembolie als ernstige en levensbedreigende complicatie.⁴ In het verleden werd astma daarom per definitie als contra-indicatie gezien voor SCUBA duiken. Weiss et al beschrijven als voorbeeld twee (waarschijnlijk) astmatische patiënten die bij een ondiepe duik in een zwembad al een barotrauma doormaken met cerebrale gasembolie.⁵ Inmiddels zijn richtlijnen van verschillende internationale duikorganisaties aangepast en kan een geselecteerde groep astmapatiënten goedgekeurd worden voor de duiksport onder bepaalde voorwaarden.

In een studie van het effect van kou en diepte op longfunctie liet Tetzlaff 10 gezonde vrijwilligers duiken naar 50 meter met koude temperatuur en vergeleek dit met 10 vergelijkbare controleduikers in comfortabele temperatuur.⁶ Er was een daling te zien van FEV₁, FVC en MEF₇₅ 1 uur na de koude duik (p< 0.05). In een tweede experiment werd de longfunctie voor en na een duik vergeleken bij 16 gezonde duikers die werden gerandomiseerd voor koude duiken naar 10 en 50 meter diepte. Bij de diepe duik naar 50 meter werd 1 uur na de duik een duidelijke toename gezien van luchtwegweerstand (sRAW) (p< 0.05) en een afname van FEV₁ (p<0.01) en MEF₇₅ (p< 0.05). Zowel kou als diepte lijken de longfunctie te kunnen beïnvloeden bij gezonde duikers. Tetzlaff onderzocht tevens het effect van een duik naar 50 meter bij 9 asymptomatische atopische sportduikers versus 9 controle-duikers. Er was geen verschil in FEV₁, MEF₅₀ en TLCO tussen de groepen. Opvallend was de daling van luchtwegweerstand (sGAW) van 15% in de atopische groep versus geen verandering in de controlegroep (p<0.05). Hij concludeert dat atopische duikers met bronchiale hyperreactiviteit mogelijk meer effect laten zien op longfunctie na een duik dan niet-atopische duikers.⁷ Ivkovic liet 22 astmatische duikers en 15 gezonde controles een flow volume blazen voor en na een zwembadduik naar 5 meter gedurende 10 minuten. Astmatische duikers hadden voorafgaand aan de duik significant lagere FEV₁/FVC (< 0.01) evenals FEF₂₅₋₇₅. Tien minuten na

de zwembadduik waren er significante dalingen in FEV₁ (p < 0.01), FEV₁/FVC (P < 0.05) en FEF₂₅₋₇₅ (p < 0.001) in de astma groep, vergeleken met de controlegroep.⁸ Er lijkt dus een effect te zijn van koude gassen met hoge dichtheid op longfunctie, waarbij er bij patiënten met atopie en bronchiale hyperreactiviteit mogelijk een groter effect is dan bij gezonde controles. Recentelijk werd de piekflow (PEF) bij 356 duikers voor en direct na een duik in tropisch water vergeleken tussen de deelnemers met astma (n=19 gemeten) en de controlegroep. SCUBA duiken veroorzaakte een kleine daling van PEF in de gehele groep maar deze was significant groter in de astmapatiënten (onder β₂ agonisten) ten opzichte van de controle groep (mediaan 6.0% versus 4.3% daling; p=0.039).⁹ Er bestaat geen onderzoek dat deze longfunctieparameters relateert aan de incidentie van barotrauma bij duikers. Er zijn geen data beschikbaar betreffende effect van profylactisch gebruik van β₂ agonisten op veiligheid en (afname van) risico op barotrauma.

Bronchiale hyperreactiviteit is een van de kenmerken van astma, maar niet erg specifiek. Cirrillo et al¹⁰ vergeleken bronchiale hyperreactiviteit bij 10 gezonde atopische (niet-astmatische) duikers met 10 niet-atopische duikers na een duik naar 50 meter. De metacholine drempel (PD 20, mcg) was 20 minuten na de duik significant lager bij de atopische duikers terwijl deze niet veranderde bij de niet-atopische duikers en normaliseerde 24 uur na de duik. Badier et al¹¹ provoceerden 76 duikers met allergische rhinitis of een verleden met astma met carbachol. De helft van deze groep (47%) had een positieve provocatietest. Tetzlaff¹² provoceerde 28 militaire duikers en 31 duik-kandidaten (controlegroep) met histamine. Van de ervaren duikers had 43% een positieve directe provocatietest. In tegenstelling tot sensitievere directe provocatietesten, zijn de specifiekere indirecte provocatietesten meer geschikt om astma aan te tonen en om inspanningsastma vast te stellen. Dit is met name van belang bij de evaluatie voor SCUBA-duikers.¹³ Hoewel er geen prospectieve data zijn die laten zien dat positieve of negatieve indirecte provocatietesten een verhoogd- of verlaagd risico geven op barotrauma, stellen de verschillende duikorganisaties (BTS, SPUMS) een negatieve indirecte provocatietest als vereiste criterium voor goedkeuring.¹⁴ Er bestaan geen goede data welke provocatietest hierbij het beste gebruikt kan worden. Meestal wordt uitgegaan van een inspanningstest (BTS guideline) of keuze uit inspanning, eucapnische hyperventilatie, mannitol of hypertoon zout (SPUMS; zie onderstaand figuur), echter deze laatste testen worden niet geadviseerd door de Undersea and Hyperbaric Medical Society (UHMS) omdat deze onvoldoende gevalideerd zijn in de context van SCUBA-duiken.



Barotrauma bij astmatische duikers

Er bestaat geen (verplichte) rapportage van duikongevallen wereldwijd. Daarnaast is na duikongevallen niet altijd alle informatie beschikbaar met betrekking tot voorgeschiedenis en medicatie-gebruik van duikers. Derhalve is een schatting van risico op duikongevallen in het algemeen en onderzoek naar risico op barotrauma bij astmatische duikers erg lastig. Eerdere schattingen van duikongelukken variëren van 0.53-3.4 per 10.000 duiken.¹⁵ Bij militaire duikers werd een incidentie van arteriële gasembolie van 5 per 100.000 gevonden.¹⁶ De risico inschattingen voor astmapatiënten zijn retrospectief en onderhevig aan selectiebias vanwege vragenlijsten. Met 38000 vragenlijsten werden astmatische duikers gezocht in Engeland (1990), een selectie van 104 respondenten hadden samen 12864 duiken gemaakt. Er waren 22 personen met dagelijks klachten. Slechts één duiker had decompressieziekte (tweemaal).¹⁷

Om een schatting te maken van het relatieve risico op barotrauma onder astmatische duikers werden alle gevallen van decompression illness (DCI) retrospectief bekeken in de database van Divers Alert Network (DAN) van 1987-1990. In totaal werden 1213 DCI gevallen waaronder 196 gevallen van barotrauma geïdentificeerd. Bij n=16 (8.2%) van de barotrauma-gevallen werd een voorgeschiedenis van astma gevonden, waarbij 7 duikers daadwerkelijk astmatische klachten hadden ten tijde van het barotrauma ('current asthmatics'). Een controlegroep bestond uit een vragenlijst naar willekeurige 1000 DAN leden. Met 696 responders werd een odds ratio voor barotrauma bij 'current asthmatics' gevonden van 1.98 (0.51-2.59).¹⁸ Hoewel er een mogelijk verhoogd risico is kunnen geen harde conclusies worden getrokken uit deze studie, mede gezien de te kleine groepen en de selectiebias van de controlegroep. Corson¹⁹ rapporteert meer ongevallen bij astmatische duikers: 279 duikers doken 56.334 maal waarbij 11 'decompression illness' (DCI) gevallen optraden bij 8 duikers. De controlegroep bestond uit een niet

geselecteerde groep uit een andere studie. Hierbij werd een odds ratio van 4.16 gevonden voor astmatische duikers. Kritiek op deze studie is echter dat de term DCI bestaat uit decompressieziekte en barotrauma en dat niet specifiek werd gekeken naar barotrauma. Daarnaast is de vergelijking met de controlegroep uit een andere studie dubieus. Ten derde is de onderzochte groep (279 astmatische duikers) een selecte groep gegeven de 75.000 vragenlijsten die werden verstuurd. Uitgaande van 8% astmatische duikers in de populatie is dit een response-rate van 5%. Samenvattend lijkt de odds ratio uit deze studie niet erg betrouwbaar vastgesteld. In een uitgebreide review van de beschikbare literatuur 1980-2002 vonden Koehle et al dan ook onvoldoende epidemiologische evidence voor een verhoogd relatief risico op barotrauma bij astmatische duikers.²⁰ Ook hier is sprake van selectiebias omdat het mogelijk een groep patiënten met mild astma betreft die besluit te gaan duiken.

Er is geen literatuur beschikbaar over het profylactisch gebruik van β_2 agonisten voor de duik. Wel zijn er aanwijzingen voor een direct vasodilaterend effect van formoterol en salmeterol in een COPD-populatie. De echografisch geschatte mean PAP drukken daalden significant in het eerste uur na inhalatie van deze β_2 agonisten (mediaan -4.0 mmHg, $p=0.0067$ 60 minuten na salmeterol). Dat dit bij duikers kan leiden tot meer shunting van gasbellen over het pulmonale vaatbed en daarmee een hoger risico geeft op decompressieziekte is nooit onderzocht.

Aanbevelingen

1. Een patiënt met astma en duikwens waarbij goedkeuring wordt overwogen, kan alleen worden goedgekeurd door een duikerarts met ervaring op het gebied van astma, waarbij goede voorlichting over eventuele risico's en informed consent de basis zijn van duikadvies en keuring **(Niveau D)**
2. Astma vormt een relatieve contra-indicatie voor de duiksport waarbij de omvang van de risico's niet geheel zeker is. In specifieke gevallen (zie andere aanbevelingen) kan goedkeuring overwogen worden na uitleg van de risico's en informed consent. **(Niveau D)**
3. Voor duiksport dient astma gecontroleerd te zijn: geen symptomen onder therapie. Klachten of bronchospasmen door kou-, inspanning- of emotie zijn een absolute contra-indicatie voor de duiksport **(Niveau D)**
4. Het wordt aanbevolen om alle duikers een flow-volume te laten blazen. Een $FEV_1 < 80\%$ of $FEV_1/FVC < 70\%$ (BTS guideline) zijn reden tot (tenminste tijdelijke) afkeuring. Bij jonge mensen kan ook besloten worden de Z-score $< -1,64$ te gebruiken voor obstructie, echter dit is niet gebruikelijk in internationale richtlijnen **(Niveau D)**
5. Het wordt aanbevolen om alle duikers met astma te testen met een indirecte provocatietest zoals fietstest of steptest. De waarde van de inspanningstest versus eucapnische hyperventilatie, mannitol of hypertoon zout is niet duidelijk. Positieve indirecte provocatietest onder behandeling is reden tot afkeuren. Overweeg opnieuw testen na behandeling **(Niveau D)**
6. Bij $FEV_1/FVC > 70\%$ en negatieve provocatietest maar verlaagde MEF_{50} , is het te overwegen aanvullend onderzoek te doen naar airtrapping middels HRCT met expiratiecoupes of bodybox (verhoogde sRAW, $> 300\text{ml}$ airtrapping) **(Niveau D)**
7. Het wordt aanbevolen om alle duikers met astma regelmatig piekflow (2dd) te laten blazen en af te zien van duiken bij noodzaak tot rescue-medicatie < 48 uur voor de duik, verlaagde piekflow ($> 10\%$ afname) of toename van variabiliteit ($> 20\%$ variatie) **(Niveau D)**

8. Er is geen literatuur beschikbaar over het profylactisch gebruik van β_2 agonisten voor de duik. De sectie is van mening dat, mits klachtenvrij en normale longfunctie, gebruik van (kort- en langwerkende) β_2 agonisten geen contra-indicatie is voor duiksport. **(Niveau D)**

Literatuur

1. Taylor et al, Experienced recreational scuba divers in Australia continue to dive despite medical contraindications, *Wilderness Environ Med* 2002; 13(3): 187-93
2. Bove et al, observations on asthma in the recreational diving population, *Undersea Biomed Res* 1992; 19S: 18
3. Tetzlaff et al, demographics and respiratory illness prevalence of sport scuba divers, *Int J Sports Med* 2005; 26(7): 607-10
4. Tetzlaff et al, A review of asthma and scuba diving, *J Asthma* 2002; 39(7): 557-566
5. Weiss et al, Cerebral air embolism in asthmatic scuba divers in a swimming pool, *Chest* (1995); 107(6): 1653-4
6. Tetzlaff et al, Effects of ambient cold and depth on lung function in humans after a single scuba dive, *Eur J Appl Physiol* 2001 Jul 85 (1-2) 125-9
7. Tetzlaff et al, Respiratory effects of a single Dive to 50m in sport divers with asymptomatic respiratory atopy, *Int J Sports Med* 2001; 22: 85-89
8. Ivkovic et al, Effect of a single pool dive on pulmonary function in asthmatic and non-asthmatic divers, *Diving Hyperb Med* 2012; 42: 72-7
9. Lawrence, the effect of scuba diving on airflow obstruction in divers with asthma, *Diving Hyp Med* 2016; 46(1):11-14
10. Cirillo et al, airway reactivity and diving in healthy and atopic subjects, *med sci sports exerc* 2003 sept; 35(9): 1493-8
11. Badier et al, value of bronchial challenge in scuba diving candidates, *J Asthma* 200; 37(8): 661-5
12. Tetzlaff et al, Atopy, airway reactivity and compressed air diving in males, *Respiration* 1998 65; 270-274
13. Cockcroft et al, direct and indirect challenges in the clinical assessment of asthma, *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 103(5): 363-9
14. Coop et al, Scuba Diving and Asthma: clinical recommendations and Safety, *Clinic Rev Allerg Immunol* 2016;50:18-22
15. Strauss et al, Diving medicine: contemporary topics and their controversies, *Am J Emerg med* 2001; 19(3): 232-8
16. Leitch et al, Recurrent pulmonary barotrauma, *Aviat space Environ Med*, 1986; 57(11): 1039-1043
17. Farrell, Diving practices of scuba divers with asthma, *BMJ* 1990; 300: 166
18. Corson et al, Risk assessment of asthma for decompression illness, *Undersea biom Res* 1991;18:16-17
19. Corson et al, A survey of diving asthmatics, *Undersea Biom Res* 1992; 19S: 18-9
20. Koehle et al, Asthma and recreational scuba diving: a systematic review, *Sports Med*, 2003; 33: 109-16

COPD

Ten aanzien van COPD en duiken is er slechts zeer beperkt literatuur te vinden, met name een aantal case reports.¹ De algemene huidige standaard is dat COPD een harde contra-indicatie is om te gaan duiken. COPD wordt gekenmerkt door een obstructieve ventilatie welke niet volledig reversibel is. De prevalentie van COPD is nog steeds stijgende. Omdat patiënten COPD veelal op oudere leeftijd ontwikkelen (> 45jaar) was dit voor de duikgeneeskunde in het verleden minder interessant. Immers vroeger was duiken meer een sportieve bezigheid voor de jongvolwassene, echter gezien de forse stijging van het aantal duikers is ook het aantal oudere duikers toegenomen. Hoewel er geen (prospectief) onderzoek is verricht naar COPD als contra-indicatie voor het duiken, is het pathofysiologische mechanisme voldoende begrepen om zuiver op basis van redenering tot logische conclusies te komen. Hoewel 'the absence of evidence no evidence of absence' veelal het credo is, gaat dit voor COPD niet op.² COPD kan op de beeldvorming onderscheiden worden in een aantal elementen; chronische bronchitis (verdikte bronchi/bronchioli), air trapping en de formatie van emfyseem/ bulla en blebs. Deze elementen staan in elkaars verlengde en zijn de belangrijkste redenen dat duiken gecontra-indiceerd is. Bij submersie ontstaan drukverschillen ten gevolge van de waterkolom boven het individu. Deze drukverschillen zijn in de eerste meters het grootst. Air trapping is zoals term al verklaard; vastzittende lucht. Bij ontstane air trapping op 10 meter diepte zal deze aan de oppervlakte 2x het

volume gaan bevatten en derhalve een sterk verhoogd risico geven op barotrauma.³ Het zelfde principe gaat op voor emfyseem, bullae en blebs. Moet men dan iedere COPD-patiënt afkeuren voor duiken? Om hier antwoord op te geven dienen we de vraag anders te formuleren: is er bij patiënten met mild COPD sprake van air trapping en derhalve risico op barotrauma bij duiken. Het antwoord is; ja. Studies waarbij er gebruikt werd gemaakt van zowel low dose CT-scans als high dose high resolution CT-scans tonen air trapping aan bij al zeer milde vormen van COPD en verlies van kleine luchtwegen.⁴⁻⁶ We kunnen niet anders concluderen dat ook patiënten met een milde obstructieve ventilatie ten gevolge van COPD risico lopen op barotrauma en derhalve afgekeurd dienen te worden van de duiksport. Overigens tonen deze zelfde CT-onderzoeken aan dat er luchtwegveranderingen zijn bij forse rokers zonder COPD⁶ wat bevestigt dat CT-onderzoek bij een fors rokende duiker gewenst is alvorens de duiker goed te keuren. Er persisteert dan één vraag; dient men bij longfunctie een FEV₁/FVC ratio < LLN of 0,7 aan te houden? Al bestaat er in de huidige Nederlandse richtlijnen steeds meer de voorkeur om de LLN aan te houden, is de sectie voorstander voor het gebruik van de fixed ratio als het gaat om duikkeuringen bij oudere mensen met COPD. De redenen hiervan zijn dat deze fixed ratio internationaal nog altijd aangehouden wordt en dat daarnaast de sensitiviteit hoger is dan die van de LLN.⁷ Ook CT-onderzoek toont aan dat patiënten met een normale LLN maar een fixed ratio < 0.7 reeds luchtwegschade vertonen⁸ en derhalve theoretisch at risk zijn voor barotrauma. Bij de jongere groep met astma is juist de Z-score te overwegen.

Aanbevelingen

1. COPD is op theoretische gronden een absolute contra-indicatie voor duiken, onafhankelijk van de ernst, gezien het risico op airtrapping/barotrauma **(Niveau D)**
2. Het gebruik van de FEV₁/FVC fixed ratio (<0.7) geniet de voorkeur boven FEV₁/FVC < LLN bij de oudere groep duikers met COPD **(Niveau D)**
3. Aanwezigheid van emfyseem, bullae of blebs op HRCT is een absolute contra-indicatie voor de duiksport **(Niveau D)**
4. Bij aanzienlijk roken en verdenking op schade kan duiken worden ontraden. Ook kan een HRCT worden overwogen bij duikkeuring **(Niveau D)**

Literatuur

1. Mellem H, Emhjellen S, Horgen O. Pulmonary barotrauma and arterial gas embolism caused by an emphysematous bulla in a SCUBA diver. *Aviat Space Environ Med* 1990;61(6):559–62.
2. Smith GCS, Pell JP. Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2003;327(7429):1459–61.
3. Margulies A. *A Short Course in Diving Medicine*. *Diving medicine* 2015;131:989–701.
4. Kim EY, Seo JB, Lee HJ, et al. Detailed analysis of the density change on chest CT of COPD using non-rigid registration of inspiration/expiration CT scans. *Eur Radiol* 2014;25(2):541–9.
5. Schroeder JD, McKenzie AS, Zach JA, et al. Relationships Between Airflow Obstruction and Quantitative CT Measurements of Emphysema, Air Trapping, and Airways in Subjects With and Without Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Roentgenology* 2013;201(3):W460–70.
6. McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2011;365(17):1567–75.
7. Mohamed Hoesein FAA, Zanen P, Sachs APE, Verheij TJM, Lammers J-WJ, Broekhuizen BDL. Spirometric thresholds for diagnosing COPD: 0.70 or LLN, pre- or post-dilator values? *COPD* 2012;9(4):338–43.
8. Hoesein FAAM, de Jong PA, Lammers J-WJ, et al. Computed Tomography Structural Lung Changes in Discordant Airflow Limitation. *PLoS ONE* 2013;8(6):e65177–5.

OSA CSA OHS

Over OSA CSA en OHS en duiken is relatief weinig bekend. Meer is beschreven over de effecten van een hyperbare zuurstof therapie (te beschouwen als een droge duik) en OSA/OHS¹. OHS lijkt een verhoogd risico te geven op acute zuurstof intoxicatie²

OSA komt in de westerse populatie in ongeveer 4% van de populatie voor; echter bij obesitas kan deze prevalentie oplopen: bij BMI > 29 > 10%³ en bij BMI > 40 ziet men prevalenties van > 80 % bij mannen en >20% bij vrouwen⁴. Er lijkt een verband met abdominale obesitas⁵. Bij OSA wordt tot 38% een overlap beschreven met OHS⁶. Dit gaat per definitie gepaard met een hypercapnie overdag, terwijl bij solitair OSA, er sprake kan zijn van een nachtelijke hypercapnie⁵. Onder invloed van een hypercapnie (bij OHA) kan de cerebrale perfusie stijgen en daarmee de kritische grens van de partiële Ambïente O₂ druk (P_{Amb} O₂) mn een hogere kans op het krijgen van acute O₂ intoxicatie^{3,6}. Opgemerkt moet worden dat in de hogedruk tank bij 2,4 Bar de partiële Ambïente O₂ druk (P_{Amb}O₂) in blokken van 20 minuten FiO₂ 100%, kan oplopen tot 2,2 Bar. Bij sportduikers wordt een veilige bovenwaarde geadviseerd van 1,4 Bar terwijl bij mariniers 1,6 Bar wordt aangehouden.

Aanbevelingen

1. Obesitas (BMI > 30) leidt tot verhoogde kans op OSAS/OHS. Bij OHS kan hypercapnie overdag leiden tot acute O₂ intoxicatie bij lagere Ambïente partiële PO₂. **(Niveau C)**

Literatuur

1. Heyboer III M,* Sharma D, Santiago W, McCulloch N. Hyperbaric Oxygen Therapy: Side Effects Defined and Quantified. *Advances in wound care*, vol.6, 6: 210-224.
2. Sudden death after oxygen toxicity seizure during hyperbaric oxygen treatment: Case report.
3. Lalieu RC, Bol Raap RD, Dubois EFL, van Hulst RA. *Diving Hyperb Med*. 2020 Jun 30;50(2):185-188. doi: 10.28920/dhm50.2.185-188.
4. Athanassa Z, Nocker RET, Schweitzer DH, Dubois EFL. Differences in OSAH outcomes in asymptomatic morbidly obese in men and women. *Am J Resp Crit Care Med* 2007;175:54.
5. Pillar G1, Shehadeh N. Abdominal fat and sleep apnea: the chicken or the egg? *Diabetes Care*. 2008 Feb;31 Suppl 2:S303-9. doi: 10.2337/dc08-s272.
6. Raveendran R1, Wong J, Singh M, Wong DT, Chung F. Obesity hypoventilation syndrome, sleep apnea, overlap syndrome: perioperative management to prevent complications. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2017 Feb;30(1):146-155.
7. Kawata N1, Tatsumi K, Terada J, Tada Y, Tanabe N, Takiguchi Y, Kuriyama T. Daytime hypercapnia in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 2007 Dec;132(6):1832-8.
8. Kawata R, Matsumoto M, Haranishi Y, Ishida K, Nakakimura K, Sakabe T. Changes in cerebral blood flow velocity elicited by surgical stimulation are dependent on the PaCO₂ level. *Can J Anaesth*. 2001 Nov;48(10):1029-33..

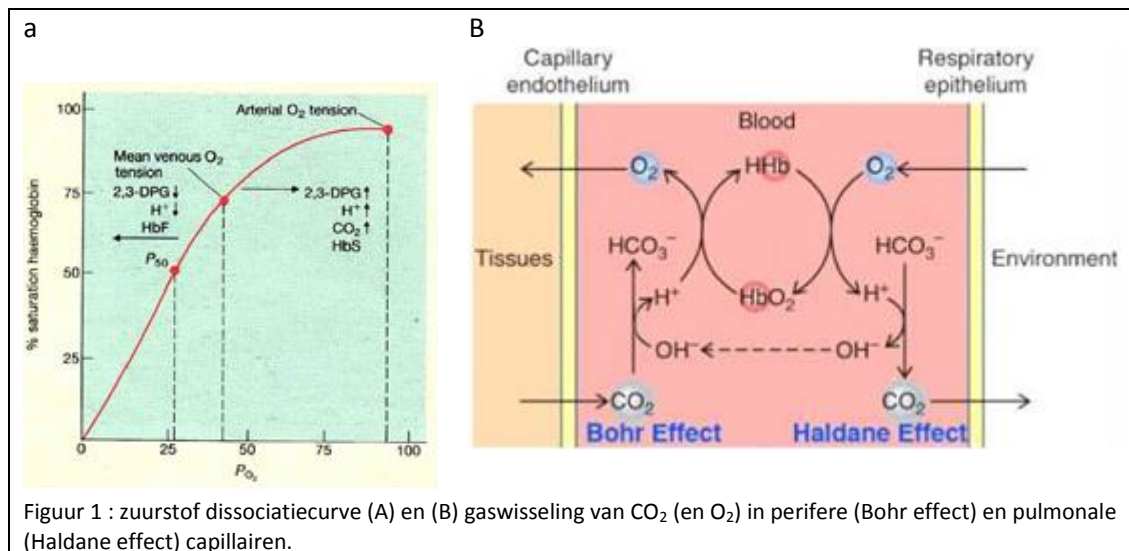
9b. Vliegen en bergsport

Inleiding

De samenstelling van de lucht die we ademen is constant (ca. 1% zuurstof, 78% stikstof en 1% restgassen zoals argon neon en koolzuur). Ook op hoogte is deze verhouding gelijk. Het is de lagere barometerdruk, leidend tot lagere partiële zuurstofdruk die verantwoordelijk is voor hypoxemie op hoogte. (Wet van Dalton) De partiële ambiënte zuurstofdruk ($P_{amb}O_2$) daalt hoe hoger men komt. Commerciële luchtvaartmaatschappijen vliegen op een hoogte van maximaal 12 kilometer. Het passagiersruim wordt op druk gebracht om passagiers niet bloot te stellen aan deze extreme hypobare omstandigheden. In de hedendaagse (commerciële) vliegtuigen wordt de cabine druk ten minste gehouden op een equivalente druk als heerst op ongeveer 8000 voet, wat overeenkomt met 2438 meter (ca 750 mBar). Meest moderne vliegtuigen kunnen de cabine druk houden op ca 1800 mtr (ca 800 mBar) Op 2400 meter is de $P_{amb}O_2 = 14.3 \text{ kPa}$. Uitgaand van het absolute aantal aanwezige O_2 moleculen komt dit overeen met een O_2 -percentage (F_iO_2) van ca. 15,7% op zeeniveau), terwijl deze op zeeniveau 20,9 % bedraagt. Studies hebben ook aangetoond dat normo- en hypobare hypoxie dezelfde effecten hebben op de arteriële oxygenatie en in die context is een commerciële vlucht vergelijkbaar met een dagtrip naar of op hoogte.

Bij gezonde passagiers zal dit een verlaging van de arteriële PaO_2 tot gevolg hebben, tot een waarde tussen de 7.0 en 8.5 kPa . Dit zorgt normaal gesproken niet voor problemen omdat er voldoende fysiologische reservecapaciteit is om deze verandering op te vangen. Hierbij optredende dyspnoe is normaal, zolang deze in rust maar snel verdwijnt. De relatieve toename in ademminuutvolume [\dot{V}_E] is noodzaak; vermijden van ademdeprimerende stoffen obligeert: alcohol en sommige medicatie. Want ondanks toename \dot{V}_E blijkt het niet mogelijk op hoogte een normale PaO_2 te houden. Wel zal het lichaam op den duur adapteren.

De eerste fysiologische compensatie voor de acute daling van de arteriële PaO_2 is alveolaire hyperventilatie (hypoxische stimulatie van de glomus caroticum). Dit treedt al op in rust. In de acute fase zal deze hyperventilatie resulteren in een dalende arteriële $PaCO_2$ en alkalose. Deze respons leidt tot linksverschuiving van de O_2 -dissociatie curve en beïnvloedt daarmee de O_2 en CO_2 uitwisseling. (Figuur 1 A en B) Echter bij patiënten met longlijden, waarbij de ventilatie niet of onvoldoende kan toenemen, is dit compensatiemechanisme beperkt en kan dit logischerwijs wel tot problemen leiden.



Een tweede fysiologische aanpassing op hoogte is een toegenomen sympathische activiteit en een gelijktijdig afgenomen parasympathische activiteit. Dit leidt tot een stijging van de cardiac door toename van de hartfrequentie terwijl door vasodilatatie de systemische vaatweerstand daalt zodat de systemische bloeddruk op hoogte (tot ca. 4600m) nauwelijks verandert. Door toegenomen cardiac output vermindert de weefsel de-oxygenatie, welke anders zou optreden door hypoxemie. Vanzelfsprekend kunnen problemen ontstaan bij patiënten (vooral cardiale patiënten) die niet in staat zijn hun cardiac output voldoende te vergroten^{1,2,3}.

Een derde fysiologische effect van hoogte is hypoxische pulmonale vasoconstrictie. De verlaagde alveolaire O₂ druk (P_AO₂) ten gevolge van een verlaagde P_{amb}O₂ op hoogte geeft constrictie van de pulmonale vaten waardoor de weerstand in het pulmonale vaatbed stijgt. Hierdoor stijgt de bloeddruk in de a. pulmonalis (P.A.P). Hoewel de hartslag in gezonde passagiers tijdens een commerciële vlucht niet significant stijgt, zal de druk in de a. pulmonalis gemiddeld 10% toenemen wat vooral problemen zou kunnen geven bij patiënten met een pre-existerende verhoogde P.A.P.

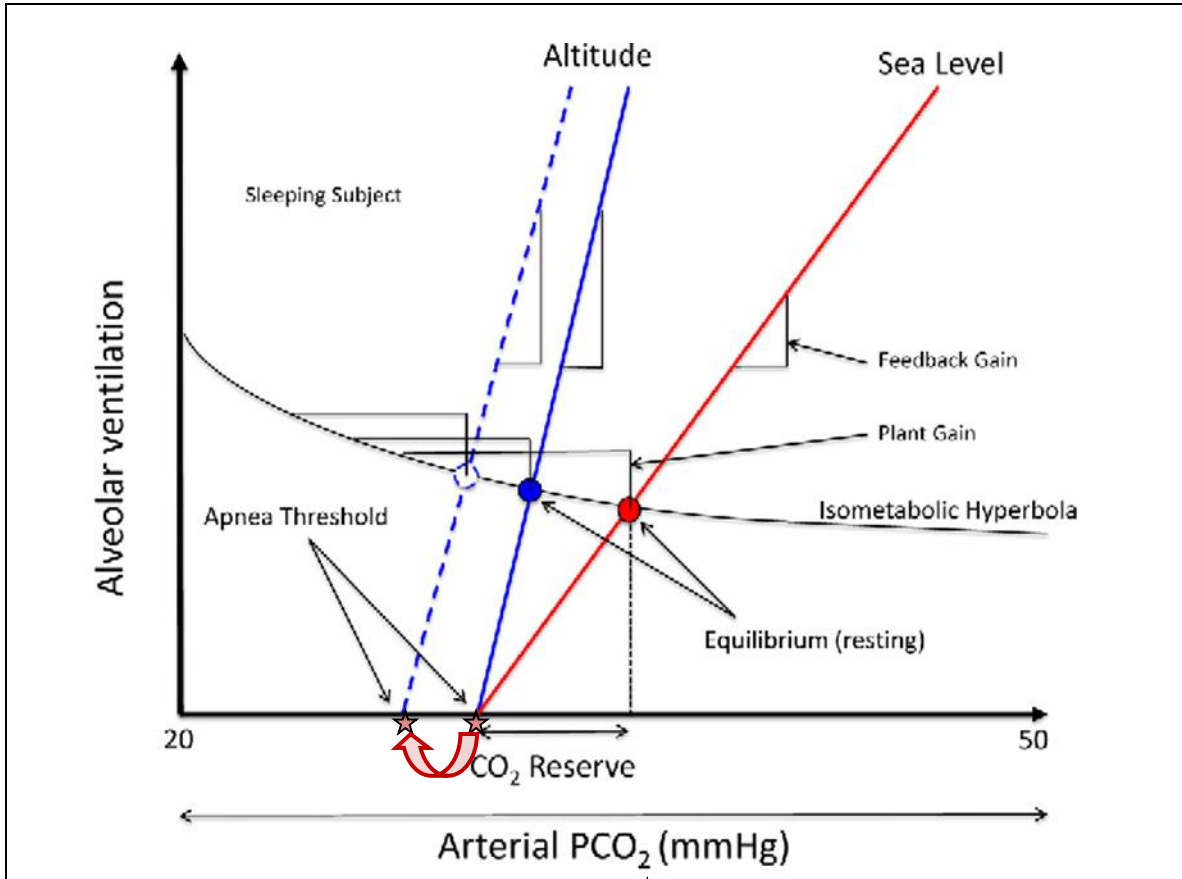
Secundair aan het eerste fysiologische adaptatie mechanisme zien we respiratoire alkalose (door uitwas van CO₂) wat remming geeft van het ademhalingscentrum. Het lage zuurstof gehalte is een veel minder sterke 'ademprikkel'. Hierbij treedt (vnl. > 2500 m boven zeeniveau) ook een verplaatsing op van het setpoint voor PaCO₂ (V̇E/PaCO₂ curve) (figuur 2)

Het setpoint zal het apnoepunt van in het ademhalingscentrum dichterbij 'naderen' waarmee al bij kleinere schommelingen in de PaCO₂ gedeeltelijk het 'periodic breathing' op hoogte wordt verklaard^{5,6} (met apnoe's tot 15 seconden). Dit kan na adaptatie aan hoogte afnemen, verdwijnt echter pas bij afdalen en lijkt sterk op Cheynes Stokes adempatroon.

Andere chemo- en niet-chemoreceptor factoren kunnen ook optreden:

- slaap architectuur verstoring: er treedt een afname op van fase 3 slaap en REM slaap, al met al leidend tot een niet verfrissende slaap, frequent ontwaken.
- tachycardie (eerder genoemd) treedt op met aanvankelijk een verminderd slagvolume.
- redistributie: verminderde doorstroming van minder essentiële lichaamsfuncties: o.m. tractus digestivus met minder effectieve digestie.
- toegenomen mictie door veranderde elektrolyt en chemie balans: het osmotische centrum herkent "concentratieverandering" van het bloed, wordt "gereset" leidend tot hogere

bloedconcentratie, met hematocriet toename. Dit werkt op zich weer anti-oedemateus en heeft een hogere O₂ capaciteit van het bloed tot gevolg. Indien deze mictie niet optreedt cave dehydratie c.q. non adaptatie.



Figuur 2: Response van de ventilatie op $\Delta p_a\text{CO}_2$ (apneu drempel $\star \dot{V}_{E0}$).

Bij opstijgen van zeeniveau naar hoogte neemt de 'chemoreflex helling' toe (effen blauwe lijn), maar dit leidt niet zondermeer tot het verschuiven van het apneu drempel \curvearrowright (Apnea Treshold (\dot{V}_{E0}) het punt waar deze effen blauwe lijn de X-as snijdt). De hellingshoek neemt dus toe ten opzichte van zeeniveau (effen rode lijn). Bij stijgen naar hoogte verschuift het evenwicht dat volgens de Isometabole Hyperbool loopt naar een toegenomen alveolaire ventilatie (VA) bij een lagere PaCO₂, daarmee neemt de (wiskundig) zogenaamde 'plant gain' af. De 'plant gain' geeft de verandering van de arteriële bloedgaswaarden bij verandering in ventilatie weer. Deze chronische door de grote hoogte geïnduceerde hyperventilatie en de daaropvolgende verlagingen van de 'plant gain' geeft aan dat bij een grotere tijdelijke toename in VA er dus een lagere PaCO₂ nodig is, om de apneu drempel te bereiken dan onder normocapnische condities op zeeniveau. Daarmee leidt deze vermindering van de 'plant gain' tot stabiliseren van de ventilatie. Zou de \dot{V}_{E0} ook worden verlaagd met acclimatisatie op hoogte (gestippelde blauwe lijn), dan neemt de ventilatie toe en neemt PaCO₂ af en wordt de plant gain verder verlaagd.

Voor een gegeven PaCO₂ zouden wijzigingen in de helling van de \dot{V}_E - PaCO₂-relatie onder eupneu (gelijkblijvende \dot{V}_E) de CO₂-reserve wijzigen. De CO₂ reserve geeft weer: de hoeveelheid verlaging in PaCO₂ nodig om apneu te veroorzaken). Verandering van de helling van de ventilatiereactie op CO₂ boven eupneu zou de gevoeligheid voor voorbijgaande ventilatoire overschrijdingen veranderen.^{7,8,9,10}

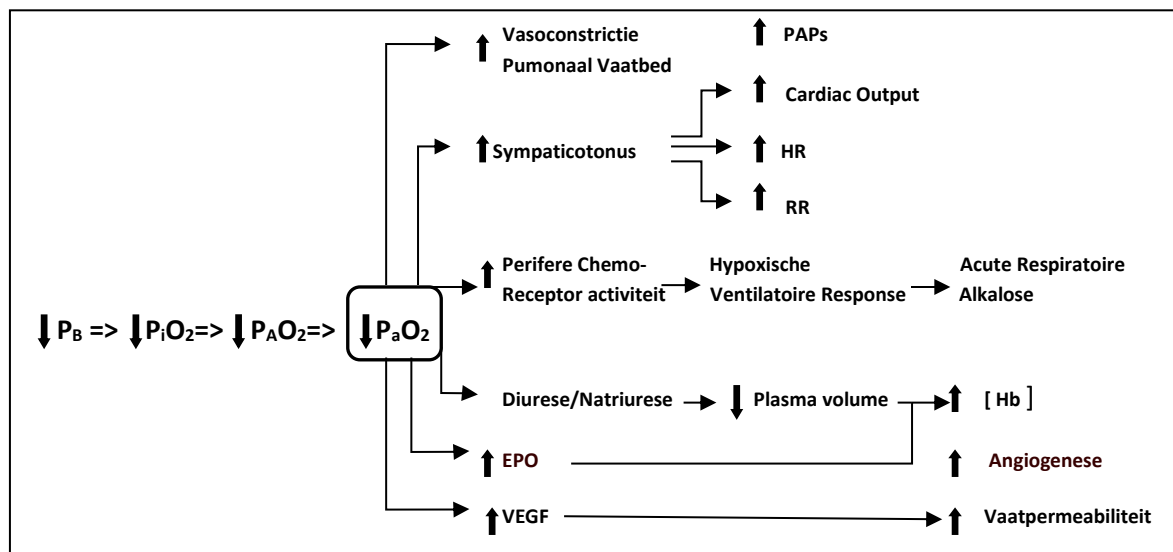
Hoewel het lijkt dat op hoogte de chronische hyperventilatie geïnduceerde hypocapnia 'beschermend' zou kunnen zijn tegen apneu en ademhalingsinstabiliteit via reducties in plant gain, zijn overige factoren zoals: de andere chemoreceptor (bijv. de (wiskundig) z.g. 'controller gain'= \dot{V}_E response op PaCO₂) en niet-chemoreceptor factoren (bijv. verhoogde pulmonale druk, gedragsfactoren, wakker-naar-slaap overgangen, voortbewegingsfeedback / voorwaartse stimuli, enz.) zijn hierop ook van invloed en kunnen een mogelijk een negatieve uitkomst opleveren.

De belangrijkste fysiologische beperkingen die bij patiënten met longziekten tijdens een vlucht en op hoogte kunnen optreden zijn weergegeven in tabel 1 en de diverse ziektebeelden worden navolgend afzonderlijk besproken.

Tabel 1. Fysiologische beperkingen op hoogte bij patiënten met longziekten

Ziekte	Fysiologische consequentie van hoogte	
	proces	Beperking
COPD	Hypoxische ventilatoire respons	<ul style="list-style-type: none"> - Onmogelijkheid om ventilatie voldoende te vergroten - Toegenomen ademarbeid - Ventilatie/perfusie ongelijkheid
	Gasexpansie	<ul style="list-style-type: none"> - Risico op barotrauma bij snel stijgen bij aanwezigheid van bullae, blebs, br. cysten
Interstitiële longziekte	Hypoxische ventilatoire respons	<ul style="list-style-type: none"> - Onmogelijkheid om ventilatie voldoende te vergroten - Toegenomen ademarbeid - Beperkte gasdiffusie over de bloed-gas barrière - Onmogelijkheid om \dot{V}_D/\dot{V}_T te verkleinen
Pneumothorax	Gasexpansie	<ul style="list-style-type: none"> - Risico op barotrauma
	Hypoxische ventilatoire respons	<ul style="list-style-type: none"> - Onmogelijkheid om ventilatie voldoende te vergroten - Ventilatie/perfusie ongelijkheid
Pulmonale hypertensie	Hypoxische pulmonale vasoconstrictie	<ul style="list-style-type: none"> - Toegenomen vraag van rechter ventrikel door toegenomen weerstand in het pulmonale vaatbed
	Hypoxische ventilatoire respons	<ul style="list-style-type: none"> - Inefficiënte ventilatoire (toegenomen \dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}) - Toegenomen ademarbeid

In figuur 3. zijn enkele cardiovasculaire mechanismen, welke naast de - in de vorige paragraaf genoemde - sympatische/parasympatische “reflex” door drukverlaging optreden, samengevat:



Figuur 3: Fysiologische adaptatie aan lage barometerdruk. Afkortingen: EPO: erythropoietine, HR: heart rate, PAPs: systolische pulmonale arteriële bloeddruk, P_B: barometerdruk, P_AO₂: partiële alveolaire gasdruk voor O₂, P_iO₂: partiële inspiratie gasdruk van O₂, P_aO₂: arteriële O₂ druk, RR: arteriële bloeddruk, VEGF: vascular endothelial growth factor.

Bergsport is 'verdergaand dan vliegen'. Daar waar een vliegreis afhankelijk van het type vliegtuig vergelijkbaar is met verblijf op hoogte tussen 1800 en 2400 m a.s.l., stijgt bergsport 'hierboven uit' en daarmee komen (patho-) fysiologische aspecten 'in beeld', welke bij vliegen niet of nauwelijks een rol spelen.

Internationaal wordt de volgende hoogte classificatie gehanteerd ⁴:

High Altitude: 1500 - 3500 m (5000 - 11500 ft)

Very High Altitude: 3500 - 5500 m (11500 - 18000 ft)

Extreme Altitude: > 5500 m (>18000 ft): NB barometerdruk vanaf hier \leq 50% van zeeniveau!!

Zonder volledig op het beeld in te gaan volgt enige toelichting over

- fysiologische adaptatie aan
- diagnostische mogelijkheden en
- therapeutische mogelijkheden bij hoogte/berg ziekte (acute/chronic mountain sickness: AMS/CMS). AMS/CMS treden vanaf 3000 m a.s.l. frequenter op.

Zowel beperkte adaptatiemogelijkheden als AMS/CMS kunnen vele directe consequenties hebben bij patiënten met een longziekte.

In 2004 is een consensus statement gepubliceerd ¹¹ (Ad Hoc Committee on Chronic and Subacute High Altitude Diseases). Hierin is o.m. de nomenclatuur geüniformeerd en zijn ziekte entiteiten, gerelateerd aan verblijf op hoogte, gedefinieerd.

Acute en chronische bergziekte (AMS en CMS)

AMS en CMS zijn de meest voorkomende problemen op hoogte (vaak > 3000 m a.s.l.). Het treedt op bij 22-53% van de reizigers naar hoogten tussen 1850 - 4240 m. a.s.l. Er bestaan aanwijzingen dat AMS en mogelijk ook CMS gerelateerd zijn aan een lage hypoxische chemoresponsie en lage oxygenatie gedurende de slaap, beide een versterkt van een - op zich - fysiologisch mechanisme⁶.

AMS wordt gekenmerkt door één van de volgende symptomen 6-12 uur na recente stijging in hoogte samengevat in tabel 2.

Op de International Hypoxia Symposium 1991, Lake Louise in Canada, zijn richtlijnen opgesteld voor het vaststellen van verschillende vormen van hoogteziekte. Om de ernst van acute hoogteziekte vast te stellen is de Lake Louise AMS vragenlijst opgesteld: Lake Louise Score¹¹ Tabel 3.

AMS treedt niet bij een ieder op. Kans op het krijgen van AMS is wel aan bepaalde factoren gekoppeld hetgeen in de onderstaande Tabel 4 is weergegeven.

Tabel 2: symptomen en stadiering Acute Berg Ziekte (AMS)

Acute bergziekte / AMS (symptomen)	
<p>Gastro intestinaal:</p> <ul style="list-style-type: none"> . annorhexia . nausea . vomitus 	<p>CZS: *</p> <ul style="list-style-type: none"> . fatigue en zwakte, . duizeligheid/ licht in het hoofd . slaapstoornissen**
	<p>* NB CZS symptomen kunnen een <i>voorbode</i> zijn van HACE ** NB slaapstoornissen: niet kunnen slapen/ in slaap kunnen komen, zeer frequent wakker worden: dit is meer dan verstoring van de slaap architectuur [fysiologisch].</p>
End stage AMS	
<p>Pulmonaal: high altitude pulmonary edema [HAPE] ≥2 van de volgende symptomen:</p> <ul style="list-style-type: none"> . dyspnoe de repos . hoest, meestal improductief . afname inspanningstolerantie . thoracaal beklemmend/druk gevoel [chest tightness] <p>bij lichamelijk onderzoek ≥2 van de verschijnselen</p> <ul style="list-style-type: none"> . crepitaties . expiratoire wheeze . centrale cyanose . tachypnoe en tachycardie 	<p>CZS: high altitude cerebral edema [HACE]</p> <ul style="list-style-type: none"> . hoofdpijn . mentale status verandering . ataxie . somnolentie . coma . cave kan - indien onbehandeld - binnen 24 uur lethaal zijn

Tabel 3: Lake Louise Score

Lake Louise AMS Scorekaart			Totaal
Hoofdpijn	<ul style="list-style-type: none"> • Geen • Mild • Matig • Ernstig / invaliderend 	0 1 2 3	
Maag/darmen	<ul style="list-style-type: none"> • Goede eetlust • Slechte eetlust, misselijk • Matig misselijk of braken • Ernstig / invaliderend 	0 1 2 3	
Vermoeidheid/zwakte	<ul style="list-style-type: none"> • Niet moe of zwak • Milde moeheid/zwakte • Matig • Ernstig / invaliderend 	0 1 2 3	
Duizeligheid/licht in hoofd	<ul style="list-style-type: none"> • Niet • Mild • Matig • Ernstig / invaliderend 	0 1 2 3	
Moeite met slapen	<ul style="list-style-type: none"> • Zo goed als altijd • Niet zo goed als altijd • Vaak wakker, slechte nacht • Kon geheel niet slapen 	0 1 2 3	

Tabel 4. Risico_categorieën voor AMS

categorie	omschrijving
Laag	. Geen voorgeschiedenis v AMS èn . Maximale stijging ≤ 2800m a.s.l. 1 ^e dag . Acclimatisatie ≥ 2 dagen tot 2500-3000 m a.s.l. met vervolgens voldoende slaap . Stijging ≤ 500m per dag voor slaap locatie bij hoogte ≥ 3000m a.s.l. mèt . Extra dag acclimatiseren bij elke 1000 m stijging
Gemiddeld	Voorgeschiedenis v AMS òf Maximale stijging ≥ 2800m a.s.l. 1 ^e dag Stijging ≥ 500m per dag voor slaap locatie bij hoogte ≥ 3000m a.s.l. mèt Extra dag acclimatiseren bij elke 1000 m stijging
Hoog	Voorgeschiedenis v AMS èn Maximale stijging ≥ 2800m a.s.l. 1 ^e dag Ieder met een voorgeschiedenis van HAPE of HACE Ieder die stijgt >3500 m a.s.l. in 1 dag Ieder die > 500m per dag stijgt voor slaapplekatie zónder Extra dag acclimatiseren bij elke 1000 m stijging Zeer snelle opstijgingen [bv Kilimanjaro < 7 dagen]
AMS, Acute mountain sickness; HACE, High altitude cerebral edema; HAPE, High altitude pulmonary edema Hoogten in de tabel refereren naar de hoogte waarop wordt geslapen. Stijgingen worden aangenomen als te beginnen vanaf 1200 m a.s.l. en de risico categorieën zijn betrokken op niet geacclimatiseerde personen	

CMS [Monge's disease¹²]

Ten gevolge van langdurig verblijf op hoogte, ontwikkelen mensen meerdere fysiologische adaptaties, waaronder:

- toename van hemoglobine [Hb] en
- toename in pulmonale arteriële systolische bloeddruk [PAPS].

Aanzienlijk verhoging van Hb en PAPS zijn geassocieerd met stijgende mortaliteit.^{13,14,15,16,17} Vooral bij langdurig verblijf op hoogte (> 2500 mtr) wordt CMS waargenomen. Opvallend is dat de gevoeligheid hiervoor per bergvolk verschilt: in vergelijking met de Andes bevolking is de Tibetaanse bevolking hier duidelijk minder gevoelig voor. Mogelijk spelen hier genetische factoren (Brg1 en Brm) een rol.¹⁸ Voorts zijn meerdere polymorfismen (waaronder Angiotensine1-CE insertie I allel) beschreven welke geassocieerd lijken met een verbeterde hypoxische inspanningstolerantie.¹⁹

De voornoemde commissie⁴ heeft een score ontwikkeld met welke de ziekte wordt ingedeeld naar ernst. Ook wordt hiervoor verwezen naar gerefereerde literatuur.^{20,21}

De incidentie van HAPE bij niet geacclimatiseerde reizigers naar hoogte varieert van 0.2% tot 15%.^{12,22,23}

Bij CMS treden op als verschijnselen:

- excessieve erythrocytose,
- ernstige hypoxemie,
- matig tot ernstige pulmonale hypertensie [PAH] met ontwikkelen
- cor pulmonale en
- hartfalen.

Het klinische beeld van CMS kan verdwijnen bij afdalen naar lager gelegen gebieden en ontstaat opnieuw bij terugkeer naar hoogte. Bij het vaststellen van deze diagnose moeten chronische longziekten zijn uitgesloten zoals COPD, bronchiëctasieën en andere aandoeningen welke een hypoxie bevorderen⁴. Het klinisch beeld van CMS kent de symptomen zoals samengevat in Tabel 5.

Tabel 5. CMS (symptomen)

<p>CZS:</p> <ul style="list-style-type: none"> . hoofdpijn . duizeligheid en oorsuizen . slaap verstoring . fatigue . mentale concentratie zwakte en . geheugen stoornissen 	<p>Circulatoir:</p> <ul style="list-style-type: none"> . locale cyanose . venectasieën
<p>Locomotorius:</p> <ul style="list-style-type: none"> . paresthesieën handpalmen en voetzolen, . spier en gewrichtspijnen 	<p>Gastro intestinaal:</p> <ul style="list-style-type: none"> . verlies aan eetlust

Biomarkers als diagnosticum

BNP/ NTproBNP (brain-natriuretic-peptide) heeft al een plaats bij diagnostiek van hartfalen, Het is een neurohormoon dat wordt uitgescheiden door de cardiale ventriculaire myocyten als respons op rek. (bv door overvulling) Dit hormoon bewerkstelligt vervolgens een afname in perifere vaat weerstand en daling van de CVD (centraal veneuze druk) en een toename in natri-urese met als gevolg een verminderd circulerend bloed volume en daling van de systemische bloeddruk (RR). Klinisch is er een lineair verband tussen de stijging van het hormoon en de ernst van het hartfalen²⁴ Ook AMS is gerelateerd aan vochtretentie: Woods et al²⁵ rapporteerden een significante correlatie tussen gestegen BNP en de ernst van AMS (acute mountain sickness) gescored volgens de LLS (Lake Louis Score). AMS gaat eveneens gepaard met een gestegen PAP's.

ADMA (asymmetric di-methyl- arginine), een NO synthetase remmer is onderzocht in een hypobare kamer studie²⁶. Alhoewel er geen relatie werd gevonden tussen een gestegen ADMA en PAP's of AMS, was een significante daling van ADMA wel gecorreleerd met AMS en een PAP >40 mmHg en de verandering van ADMA 2 uur na blootstelling was voorspellend voor een LLS > 5

NGAL (neutrofiel gelatinase associated lipocalcin), een marker voor oxidatieve stress, lijkt gecorreleerd te zijn met verblijf op hoogten > 5000mtr en de ernst van AMS²⁷

CP (carbonyl proteïnes), eveneens markers voor oxidatieve stress, lijken eveneens gerelateerd aan de mate van AMS²⁸

suPAR (soluble Urokinase-type Plasminogen Activator) zou gevoeligheid voor HAPE kunnen voorspellen²⁹

Tot slot: uit deze inleiding mag duidelijk zijn dat zowel de fysiologische aanpassing van mensen op hoogte als AMS en CMS mede een leidraad vormen bij de beantwoording van de vragen m.b.t. de beoordeling van "geschiktheid van longpatiënten" om op hoogte te verblijven.

9b.1 Uitgangsvragen met betrekking tot vliegen

1. Welke 'position papers' respiratoire geschiktheid voor vliegen zijn voorhanden?
2. Welke longfunctieparameters/testen voorspellen mortaliteit/morbiditeit met name hypoxie?
3. Welke beeldvormende onderzoeken voorspellen mortaliteit/morbiditeit? En in welke mate? Gebaseerd op welke evidence?
4. Welke longpathologie wordt beschouwd als contra-indicatie voor vliegen en op welke grond?
 - pleurale aandoeningen w.o. pneumothorax,
 - parenchymateuze aandoeningen
 - vasculaire aandoeningen
 - astma
 - COPD
 - OSA/OHS

1. Welke 'position papers' respiratoire geschiktheid voor vliegen zijn voorhanden?

Gebaseerd op de mogelijkheid om fysiologie op hoogte aan te passen zijn er verschillende richtlijnen ontwikkeld die moeten helpen bij de beoordeling of longpatiënten extra risico's lopen op hoogte (BTS³⁰, AMA³¹, ATS³², BCS³³, CCS³⁴). Deze richtlijnen en het review uit 2014 van deze verschillende richtlijnen vormen het uitgangspunt voor de adviezen en aanbevelingen in deze position paper van de NVALT.

Pre-Flight assessment

Bij twijfel over gezondheid van patiënt om te kunnen vliegen en bij co-morbiditeit, die geschiktheid kan beïnvloeden, wordt een assessment aanbevolen welke tenminste bestaat uit voorgeschiedenis en lichamelijk onderzoek. Uitgangspunt is dat de patiënt stabiel is en hersteld van eventuele recente exacerbaties voordat deze gaat vliegen.

Als longarts is het mogelijk om een risico inschatting te maken voor uw patiënt die een vliegreis wil maken en adviezen te geven, maar biedt dit geen algehele garantie voor acute problematiek die zich kan voordoen tijdens een vlucht of een goedkeuring van algehele fitheid ("fit to fly" verklaring) zoals bij een normaal risico bij passagiers zonder onderliggende longziekte.

Wie?

- Patiënten met eerdere ernstige respiratoire problemen tijdens vliegen
- Ernstig COPD ($FEV_1 < 30\%$ pred) of ernstige diffusie stoornis $TLCO < 50\%$
- Bulleuze longziekten
- Ernstige restrictie ($VC < 1L$) (bijvoorbeeld bij thoraxwand en ademhalingspieraandoeningen), vooral bij hypoxemie en/of hypercapnie.
- CF
- Comorbiditeiten die verslechteren door hypoxemie
- Pulmonale TBC
- Minder dan 6 weken vooraf ziekenhuis opname voor acute respiratoire aandoening
- Recente pneumothorax
- Risico op eerdere veneuze trombo-embolie
- Bestaand behoefte aan O_2 , CPAP of andere ventilatoire ondersteuning.

2. Welke longfunctieparameters/testen voorspellen mortaliteit/morbiditeit mn hypoxie?
3. Welke beeldvormende onderzoeken voorspellen mortaliteit/morbiditeit? En in welke mate? Gebaseerd op welke evidence?

Diagnostiek om eventuele risicogroepen te identificeren m.b.t. vliegen

- Longfunctie (rust) – geen evidence met betrekking tot risico; wel identificatie obstructief, restrictief, diffusiestoornis.
- Hypoxic challenge test/High Altitude Simulation Test – geen evidence met betrekking tot risico, wel evidence m.b.t. voorspelbare desaturatie tijdens vlucht. Exacte plek in screenen van patient die gaat reizen nog onduidelijk.

Resultaten HAST (15% F_iO₂ voor 20 min)

Uitslag HAST	Aanbeveling
P _a O ₂ ≥ 6.6 kPa of SpO ₂ ≥ 85%	Geen O ₂ tijdens vliegen (niveau C)
P _a O ₂ < 6.6 kPa of SpO ₂ < 85%	O ₂ tijdens vliegen inschatten: extra O ₂ tot max. 3 L/min toevoegen bij F _i O ₂ 15% tot p _a O ₂ > 7,7 kPa) (niveau C)

- Inspanningstesten – onvoldoende evidence ten aanzien van risico.
- Vergelijkingen – onvoldoende nauwkeurig
- Beeldvormende technieken - nog onvoldoende evidence

4. Welke evidence is er voor goedkeuren/ontraden van vliegen (commerciële luchtvaart) bij

- pleurale aandoeningen w.o. pneumothorax,
- parenchymateuze aandoeningen
- vasculaire aandoeningen
- astma
- COPD
- OSA/OHS

Pneumothorax

Vliegen op zich geeft geen verhoogd risico op een nieuwe pneumothorax. Een verhoogd risico hebben diegenen met een (recente) pneumothorax in de voorgeschiedenis en patiënten met preexistent longlijden. De wet van Boyle stelt dat als de druk op een gevangen gas afneemt, het volume van dat gas zal toenemen. Dit feit is van belang voor patiënten die gaan vliegen met een onbehandelde pneumothorax. De lucht in de afgesloten holte zal bij opstijgen uitzetten, bij een afname van de luchtdruk op zeeniveau (1000 hPa) naar cabine luchtdruk (ca 750 hPa) met ca 25% en dit kan leiden tot een spanningspneumothorax, verminderde veneuze return en cardiovasculaire collaps^{35,36}. Daarnaast vermindert de zuurstof druk op hoogte en kan dit bij patiënten met een onbehandelde pneumothorax leiden tot een significante hypoxemie. De huidige literatuur geeft wisselende aanbevelingen, er is geen

consensus. De meeste auteurs zijn het eens over het feit dat vliegen met een behandelde pneumothorax veiliger is dan vliegen met een onbehandelde pneumothorax^{35,36,37}. Maar er zijn geen gerandomiseerde studies die dit daadwerkelijk aantonen.

De British Thoracic Society heeft in haar richtlijn van 2011 een sectie gewijd aan pneumothorax³⁸. Zij baseert haar aanbevelingen op case reports, 2 retrospectieve onderzoeken (landelijke registers van luchtvaartmaatschappijen van medische incidenten aan boord van commerciële vliegtuigen) en 2 prospectieve studies. Er is geen solide wetenschappelijke basis voor de aanbevelingen. Een prospectieve observationele studie uit 2014 suggereert dat vliegen 24 uur na het verwijderen van een thoraxdrain bij patiënten met een traumatische pneumothorax veilig is, echter deze studie is verricht in een hypobare kamer op 2600 meter, en om deze reden mogelijk niet toepasbaar voor Nederland³⁹.

Het risico op een pneumothorax bij patiënten met een interstitiële longziekte

Een retrospectieve studie naar de prevalentie van pneumothorax onder IPF, sarcoïdose en LAM-patiënten van Taveire-da Silva et al omvatte 449 patiënten, waarvan 281 met LAM, 76 met IPF en 92 met sarcoïdose⁴⁰. In de groep LAM-patiënten ontwikkelde 5 van de 281 patiënten een pneumothorax. Omdat beeldvorming vlak voor de vlucht ontbrak is onduidelijk of de vlucht als oorzaak hiervan kan worden aangewezen. 9 patiënten hadden een gemiddeld 2 jaar bestaand pneumothorax die door de vlucht niet in grootte was toegenomen. Uit de studie bleek dat de helft van de patiënten met een pneumothorax reeds voor de vlucht al klachten had gehad. De auteur bevelen aan om LAM-patiënten voor aanvang van de vlucht bij klachten van pijn of toename dyspnoe te onderzoeken op een pneumothorax voordat zij aan boord gaan. Geen van de geïncludeerde IPF of sarcoïdose patiënten ontwikkelden een pneumothorax gedurende of na de vlucht.

Pneumothorax na transthoracale punctie

In een prospectieve studie uit 2011 beschrijven Tam et al 183 patiënten na een transthoracale punctie die binnen 14 dagen na de punctie een commerciële vlucht namen³⁹. Bij 65 van deze patiënten was er sprake van een pneumothorax enkele uren na de punctie. Patiënten zonder pneumothorax of met een stabiele pneumothorax mochten na 24 uur weer vliegen. De gemiddeld tijd tot de opvolgende vlucht in de onderzochte groep bedroeg 2.8 dagen. Er bleek geen significant verschil te bestaan in het aantal respiratoire events bij patiënten met, of zonder pneumothorax. 14 (8%) Van de patiënten klaagde over toegenomen respiratoire klachten na of tijdens de vlucht. Hiervan hadden er 6 al toegenomen klachten voor het aan boord gaan. Geen van de patiënten hadden medische hulp nodig. De auteurs concluderen dat het vliegen met een stabiele pneumothorax veilig is en dat er geen sprake hoeft te zijn van volledige resolutie van de pneumothorax voor aanvang van de vlucht. Wel stellen zij dat de grootte van de pneumothorax hier een rol in kan spelen. 74% Van de patiënten had een pneumothorax van kleiner dan 10%.

Traumatische pneumothorax

Majercik et al beschrijven patiënten met een recente traumatische pneumothorax die werden blootgesteld aan sub-atmosferische condities in een gecontroleerde omgeving middels een hypobare kamer³⁶. Hierbij werden patiënten gedurende 2 uur blootgesteld aan een druk van 8400 voet of 2560meter. Voor, tijdens en na de 'vlucht' werd een X-thorax gemaakt. 20 patiënten werden geïncludeerd. 14 Van hen waren behandeld met een drain, welke gemiddeld 20 uur voor de simulatie was verwijderd. 6 patiënten waren met een conservatief beleid behandeld (zuurstof en pijnstilling). 11 van de 22 patiënten hadden een zichtbare restpneumothorax. Pneumothorax grootte nam toe tijdens

de gesimuleerde vlucht, maar leidde bij geen van de patiënten tot een spanningspneumothorax. De pneumothorax grootte na de vlucht was bij alle patiënten gelijk aan de grootte voor de vlucht. Geen van de patiënten ontwikkelde respiratoire symptomen binnen 1 dag na verwijderden van de drain. De auteurs concluderen dat het veilig is voor deze patiëntengroep om eerder te vliegen dan de huidige richtlijn van 2 weken. Een kleine persisterende pneumothorax (mits stabiel) is hierbij geen contra-indicatie. Een minpunt van de deze studie is dat een hypobare kamer gebruikt werd die zich reeds op 1370m. a.s.l. (PB ca 86.0 kPa) hoogte bevond (Utah). En de vraag is of deze studieresultaten bruikbaar zijn voor patiënten die een pneumothorax ontwikkelen op zeeniveau, en vanaf die hoogte met een commerciële vlucht meegaan.

Spontane pneumothorax

Er is geen literatuur over patiënten met een spontane pneumothorax en de commerciële luchtvaart behoudens enkele case reports. De richtlijn van de British Thoracic Society baseert haar aanbevelingen op deze case reports en expert opinion.

Chronische pneumothorax

Er zijn enkele casussen beschreven van patiënten met een chronische pneumothorax als passagier in de commerciële luchtvaart. De invloed van een commerciële vlucht op de grootte en het gedrag van bullae en ernstig emfyseem is beschreven.^{34,35} De huidige literatuur refereert hiernaar. Currie et al beschrijven een 36 jarige patiënt met een persisterende pneumothorax links, 4 jaar na een S. Aureus pneumonie⁴⁰. Na een hypoxic challenge test kreeg hij toestemming te mogen vliegen: hij voltooide meer dan 12 trans-Atlantische vluchten zonder problemen.

Barotrauma bij bronchogene cyste

In 1998 beschreven Zaugg et al⁴¹ een fatale casus van een patiënte met een grote, voorheen asymptomatische bronchogene cyste, die tijdens een commerciële vlucht een barotrauma kreeg en overleed. Bronchogene cystes kunnen gezien worden als een gesloten zak met lucht, die ontstaan in de embryonale fase. Er is vaak communicatie met de bronchiaal boom, waarbij er trapped air ontstaat doordat er wel lucht in, maar niet meer uit de cyste kan ontsnappen. Zoals eerder omschreven zal de lucht in dit gesloten systeem bij opstijgen uitzetten volgens de wet van Boyle. Obductie bij de beschreven patiënte wees uit dat er hierdoor een scheur in de cystewand is ontstaan welke bij bronchogene cystes soms belijnd zijn met dysplastische embryonale bloedvaten. Dit leidde tot luchtembolieën en de dood tot gevolg. Logischerwijs kan bij patiënten met grote bronchogene cystes geadviseerd worden om grote druk verschillen zoals bij vliegen en duiken te vermijden. Eventueel kan om deze reden een resectie worden overwogen, zelfs bij gezonde personen met een asymptomatische bronchogene cyste.

Aanbevelingen pneumothorax

1. Patiënten met een onbehandelde pneumothorax wordt afgeraden te vliegen, tenzij dat er sprake is van een langer bestaand probleem zoals een trapped lung. **(Niveau C)**
2. Patiënten die een pneumothorax gehad hebben moeten een controle X-thorax krijgen voor dat zij gaan vliegen ter controle van de resorptie/ stabiel zijn van de pneumothorax. **(Niveau C)**
3. Na een traumatische pneumothorax mag men 2 weken niet vliegen. **(Niveau D)**

Mogelijk is het veilig om binnen 24 uur na het verwijderen van de drain te vliegen, maar dit is niet onderzocht bij patiënten die een pneumothorax opliepen op zeeniveau.

4. Patiënten met een status na thoracotomie moeten worden beschouwd als definitief behandeld en kunnen direct na herstel van de operatie weer vliegen. Patiënten met een status na VATS hebben nog steeds een klein recidief risico en moeten worden gewezen op een klein maar aanwezig risico van recidief wanneer zij gaan vliegen. **(Niveau C)**
5. Alle andere patiënten die behandeld zijn met drainage met of zonder pleurodese kunnen na de voorgestelde periode van 1 week na resolutie op de thoraxfoto (in het geval van een spontane pneumothorax) en 2 weken (traumatische pneumothorax) weer vliegen. Vliegen zal de kans op een recidief waarschijnlijk niet vergroten. **(Niveau D)**
6. Patiënten met een status na pneumothorax en onderliggend longlijden hebben een hoger recidief risico. **(Niveau C)**
7. Patiënten met LAM hebben per vlucht een kans van 2%-4% op een pneumothorax, en moeten voor aanvang van de vlucht bij klachten van pijn of toename dyspnoe onderzocht worden op een pneumothorax voordat zij aan boord gaan. **(Niveau C)**
8. Patiënten met een pneumothorax na transthoracale punctie mogen 3 dagen na de punctie vliegen mits er sprake is van een stabiele pneumothorax van minder dan 10% van de thoraxholte. **(Niveau D)**
9. Patiënten met een stabiele chronische pneumothorax die stabiel is en niet meer dan 10% beslaat mogen vliegen. **(Niveau D)**
Voor patiënten met een pneumothorax groter dan 10% moet een individuele afweging gemaakt worden, gezien het gebrek aan literatuur hierover.
10. Bij patiënten met grote intra-parenchymateuze holttes, bronchogene cysten, of bullae kan electieve resectie voor aanvang van de vlucht worden overwogen. Een HRCT scan met in- en expiratie coupes kan inzicht verschaffen in de mate van aitrapping. **(Niveau D)**

Parenchymateuze aandoeningen; Interstitiële longziekten

Bij patiënten met een (restrictieve) Interstitiële longziekte bestaat er een verminderde capaciteit voor het opvoeren van het ademminuut volume in respons op een hypoxemie. Hierbij opgeteld bestaat er een veranderde ventilatie/perfusie verhouding. Dit kan leiden tot een significante daling in de PaO₂ onder hypobare omstandigheden zoals tijdens commerciële vluchten. Milde inspanning tijdens de vlucht kan in deze patiëntengroep leiden tot een verergering van deze hypoxemie.

Er is weinig literatuur over het risico op respiratoire klachten tijdens commerciële vluchten bij patiënten met een interstitiële longziekte. De UK-flight outcomes study⁴² (een prospectieve observationele studie met 616 longpatiënten, waarvan 141 met een interstitiële longziekte) liet patiënten binnen 2 weken na een commerciële vlucht een vragenlijst invullen over symptomen, zuurstof gebruik tijdens de vlucht en ongepland ziekenhuisbezoek nadien. Uit deze studie bleek dat patiënten met een interstitiële longziekte in de 4 weken na een commerciële vlucht meer kans hadden op ongepland ziekenhuisbezoek door respiratoire klachten en luchtweginfecties dan de rest van de gedocumenteerde patiënten. Onduidelijk is wat hier de uitlokkende factoren voor zijn, gezien het feit er geen controlegroep was, is de relatie met de vlucht allerminst zeker. Men concludeert dat in de groep patiënten die van tevoren een zorgvuldige medische evaluatie hadden gehad, de kans op complicaties door het vliegen klein was. De mortaliteit binnen 4 weken na de vlucht was kleiner dan 1%.

Secombe et al evalueerden het optreden van hypoxemie bij 11 patiënten met een interstitiële longziekte door middel van een vliegsimulatie test en een 50 m looptest. Dit liet zien dat ook de

patiënten met een acceptabele pO₂ op zeeniveau, een significante daling van de PaO₂ op hoogte kregen (gemiddelde PaO₂ 6.8kPa)⁴³. Een arterieel bloedgas op zeeniveau in rust bleek geen goede voorspeller van hypoxemie tijdens de vlucht. Geadviseerd wordt om patiënten te screenen met een HAST. Bij een PaO₂ na vliegsimulatie tussen de 6.6 kPa- 7.3 kPa wordt een aanvullende 6 minutenlooptest geadviseerd^{30,37}. Patiënten met een interstitiële longziekte lopen iets meer risico op het moeten consulteren van een arts in de 4 weken na een commerciële vlucht. Screening voor de vlucht, vooral voor het uitsluiten van relevante co-morbiditeit en risico op luchtweginfecties lijkt aangewezen³⁰.

Aanbevelingen ILD

1. Patiënten met een restrictieve longfunctie (VC<1L) wordt afgeraden te vliegen **(Niveau C)**
2. Screening van patiënten met een interstitiële longziekte en een p_aO₂ ≤ 7.3kPa op zeeniveau kan , voordat zij gaan vliegen, zijn aangewezen om de noodzaak van zuurstof tijdens de vlucht vast te stellen middels HAST. **(Niveau C)**
Het voor COPD opgestelde flow chart (zie verder) kan ook voor patiënten met ILD gebruikt worden. **(Niveau D)**
3. Zuurstofbehoefte tijdens de vlucht kan worden geschat met High Altitude Simulation test (HAST): [Toedienen F_iO₂ van 15%] Bij PaO₂ ≤ 6.6kPa extra O₂ tot 3 L/min toedienen tot PaO₂ > 7.7 kPa of SpO₂>90% en benodigde extra Liters O₂ vermenigvuldigen met $\frac{4}{3}$ om O₂ behoefte in de cabine te schatten: NB max O₂ toevoer in cabine 4 L/min. **(Niveau C)**
4. Patiënten met een instabiele interstitiële longziekte wordt afgeraden te vliegen. **(Niveau D)**
5. Patiënten met een recente exacerbatie van hun interstitiële longziekte wordt afgeraden te vliegen tot zij volledig stabiel zijn. **(Niveau D)**
6. Patiënten met LAM hebben per vlucht een kans van 2%-4% op een pneumothorax, en moeten voor aanvang van de vlucht bij klachten van pijn of toename dyspnoe onderzocht worden op een pneumothorax voordat zij aan boord gaan. **(Niveau C)**

Vasculaire aandoeningen

Het focus bij deze categorie is gelegd op de arteriële pulmonale hypertensie.

Patiënten met pulmonale hypertensie (PAH, CTEPH) kunnen relevante stijgingen van de pulmonale vaatweerstand ontwikkelen als gevolg van de hypoxische pulmonale vasoconstrictie tijdens vliegen. Als het rechter ventrikel de toegenomen afterload niet kan verwerken, kunnen significante problemen ontstaan, de pulmonaal drukken kunnen nog verder stijgen. Tijdens HAST⁴⁴ en gedurende een commerciële vlucht⁴⁵ lieten patiënten met pulmonale hypertensie een arteriële hypoxemie zien die vergelijkbaar is met gezonde passagiers (PaO₂ ≈8 kPa) en dus onvoorspelbaar aan de hand van ernst van de ziekte. Echter deze studies verrichten geen metingen van de functie van het rechter hart welke nodig zijn om de belasting van het rechter ventrikel en daarmee enig risico te kunnen voorspellen.

In tegenstelling tot situaties waar arteriële de-oxygenatie een rol speelt, is pulmonale vasoconstrictie een gevolg van alveolaire hypoxie en zal (puls-)oxymetrie de respons van de pulmonale circulatie op hypobare hypoxie niet voorspellen. Aanbevelingen worden daarom gemaakt op basis van saturaties in combinatie met de NYHA functionele klasse als indicatie van de ventrikelfunctie.³⁰

Aanbevelingen pulmonale hypertensie

1. Patiënten die op zeeniveau hypoxemisch zijn en een pulmonale vaataandoening hebben, wordt een HAST geadviseerd **(Niveau D)**
2. Patiënten met pulmonale hypertensie in NYHA klasse I en II kunnen zonder extra O₂ vliegen. **(Niveau D)**
3. Patiënten met pulmonale hypertensie in NYHA klasse III-IV zouden met extra O₂ moeten vliegen **(Niveau D)**

Astma

Commerciële vluchten leveren normaal gesproken geen problemen op voor patiënten met (stabiel) astma. Het grootste risico op bronchospasmen wordt veroorzaakt door uitdroging van het bronchiale slijmvlies door de lage vochtigheid in de vliegtuigcabine. Hypobare hypoxie lijkt geen belangrijk risico te vormen en ook de verlaagde cabine druk speelt geen rol bij patiënten zonder verdere co-morbiditeit. Er zijn slechts beperkte data beschikbaar over de fysiologische effecten van omgevingsfactoren tijdens een commerciële vlucht bij astmapatiënten. In een groep van 20 astmapatiënten werd het effect van de verlaagde barometerdruk op inspanning geïnduceerde bronchoconstrictie bestudeerd door de patiënten zowel op zeeniveau als op 2500m a.s.l. een inspanningstest te laten uitvoeren.⁴⁶ Er werd gezien dat de verlaagde barometerdruk de saturatie liet dalen van 94.4% naar 85.6% maar er was geen toename van inspanning geïnduceerde bronchusconstrictie onder verlaagde druk. Andere studies met astmapatiënten naar hoogte bestemmingen rapporteerden vooral bronchospasmen als gevolg van warmte en uitdroging van het bronchiale slijmvlies.^{47,48}

Diverse studies laten zien dat er tijdens commerciële vluchten relatief vaak sprake is van respiratoire problemen (10-20%) maar meestal wordt astma niet gespecificeerd als oorzaak.⁴⁶ Het merendeel van de problemen treedt op in mensen met een bekende (respiratoire) medische voorgeschiedenis.^{49,50,51}

Echter, 1/3 van de gerapporteerde astma exacerbaties tijdens een vlucht, trad op bij patiënten die aangaven hun medicatie vergeten te zijn of deze in de ruimbagage te hebben gestopt^{42,52}. In de UK Flight Outcomes Study⁴² bestond de populatie voor 15% uit astmapatiënten, allen onder controle van een longarts. In deze studie werden geen fatale gebeurtenissen tijdens een commerciële vlucht gerapporteerd. Hoewel respiratoire klachten toenamen tijdens de vluchten en het antibiotica gebruik na de vluchten toenam, liet deze studie zien dat astmapatiënten geen bijzonder risico hebben tijdens commerciële vluchten.

Samengevat lijkt het op grond van de beschikbare data redelijk om te concluderen dat commerciële vluchten veilig zijn voor patiënten met een gecontroleerd astma die de beschikking over hun normale medicatie hebben tijdens de vlucht. Instabiel astma is een contra-indicatie voor vliegen op dat moment, gezien het risico op ernstige exacerbaties.

Aanbevelingen astma

1. Bij acute exacerbaties van astma aan boord dient de eigen bronchus verwijdende medicatie gegeven worden, liefst via voorzetkamer (of evt. de rescue medicatie uit de noodset van de vliegtuigmaatschappij). De dosering wordt herhaald tot klachten afnemen **(Niveau D)**
2. Patiënten met ernstig of brittle astma dienen hun longarts te raadplegen voorafgaand aan de reis. Hierbij kunnen aanvullingen op de normale medicatie en een noodvoorziening prednisolon voor in de handbagage overwogen worden **(Niveau D)**

COPD

Uit een recente studie blijkt dat COPD-patiënten minder vaak vliegen ten opzichte van de algemeen populatie maar dat ze frequent kortere vluchten maken uitgedrukt in het aantal vliegreizen (en dan met name 6-10uur).⁶⁴ Toch vliegt een groot aantal COPD-patiënten regelmatig (54% van het totaal) ongeveer 2-4 maal in 2 jaar en is COPD als chronische ziekte dus geen reden om af te zien van vliegen.⁶⁴ Ongeveer 20-50% van de COPD-patiënten ervaart hypoxemie gerelateerde klachten en dus ook een groot aantal patiënten ervaart deze klachten niet ondanks een aanwezige hypoxemie of zijn zich er niet van bewust dat deze klachten gerelateerd zijn aan de hypoxemie tijdens de vlucht.⁶⁴ Er bestaat weinig onderzoek omtrent hoe vaak er een noodtoestand ontstaat vanwege een respiratoir probleem tijdens een vlucht. Uit kleine onderzoeken blijkt dat het in 7-11% van de gevallen een respiratoir probleem betreft en mogelijk dus samenhangt met de aanwezigheid van hypoxemie^{69,70}. Ook de duur van de hypoxemie en risico op bijvoorbeeld cardiale klachten is niet bekend⁶².

Patiënten met COPD hebben tijdens vliegen een verhoogd risico op hypoxemie en gasexpansie in bijvoorbeeld bulla⁵¹. Beide kunnen leiden tot grote problemen op hoogte^{53,54}. Diverse factoren zijn van invloed op de respons op de door de hoogte geïnduceerde hypoxemie: al bestaande hypoventilatie, ventilatie/perfusie mismatch, diffusiebeperking, of lage gemengd veneuze saturatie. Maar ook de snelheid bij opstijgen, cabine druk en duur van de vlucht, als de mate van fysieke activiteit tijdens de vlucht spelen een rol, nog los van eventuele comorbiditeiten⁵².

Chen et al rapporteerden in 2006 over een 62-jarige patiënt met een ernstig bulleus emfyseem die tijdens 2 opeenvolgende vluchten haemoptoë ontwikkelde⁵⁶. Een X-thorax vervaardigd na deze vluchten liet een toename in grootte zien van bulla in vergelijking met een thoraxfoto die vervaardigd was voor de vlucht met een nieuwe lucht vloeistofspiegel. Xiaowhen et al baseert zich op expert opinion bij de aanbeveling om te overwegen patiënten met een grote holtevormende afwijking/ bulla of cyste electief te opereren voordat zij gaan vliegen⁵⁷. Zij adviseren een HRCT-scan met in en expiratiebeelden om in te schatten wat het risico is van expansie van de lucht in de gesloten holte.

Er zijn heel wat studies die de effecten van hypoxemie op hoogte bij COPD-patiënten bestudeerd hebben, hetzij gesimuleerd met een HAST hetzij in een hypobare kamer. Grootste probleem bij de interpretatie en het trekken van stevige conclusies bij al deze studies is de kleine n van de onderzochte populaties.

Op gelijke hoogte ervaren patiënten met COPD een ernstigere hypoxemie dan gezonde personen. Diverse studies hebben laten zien dat patiënten met COPD met een nagenoeg normale P_aO_2 op zeeniveau ($P_aO_2 \approx 10.6$ kPa) forse P_aO_2 dalingen laten zien ($P_aO_2 \leq 6.6$ kPa) tijdens commerciële vlucht of gesimuleerd tijdens een HAST.⁵⁸⁻⁵⁹⁻⁶⁰⁻⁶¹⁻⁶²⁻⁶³ Hierbij is het belangrijk te realiseren dat oxygenatie en longfunctie op zeeniveau slecht correleren met oxygenatie op hoogte in patiënten met longziekten in het algemeen. Vandaar dat de meeste recente richtlijnen niet langer zeeniveau waarden van P_aO_2 , SpO_2 of longfunctie gebruiken als voorspelling voor oxygenatie tijdens vliegen of het inschatten van het risico op complicaties.³⁰

Adequate(hypoxische) hyperventilatie op hoogte (zowel in rust als bij inspanning) is problematisch voor patiënten met COPD. Er kan dynamische hyperinflatie optreden, zoals dat ook gebeurt tijdens inspanning op zeeniveau, resulterend in een verdere toename van hun ademarbeid.

De hypoxemie die ontstaat bij COPD patiënten ontstaat op hoogte, veroorzaakt frequent milde klachten van dyspneu en/of honger naar lucht (air hunger).⁶⁴ Het probleem wordt echter snel groter bij een lichte inspanning zoals door de cabine lopen, waarbij de P_aO_2 al snel daalt richting 5.3 kPa.^{58,61,62}

Het feit dat er slechts een lage frequentie is van gerapporteerde problemen tijdens vliegen suggereert dat deze mate van hypoxemie blijkbaar voor een bepaalde periode getolereerd wordt. Daarnaast wordt tijdens vliegen slechts een minimale fysieke activiteit ondernomen waardoor de hypoxemie niet vaak en snel verergert. In het algemeen ervaart een COPD-patiënt meer symptomen tijdens de vlucht dan een reguliere patiënt (geschat is dit 7 maal hoger dan bij een reguliere passagier) en kan multifactorieel bepaald zijn^{64, 71, 72}. Dit zijn met name hypoxemie gerelateerde symptomen zoals luchthonger, hoofdpijn, hoesten, palpitaties, maar ook iets meer algemene symptomen komen voor bij COPD patiënten die ook het gevolg kunnen zijn van de droge lucht en de verhoogde ozonconcentratie^{4, 72}. Vooral de MRC-score vóór de vlucht was geassocieerd met de symptomen tijdens de vlucht.⁶⁴ Er is al relatief veel effort gestopt in onderzoek naar testen en/of vergelijkingen die hypoxemie bij COPD tijdens vliegen goed voorspellen, of die een relatie hebben met patiënt gerelateerde uitkomsten als klachten of consultatie van een arts na de vlucht. (zie ook paragraaf over “pre-flight assessment”) Echter, op dit moment is er onvoldoende bewijs om aanbevelingen te doen over harde afkapwaarden voor SpO₂, PaO₂, FEV₁, de 6-minutenloopafstand of andere fysiologische parameters op zeeniveau die hypoxemie tijdens vliegen voorspellen. Ook dit ondersteunt de bevindingen dat COPD-patiënten de hypoxemie tijdens vliegen goed lijken te tolereren ondanks veronderstelde verminderde mogelijkheid tot fysiologisch aanpassen.

In de COPD-patiënten is vaak “trapped air” een andere reden tot zorg tijdens vliegen. Tijdens opstijgen zal de cabine druk zakken en niet geventileerde delen in de long zullen binnen enkele minuten uitzetten tot een volume dat met ca 33% is toegenomen. De uitzetting van deze niet geventileerde delen zou de ventilatie van naast gelegen longvelden kunnen beperken maar het grootste risico vormt een ruptuur van een pulmonale cyste. Deze complicatie is gerapporteerd in individuen met niet geventileerde bronchogene cysten en bulla groter dan 500 ml. In deze gevallen veroorzaakte de opstijging van het vliegtuig het scheuren van de cyste met als gevolg een systemische gasembolie en hersenbeschadiging.^{65, 66, 41} Toch hebben patiënten met gegeneraliseerd bulleus emfyseem slechts een laag risico op ruptuur van een cyste, omdat intra- en interlobulaire collaterale ventilatie ervoor zorgt dat ook slecht geventileerde longdelen decompresseren.⁶⁷ Er bestaan dan ook cases van veilige vluchten van individuen met grote cystes met dikke wanden waarbij deze caviteiten blijkbaar in staat zijn de drukverschillen probleemloos te weerstaan.⁴¹ Echter, er bestaan ook catastrofale rapporten,⁴⁰ die duidelijk maken dat mogelijke problemen met bulla, cystes en blebs slecht te voorspellen zijn.

Wat is er nodig om een COPD-patiënt in te schatten op contra-indicaties voor een vlucht?

Bij twijfel over geschiktheid van een patiënt voor vliegen en bij co-morbiditeiten is een assessment geadviseerd.³⁰ Uitgangspunten zijn sowieso dat een patiënt stabiel moet zijn en hersteld van een eventuele recente exacerbatie. Binnen de groep van COPD-patiënten komt de groep met zeer ernstige obstructie (FEV₁<30% van voorspeld) dan in ieder geval in aanmerking voor een klinische beoordeling op geschiktheid om te vliegen. Behalve FEV₁<30%, wordt een diffusiecapaciteit van <50% als contra-indicatie aangehouden maar hierbij is natuurlijk pO₂ daling tijdens de vlucht het meest essentieel. Anamnese bestaat uit vragen naar eerdere symptomen tijdens een vlucht die wijzen op hypoxemie, recente pneumothorax, haemoptoë, verhoogd risico op trombo-embolische events, pneumonie, exacerbatie frequentie en laatst doorgemaakte exacerbatie, astma aanwezigheid, OSA, thorax operatie in de afgelopen 6 weken en prednisongebruik. Ook is het relevant te vragen naar recente NIV, beademing en opname in de afgelopen 6 weken en dit moet allen als contra-indicaties worden beschouwd (voor een handleiding zie ook de website: www.brit-thoracic.org)⁴ Daarnaast is het van

belang om de duur van de vlucht, duur van verblijf en hoogte van (vakantie)bestemming te bespreken met de patiënt.

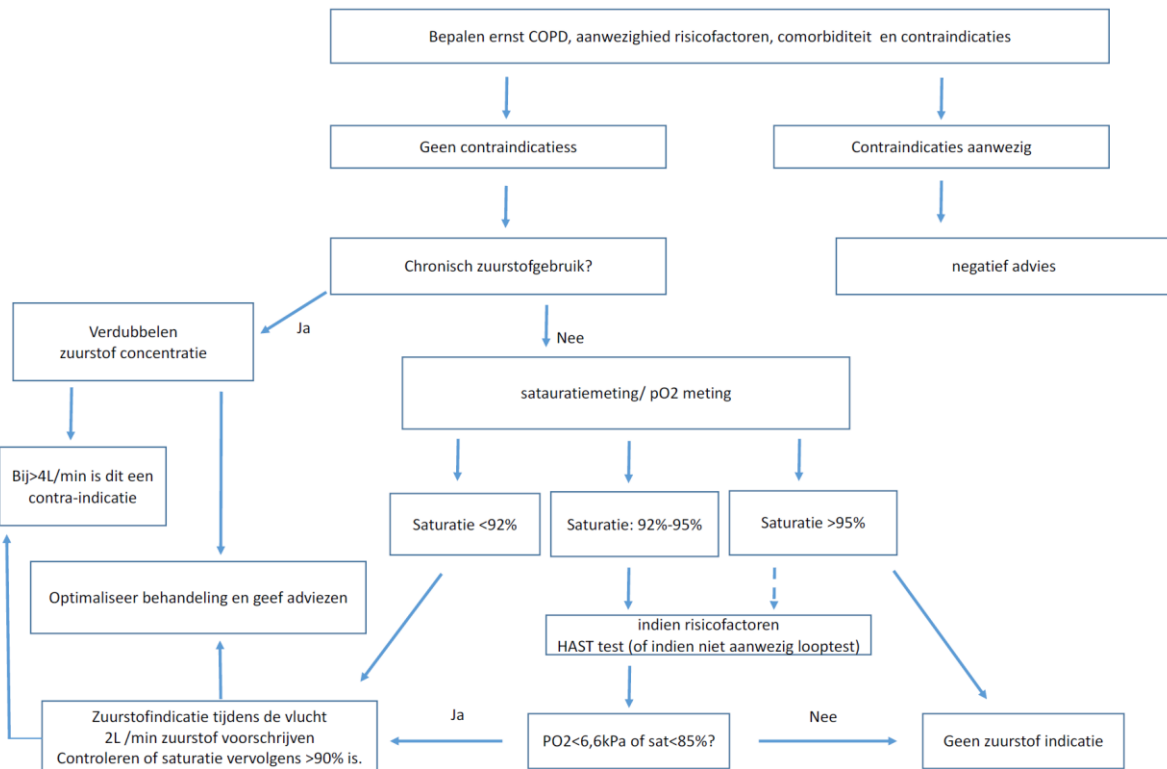
Wat is er nodig om een inschatting te maken van de PaO₂ daling tijdens de vlucht?

Om een inschatting te maken van de PaO₂ of saturatie daling tijdens de vlucht kan er een HAST worden gebruikt, zoals benoemd in Preflight assessment in paragraaf 9.1.1b. Er wordt bij een daling <6.6kPa tijdens deze test zuurstof therapie aanbevolen tijdens de vlucht.⁶⁰

De saturatie gemeten tijdens de HAST toont een betere associatie met de saturatie die gemeten werd tijdens de vlucht in vergelijking met de saturatie in rust die werd gemeten voor de test^{60,75}. Er is geen duidelijk verschil aangetoond tussen een groep met een positieve HAST (dus als er tijdens de test een daling is van de PaO₂ <6.6kPa) en negatieve HAST in relatie tot het aangeven van respiratoire klachten⁷². Deze studie toonde wel aan dat patiënten die met zuurstof vlogen een duidelijke afname lieten zien van respiratoire symptomen tijdens de vlucht (17% vs. 48%), maar geen afname van andere symptomen die gepaard kunnen gaan met hypoxemie zoals: duizeligheid, hoofdpijn en pijn op de borst^{72,76}. Kortom, zowel saturatie op zeeniveau in rust en FEV1 kunnen het optreden van de hypoxemie of (respiratoire) problemen tijdens de vlucht niet goed voorspellen. Er is vanuit bovenstaande een flowchart gemaakt voor het inschatten van risico's op hypoxemie en respiratoire symptomen die hiermee gepaard gaan tijdens de vlucht en welke testen noodzakelijk zijn voor het eventueel aantonen van een hypoxemie tijdens de vlucht bij COPD-patiënten (deze is gebaseerd op referenties: 70 en 76). Er is besloten de BTS-richtlijn aan te houden^{30,76}. De flowchart (Figuur 4) is alleen voor COPD-patiënten opgesteld die met de vraag komen of ze verantwoord kunnen vliegen afhankelijk van saturatie en risicofactoren en om de zuurstof indicatie vast te stellen. Het is mogelijk om bij afwezigheid van een HAST een 6 minuten looptest uit te voeren om te bepalen of er een saturatie daling optreedt, maar over het gebruik van een 6MWT ter beoordeling van zuurstofindicatie bestaan slechts weinig studies⁷³. De 6 minuten looptest kan in 90% van de gevallen voorspellen of er een saturatie daling tijdens de vlucht optreedt en kan dus van aanvullende waarde zijn bij twijfel of bij afwezigheid van een HAST. De waarde van de 6 minuten looptest is echter maar in één studie onderzocht. Als alternatief wordt een looptest of traploop test geadviseerd die niet is gevalideerd. Bij twijfel kan een patiënt alsnog naar een centrum verwezen worden waar een dergelijke HAST wel wordt uitgevoerd.

In Nederland houden we in het algemeen ook een saturatie van <92 % aan in rust aan op zeeniveau conform de BTS-richtlijn^{30,76}. Van belang is ook te weten dat ongeveer 15-23% van de patiënten met een saturatie >95% in rust alsnog een daling van de saturatie kan vertonen tot onder 85% indien ze een HAST ondergaan.⁷⁷⁻⁷⁸

Figuur 4. Flow chart: Inschatten risico op hypoxemie tijdens de vlucht bij COPD-patiënt
(afgeleide van flowchart uit referentie 70 en 76, met dank aan SCOPD)



De indicatie voor zuurstoftherapie tijdens de vlucht volgens de BTS-richtlijn is als volgt ^{30,76,79}
(saturaties gemeten in rust bij FiO₂ van 21%):

- saturatie >95%: geen zuurstof indicatie.
- saturatie 92 -95% zonder risicofactoren: geen zuurstofindicatie
- saturatie 92-95% met risicofactoren: aanvullend onderzoek d.m.v. HAST test (of looptest indien HAST niet beschikbaar is) met saturatie daling <85% tijdens de test (PaO₂ of <6,3kPa).
- saturatie <92% of PaO₂ <55mmHg (7,3kPa) in rust of bij HAST test een PaO₂ daling naar <50mmHg (6,6kPa) of saturatie <85%.

In het kort bestaan de risicofactoren uit (zie ref. 76): hypercapnie; FEV₁ <50% van voorspeld, longkanker, restrictief gestoorde longziektes zoals fibrose, thoraxwand afwijkingen zoals kyphoscoliose of afwijkingen aan ademhalingspijpen, beademingsondersteuning, cerebrovasculaire aandoeningen of cardiaal lijden, <6weken ontslag uit ziekenhuis na een exacerbatie COPD.

De beslissing of zuurstof nodig is tijdens de vlucht wordt dus niet alleen bepaald door de verlaagde saturatie of PaO₂ maar kan ook beïnvloed worden door bijkomende risicofactoren zoals respiratoire symptomen die tijdens de HAST optreden. Van belang is ook na een positieve HAST er vervolgens een maximale O₂ toediening bestaat van 4 Liter/min. Indien de saturatie ondanks deze O₂ toediening onder de grens van 90% uitkomt is dit alsnog een contra-indicatie voor vliegen⁷⁵.

Aanbevelingen COPD

1. Bij acute exacerbaties van COPD aan boord dient de eigen bronchus verwijzende medicatie gegeven worden, liefst via voorzetskamer (of evt. de rescue medicatie uit de noodset van de vliegtuigmaatschappij). De dosering wordt herhaald tot klachten afnemen. **(Niveau D)**
2. Patiënten met ernstig COPD ($FEV_1 < 30\%$ van voorspeld en/of diffusiecapaciteit $< 50\%$) dienen hun longarts te raadplegen voorafgaand aan de reis. Naast een “pre-flight assessment” (HAST evt. looptest), kunnen aanvullingen op de normale medicatie en een noodvoorziening prednisolon voor in de handbagage overwogen worden. **(Niveau D)**
3. Extra O_2 behoefte tijdens de vlucht worden geschat met High Altitude Simulation test (HAST):
 - a. toedienen F_iO_2 van 15%
 - b. bij $p_aO_2 < 6.6 kPa$ extra O_2 tot maximaal 3 L/min toedienen tot $p_aO_2 > 7.7 kPa$ of $SpO_2 > 90\%$
 - c. benodigde extra Liters O_2 vermenigvuldigen met $\frac{4}{3}$ om O_2 behoefte in de cabine te schatten: NB max O_2 toevoer in cabine 4 L/min. **(Niveau C)**

OSA / OHS

Door toename in prevalentie en incidentie van obesitas zien we een ook een toename in prevalentie en incidentie van obstructief slaap apneu syndroom (OSA) e/o obesitas hypoventilatie syndroom (OHS). Als gevolg hiervan verwachten we ook meer personen met OSA en OHS als vliegtuigpassagiers en reizigers naar hooggebergte.

Er bestaat weinig literatuur over deze ziektebeelden in relatie tot vliegen en verblijf op hoogte, maar er zijn aanwijzingen dat ook bij deze patiënten de saturatie verder daalt tijdens de vlucht vooral wanneer ze tijdens de vlucht slapen^{80,81,82}. Een studie van Nussbaumer-Ochsner et al.⁸¹ beschrijft de toename in ernst van optredende hypoxie en een toename in het aantal apneus bij personen op toenemende hoogten: 490m, 1860m en 2590m. In een vliegtuigcabine op hoogte heerst een luchtdruk (afhankelijk van het type vliegtuig) vergelijkbaar met 1800m tot 2400m. Bij een goed ingesteld OSA met CPAP de kans kleiner is dat er een hypoxemie ontstaat.^{83,84} Het lijkt daarom zinvol ook bij deze patiënten laagdrempelig een HAST uit te voeren. Een daling van de saturatie tijdens de HAST leek gerelateerd met de saturatie daling tijdens de nacht en niet afhankelijk van de AH-index.⁸⁰ In deze studie werd geadviseerd om verder onderzoek te verrichten als de saturatie tijdens de nacht daalt tot 65%. Dit betekent, dat er dus ook bij een normale saturatie in rust, bij deze patiënten een aanzienlijke saturatie daling kan optreden tijdens de vlucht. Als verklaring werd hiervoor gegeven dat deze patiënten niet voldoende in staat zijn hun “hypoxic drive” te verhogen tijdens de HAST. Daarnaast heeft obesitas een negatieve invloed op een effectieve ophoging van de ventilatoire pomp ofwel verminderde respons van toename van het ademminuutvolume tijdens deze HAST waarbij een hypoxemie optreedt. Wat ook van belang is dat 20-40% van de patiënten met OHS of OSA pulmonale hypertensie kan hebben. Pulmonale hypertensie zorgt voor pulmonale vasoconstrictie die verder toeneemt bij toename van de hypoxemie. Vlieguren voor patiënten met stabiel OSA lijkt veilig wanneer ze hun CPAP-apparaat gedurende de vlucht gebruiken. Vanwege de aanwezigheid van obesitas bij deze patiëntengroep is er ook een matig verhoogde kans op trombose tijdens de vlucht. Meer informatie over OSA en vliegen is te vinden op: <http://www.sleepapnea.org/>.

Bij OHS-patiënten werd in een andere studie aangetoond dat er een negatieve correlatie bestaat tussen de hoogte van de $PaCO_2$ en HCO_3^- met de laagste saturatie, die gemeten is tijdens de HAST.⁸² Zelfs 27% van de patiënten met OHS en een rust saturatie $> 95\%$ zonder behandeling met NIV vertoonden een positieve HAST terwijl dit niet optrad in de patiënten die wel met NIV behandeld werden. Dit effect was

onafhankelijk van geslacht, BMI en longfunctie. Ook bleek dat de laagste PaO₂ waarde die gemeten werd gedurende de nacht tijdens een slaapregistratie gecorreleerd was aan de maximale saturatiedaling die gemeten werd gedurende de HAST. De behandeling van OHS met NIV kan de pulmonale hypertensie verminderen en dus mogelijk een ernstige saturatiedaling verminderen tijdens de vlucht.

Samenvattend betekent dat patiënten met een onderliggend OSAS en/of OHS een hoger risico hebben op het ontwikkelen van een hypoxemie tijdens de vlucht. Bij deze patiënten is het dus raadzaam eerder een HAST test uit te voeren zelfs bij een saturatie in rust >95% en vooral voor de patiënten, die niet behandeld worden met NIV. Het meenemen van NIV-apparatuur dient overlegd te worden met de vliegtuigmaatschappij en zal altijd in goed overleg plaatsvinden met de behandelend longarts, die kan beoordelen of vliegen verantwoord is bij de individuele patiënt met OSAS en/of OHS.

Over het geven van extra O₂ tijdens de vlucht bij optredende hypoxie is geen literatuur bekend. Het geven van extra O₂ bij nocturne desaturatie (thuis), geeft verbetering van de saturatie maar kan leiden tot verlengde apneeuur door suppressie van de hypoxic drive^{83,84}.

Aanbevelingen OSA en OHS

1. Patiënten met een OSA en OHS hebben een hoger risico op hypoxemie tijdens de vlucht. Het is raadzaam een HAST test uit te voeren, zelfs bij een SpO₂ rust > 95% en vooral voor de patiënten die niet behandeld worden met NIV. **(Niveau C)**
2. Een positieve HAST kan het advies van gebruik van NIV tijdens de vlucht ondersteunen. Over het geven van extra O₂ tijdens de vlucht is geen literatuur bekend. **(Niveau D)**
3. Vliegereizen voor patiënten met stabiel OSA lijkt veilig, indien gebruik van hun CPAP-apparaat mogelijk is. **(Niveau C)**
4. Het geven van extra O₂ bij nocturne desaturatie (thuis), geeft verbetering van de saturatie maar kan leiden tot verlengde apneeuur door suppressie van de hypoxic drive⁸³. **(Niveau C)**

Fit to Fly verklaring

“Fit to fly” betekent dat er een inschatting gemaakt kan worden over de algehele geschiktheid die echter niet gegarandeerd kan worden⁸⁵. De behandelend arts mag geen verklaring afgeven maar wel feitelijke informatie verschaffen (bijvoorbeeld de resultaten van de hypoxie test, zuurstof advies) die noodzakelijk is voor de vlucht met toestemming van de desbetreffende patiënt, maar daar geen gevolgtrekkingen uit maken over de geschiktheid of ongeschiktheid van uw patiënt. De arts is betrokken bij de behandeling van de patiënt waardoor deze geen onafhankelijk oordeel kan geven. Wat wel mogelijk is, is dat de behandelend arts aan de patiënt aangeeft wat de risico's zijn, adviseert rondom de risico's die er bestaan, en daarnaast de patiënt van informatie voorziet omtrent vliegen met betrekking tot kennis en behandeling van de longziekte van de patiënt. Dus longartsen kunnen geen “fit to fly” verklaring afgeven voor de patiënt als behandelend arts en is dit misleidend zoals prof. Hendriks dit ook eerder beschreef in het NTVG.⁸²

Samenvattende tabel huidige richtlijnen voor patiënten met longziekten die willen vliegen (Niveau D)

Aandoening	Onderzoek	Aanbeveling
Pneumothorax - Onbehandeld - Traumatisch Met comorbiditeit en zonder pleurodese		Contra-indicatie voor vliegen ^a 2 weken na genezing weer vliegen ^{a,d} Vermijd vliegen voor 1 jaar ^a
Interstitiële longziekten	PaO ₂ ≤ 6.6 kPa tijdens HAST SpO ₂ ≤ 85% tijdens HAST	O ₂ tijdens vliegen ^{a,b} O ₂ tijdens vliegen ^a Noodset antibiotica mee ^a
Kyfoscoliose en neuromusculaire aandoeningen	Iedereen HAST	Individuele klinische assessment ^a
CF	S _p O ₂ < 90% tijdens HAST	O ₂ tijdens vliegen ^a
Pulmonale hypertensie - NYHA klasse I-II - NYHA klasse III-IV		Onbeperkt reizen ^a O ₂ tijdens vliegen ^a
COPD	P _a O ₂ ≤ 6.6 kPa tijdens HAST SpO ₂ ≤ 85% tijdens HAST	O ₂ tijdens vliegen ^{a,b,c} O ₂ tijdens vliegen ^a
Astma		Onbeperkt reizen ^b
OSA en OHS - Stabiël en behandeld - Onbehandeld	PaO ₂ ≤ 6.6 kPa of SpO ₂ ≤ 85% tijdens HAST	Reizen met eigen NIV NIV tijdens vliegen ^a Alleen extra O ₂ tijdens vliegen lijkt <u>niet</u> aan te bevelen: verlenging apneuduur

HAST = high altitude simulation test = HCT= hypoxic challenge test = hoogte - simulatie test

^a British Thoracic Society³⁰

^b Aerospace Medical Association³¹

^c American thoracic Society³²

^d British Cardiac Society³³

^e Canadian Cardiac Society³⁴

Literatuur

1. Smith D et al. Fitness to fly for passengers with cardiovascular disease. *Heart* 2010;96, suppl 2:ii1-16.
2. Ross D et al. Assessment of the cardiac patient for fitness to fly: flying subgroup executive summary. *Can J Cardiol* 2004;20:1321-23.
3. Seccombe LM and Peters MJ. Physiology in Medicine: Acute altitude exposure in patients with cardiovascular disease. *J Appl Physiol* 2014;116:478-85.
4. León-Velarde F, Maggiorini M, Reeves J. A Idashev A, Asmus I, Bernardi L, Ge R, Hackett P, Kobayashi T, Moore L, Penaloza D, Richalet J-P, Roach R, Wu T, Vargas E, Zubieta-Castillo G, Zubieta-Calleja G Consensus Statement on Chronic and Subacute High Altitude Diseases, *High Altitude Medicine & Biology* Volume 6, Number 2, 2005 Ahmedzai S et al. **British Thoracic Society** Standards of Care. Managing passengers with stable oxidative disease planning air travel: British thoracic society recommendations. *Thorax* 2011;66, Suppl 1:i1-30.
5. Remy, Olivier Chabre, Jean-Louis Pépin and Patrick Lévy Hugo Nespoulet, Bernard Wuyam, Renaud Tamisier, Carole Saunier, Denis Monneret, Judith Altitude illness is related to low hypoxic chemoresponse and low oxygenation during sleep *Eur Respir J*, September , 2012; 40 (3): 673-680.
6. Hugo Nespoulet , Bernard Wuyam , Renaud Tamisier Carole Saunier , Denis Monneret , Judith Remy Olivier Chabre Jean-Louis Pépin and Patrick Lévy Altitude illness is related to low hypoxic chemoresponse and low oxygenation during sleep *Eur Respir J* 2012; 40: 673–680 *Eur Respir J* 2012; 40: 673–680.
7. Philip N. Ainslie, Samuel J. E. Lucas, Keith R. Burgess Published 2013 in *Respiratory Physiology & Neurobiology* [OI:10.1016/j.resp.2013.05.020](https://doi.org/10.1016/j.resp.2013.05.020)
8. Khoo MCK, Kronauer RE, Strohl KP, Slutsky AS. Factors inducing periodic breathing in humans: a general model. *J Appl Physiol* 1982;53:644–659
9. Phillipson EA. Control of ventilation during sleep. *Am Rev Respir Dis* 1978;118:909–939
10. Naughton MT. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 181 2010: 103-104
11. The Lake Louise Consensus on the definition and quantification of altitude illness. In: Sutton JR, Coates G, Houston CS, eds. *Hypoxia and Mountain Medicine*. Burlington VA: Queen City Printers Inc., 1992, 327-330.
12. Monge-M C., Encinas E., Heraud C., and Hurtado A. (1928). *La Enfermedad de los Andes (Síndromes Eritrémicos)*. Imprenta Americana, Lima
13. Hackett PH, Rennie D. The incidence, importance, and prophylaxis of acute mountain sickness. *Lancet*. 1976 7996:1149–1155. .
14. Hurtado A Chronic mountain sickness *JAMA* 1942 120:1278-82 .
15. Penaloza D., and Sime F. (1971). Chronic cor pulmonale due to loss of altitude acclimatization (chronic mountain sickness). *Am. J. Med.* 50:728–743 .
16. Winslow R.M., Monge-C C., Brown E.G., Klein H.G., Sarnquist F., Winslow N.J., and McKneally S.S. Effects of hemodilution on O₂ transport in high-altitude polycythemia. *J. Appl. Physiol.* 1985 59:1495–1502.
17. Wu T.-Y., Chen Q.H., Li Y., Wei C.Y., Ren Z.H., Li W.S. Wang X.Z., Zhao G.L., Wei T.Y., and Gon-Dong (1998a) Pathophysiology of high altitude excessive polycythemia: I. A study of optimal hematocrit [in Chinese] *Chin. J. High Alt. Med.* 8:1–4
18. Dewei Chen Fei Fang Yuyu Yang , Jian Chen Gang Xu. Yong Xu and Yuqi Gao Brg1-related gene 1 (Brg1) epigenetically regulates CAM activation during hypoxic pulmonary hypertension. *Cardiovascular Research* (2013) 100, 363–373
19. Hennis PJ O’Doherty AF Levett DZH Grocott MPW Montgomery HM Genetic Factors Associated with Exercise Performance in Atmospheric Hypoxia *Sports Med* (2015) 45:745–761.
20. Andrew M. Luks, MD; Scott E. McIntosh, MD, MPH; Colin K. Grissom, MD; Paul S. Auerbach, MD, MS; George W. Rodway, PhD, APRN; Robert B. Schoene, MD; Ken Zafren, MD; Peter H. Hackett, MD Wilderness Medical Society Consensus Guidelines for the Prevention and Treatment of Acute Altitude Illness *Wilderness & Environmental Medicine*, 21, 146 –155 (2010)
21. Luks AM, Swenson ER, Bärtsch E Acute high-altitude sickness Number 5 in the Series “Sports-related lung disease” *Eur Respir Rev* 2017; 26: 160096.
22. Menon ND. High-altitude pulmonary edema: a clinical study. *N Engl J Med.* 1965; 273:66–73.
23. Hultgren HN, Marticorena EA. High altitude pulmonary edema. Epidemiologic observations in Peru. *Chest.* 1978; 74:372–376. [PubMed: 699645]
24. Maisel A. B-type natriuretic peptide levels: diagnostic and prognostic in congestive heart failure: what’s next? *Circulation.* 2002;105(20): 2328–2331.
25. Woods DR, Mellor A, Begley J, et al. Brain natriuretic peptide and NT-proBNP levels reflect pulmonary artery systolic pressure in trekkers at high altitude. *Physiol Res.* 2013;62(6):597–603.
26. Tannheimer M, Hornung K, Gasche M, et al. Decrease of asymmetric dimethylarginine predicts acute mountain sickness. *J Trav Med.* 2012; 19(6):338–343.
27. Mellor A, Boos C, Stacey M, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: its response to hypoxia and association with acute mountain sickness. *Dis Markers.* 2013;35(5):537–542.
28. Tannheimer M, Biggel K, Engelhardt M, Benesch S, Schmidt R. Quantifying altitude related oxidative stress by carbonyl proteins. *Med Sportiva.* 2012;16(2):70–72.

29. Hilty M, Zügel S, Schoeb, Auinger K, Dehnert C, Maggiorini m. Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor Plasma Concentration May Predict Susceptibility to High Altitude Pulmonary Edema. *Mediators of Inflammation* Volume 2016, Article ID 1942460
30. Ahmedzai S et al. British Thoracic Society Standards of Care. Managing passengers with stable oxidative disease planning air travel: British thoracic society recommendations. *Thorax* 2011;66, Suppl 1:i1-30.
31. Aerospace Medical Association, Medical guidelines Task Force. Medical guidelines for air travel, 2nd edition. *Aviat space Environ Med* 2003; 74: A1-19.
32. American thoracic society. Standards for the diagnosis and management of Patients with COPD 2004.
33. BCS guidelines David Smith, William Toff, Michael Joy, Nigel Dowdall, Raymond Johnston, Liz Clark, Simon Gibbs, Nick Boon, David Hackett, Chris Aps, Mark Anderson, John Cleland. Fitness to fly for passengers with cardiovascular disease, *Heart* 2010 96 ii1-ii16 doi 10.1136
34. CCS guidelines C Simpson, D Ross, P Dorian, et al. CCS Consensus Conference 2003: Assessment of the cardiac patient for fitness to drive and fly – Executive summary. *Can J Cardiol* 2004;20(13):1313-1323.
35. Bunch BA et al, Commercial air travel after pneumothorax : A review of the literature, *Air Medical journal* 2013; 32 (5) 268-274
36. Majercik, S. Et al, Cleared for Take off: The Effects of Hypobaric Conditions on Traumatic Pneumothoraces, *Journal of Trauma and acute Care and Surgery*, 2014;77 (5) 729-33
37. Mohr L.C., Hypoxia during air travel in adults with pulmonary disease, *The American Journal of Medical Sciences*, 2008; 335 (1) 71-79
38. Tam, A. et al, Air Travel after biopsy-related pneumothorax: is it safe to fly? *Journal of vascular interventional Radiology*, 2011; 22: 595-602
39. Taveira –Da Silva, A.M. et al, Pneumothorax after air travel in Lymphangioleiomyomatosis, Ideopathic Pulmonary Fibrosis and Sarcoidosis. *Chest*, 2009;136:665-670
40. Currie, G.P. et al, A chronic Pneumothorax and fitness to fly, *Thorax*: 2007; 62 (2) 187-189
41. Zaugg M et al. Fatal air embolism in an airplane passenger with a giant intrapulmonary bronchogenic cyst. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1686-89.
42. Coker, R.K. Is air travel safe for those with lung disease?, *Eur Resp J*, 2007; 30: 1057-63
43. Secombe, L.M. et al, Effect of simulated commercial flight on oxygenation in patients with interstitial lung disease and chronic obstructive pulmonary disease, *Thorax*, 2004; 59:966-70
44. Burns RM et al. Hypoxaemia in patients with pulmonary arterial hypertension during simulated air travel. *Respir Med* 2013;107:298-304.
45. Roubinian N et al. Effects of commercial air travel on patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2012;142:885-892.
46. Bernstein S, et al. Asthma in medium altitude exercise-induces bronchoconstriction in subjects with asthma. *Allergy* 2005;60:1308-11.
47. Louie D and Pare PD. Physiological changes at altitude in non-asthmatic and asthmatic subjects. *Can Respir J* 2004;11-197-99.
48. Golan Y et al. Asthma in Adventure travellers: a prospective study evaluating the occurrence and risk factors for acute exacerbations. *Arch Intern Med* 2002;162:2421-6.
49. Delaune EF III, et al. In-flight medical events and aircraft diversions: one airline’s experience. *Aviat Space Environ Med* 2003;74:62-8.
50. Noel AA. Medical events during airline flights. *N Eng J Med* 2002;347:535-7.
51. Qureshi A, Porter KM. Emergencies in the air. *Emerg Med J* 2005;22:658-9.
52. Dowdall N. “Is there a doctor on the aircraft?” Top in-flight medical emergencies. *BMJ* 2000;321:1336-7.
53. Tomashefski J.F. et al, Effects of altitude on emphysematous blebs and bullae, *Aerospace Medicine*: 1966; 37:1158-1162
54. Yanda R.L. et al, Changes in lung volumes of emphysema patients upon short exposures to simulated altitude of 18000 feet, *Aerospace Medicine*: 1964; 35:1201-1203
55. Gong H. Air travel and oxygen therapy in cardiopulmonary patients. *Chest* 1992;101:1104-13.
56. Chen, C.W. et al, Hemorrhage from an enlarged emphysematous bulla during commercial air travel, *Aviation and Space Environmental Medicine*, 2006: 77 (12);1275-1277
57. Xiaowen, HU, Air Travel and Pneumothorax, *Chest*, 2014; 145 (4): 688-694
58. Christensen CC et al. Development of severe hypoxaemia in chronic obstructive pulmonary disease patients at 2,438m (8,000ft) altitude. *Eur Respir J* 2000;15:635-9.
59. Christensen CC et a;/ Effect of hypobaric hypoxia on blood gasses in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002;20:300-5
60. Kelly PT et al. Air travel hypoxemia vs. the hypoxia inhalation test in passengers with COPD. *Chest* 2008;133:920-8.
61. Naughton MT et al. Is normobaric simulation of hypobaric hypoxia accurate in chronic airflow limitation? *AM J Respir Crit Care Med* 1995;152:1956-60.
62. Seccombe LM1, Peters MJ. Patients with lung disease - Fit to fly? *Aust Fam Physician*. Mar;39(3):112-5.
63. Kelly PT et al. Resting and exercise response to altitude in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Aviat Space Environ Med* 2009; 80:102-7
64. Edvardsen A et al. High prevalence of respiratory symptoms during air travel in patients with COPD. *Respir Med* 2011;105:50-56.

65. Closon M et al. Air embolism during an aircraft flight in a passenger with a pulmonary cyst: a favorable outcome with hypobaric therapy. *Anesthesiology* 2004;101:539-42.
66. Neidhart P and Suter PM. Pulmonary bulla and sudden death in a Young aeroplane passenger. *Intensive Care Med* 1985;11:45-47.
67. Chung SC et al. Effect of unilateral endobronchial valve insertion on pulmonary ventilation and perfusion: a pilot study. *Respirology* 2010;15:1079-83.
68. Ye Q et al. Exacerbation of pneumomediastinum after air travel in a patient with dermatomyositis. *Aviat Space Environ Med* 2011; 82:734-36.
69. Ling IT, Singh B, James AL, Hillman DR. Vital capacity and oxygen saturation at rest and after exercise predict hypoxaemia during hypoxic inhalation test in patients with respiratory disease. *Respirology*. 2013 Apr;18(3):507-13.
70. Josephs LK, Coker RK, Thomas M; BTS Air Travel Working Group; British Thoracic Society. Managing patients with stable respiratory disease planning air travel: a primary care summary of the British Thoracic Society recommendations. *Prim Care Respir J*. 2013 Jun;22(2):234-8.
71. Akero A, Christensen CC, Evarsdan A, Shjonborg O. Hypoxemia in chronic obstructive pulmonary diseases patients during a commercial flight. *Eur. Resp. J*. 2005;25:725-730.
72. Evarsdan A, Ryg M, Akero A, Christensen CC, Skjonsberg OH. COPD and air travel: does hypoxia-altitude simulation testing predict in-flight respiratory symptoms? *Eur. Resp. J*. 2013;42:1216-1223.
73. Edvardsen A, Akerø A, Christensen CC, Ryg M, Skjønsberg OH. Air travel and chronic obstructive pulmonary disease: a new algorithm for pre-flight evaluation. *Thorax* 2012 Nov;67(11):964-9.
74. Chetta A, Castagnetti C, Aiello M, Sergio F, Fabiano N, Tzani P, Marangio E, Olivieri D. Walking capacity and fitness to fly in patients with chronic respiratory disease. *Aviat Space Environ Med*. 2007 Aug;78(8):789-92.
75. Robson AG, Lenney J, Innes JA. Using laboratory measurements to predict in-flight desaturation in respiratory patients: are current guidelines appropriate? *Respir Med* 2008;102(11):1592-7.
76. Shrikrishna D, Coker RK; Air Travel Working Party of the British Thoracic Society Standards of Care Committee. Managing passengers with stable respiratory disease planning air travel: British Thoracic Society recommendations. *Thorax*. 2011 Sep;66(9):831-3.
77. Akerø A, Edvardsen A, Christensen CC, Owe JO, Ryg M, Skjønsberg OH. COPD and air travel: oxygen equipment and preflight titration of supplemental oxygen. *Chest*. 2011 Jul;140(1):84-90.
78. Billings CG, Wei HL, Thomas P, Linnane SJ, Hope-Gill BD. The prediction of in-flight hypoxaemia using non-linear equations. *Respir Med*. 2013 Jun;107(6):841-7.
79. British Thoracic Society Standards of Care Committee. Managing passengers with respiratory disease planning air travel: British Thoracic Society recommendations. *Thorax* 2002;57:289-304.
80. Ali M1, Smith IE, Gulati A, Shneerson JM. Hypoxic challenge assessment in individuals with obstructive sleep apnea. *Sleep Med*. 2011 Feb;12(2):158-62.
81. Ali M, Smith IE, Gulati A, Shneerson JM. Pre-flight assessment in patients with obesity hypoventilation syndrome. *Respirology*. 2014 Nov;19(8):1229-32.
82. Nussbaumer-Ochsner Y, Schuepfer N, Ulrich S, Bloch KE. Exacerbation of sleep apnoea by frequent central events in patients with the obstructive sleep apnoea syndrome at altitude: a randomised trial. *Thorax* 2010;65:429 - 435. doi:10.1136/thx.2009.125849
83. Vanita Mehta, M.D.1; Tajender S.Vasu, M.D., M.S.2; Barbara Phillips, M.D., F.A.A.S.M.3; Frances Chung, M.B.B.S.1. Obstructive Sleep Apnea and Oxygen Therapy: A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, Vol. 9, No. 3, 2013 271-79
84. Edwards BA, Sands SA, Owens RL, White DP, Genta PR, Butler JP, Malhotra A, Wellman A. Effects of hyperoxia and hypoxia on the physiological traits responsible for obstructive sleep apnoea *J Physiol* 592.20 (2014) pp 4523–4535
85. A.C. Hendriks. Ondertekening 'fitness to fly'-verklaring. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2014;158:B1070.

9b.2 Uitgangsvragen m.b.t. bergsport / verblijf op hoogte

1. Welke 'richtlijnen' respiratoire geschiktheid voor bergsport zijn voorhanden?
2. Welke longfunctie parameters/testen voorspellen mortaliteit/morbiditeit mn hypoxie?
3. Welke beeldvormende onderzoeken voorspellen mortaliteit/morbiditeit? En in welke mate? Gebaseerd op welke evidence?
4. Welke evidence is er voor goedkeuren/ontraden van bergsport/ hooggebergte bij ...
 - 1) pleurale aandoeningen w.o. pneumothorax,
 - 2) parenchymateuze aandoeningen
 - 3) vasculaire aandoeningen
 - 4) astma
 - 5) COPD
 - 6) OSA CSA OHS
5. Welke therapeutisch mogelijkheden zijn er bij bergsport gerelateerde pulmonale pathologie en wat is hiervoor de evidence

1. Welke richtlijnen voor respiratoire geschiktheid voor bergsport zijn voorhanden?

Er zijn geen internationaal aanvaarde richtlijnen voor handen mbt tot bergsport/ verblijf op hoogte. Wel zijn 'guidelines' voorhanden van American Thoracic society 1995 British Thoracic society 2002-2004-2011 en Aerospace Medical Association, welke reeds werden genoemd onder de paragraaf vliegen.^{1,2,3,4,5}

Verder worden meerdere 'papers' gevonden: o.m. review artikelen van Luks et al 2007⁶ 2015⁷ en 2017⁸ m.b.t. reizen naar hoogten bij longziekten waarin categorisch longziekten en hoogte wordt beschouwd. E.e.a.is samengevat in tabel 7.

Bij patiënten met COPD en een inefficiënte gaswisseling blijken symptomen bij hoogte welke gepaard gaan met hypoxie mild of afwezig mogelijk ten gevolge van adaptatie. Er worden geen adverse events gerapporteerd, echter de meeste studies zijn verricht bij COPD-patiënten met FEV₁ 1.0-1.5 L zonder CO₂ retentie en de blootstelling aan hoogte was korter dan bij verblijf op hoogte. Over de "slechtere" COPD-patiënt valt geen uitspraak te doen.

Een toegenomen ademarbeid lijkt op theoretische gronden niet te bestaan. Een lagere lucht viscositeit zou tot verbetering van luchtweg dynamica moeten leiden²⁰. Uitkomsten van statische en dynamische spirometrie bij verschillende, gedateerde, studies zijn echter controversieel, de omstandigheden zijn nagebootst in hypobare tanks waarbij de lagere omgeving temperatuur niet is mee gerekend^{6,21}.

Invloeden hiervan werden wel aangetoond²² evenals van hypoxie op bronchus constrictie.^{22,23,24}

Naar de effecten van hoogte op bulleuze gedegeneerd longparenchym en dan vooral op het ontstaan van volume toename e/o pneumothorax zijn meerdere studies verricht. Deze literatuur geeft geen aanwijzingen voor het ontstaan van pneumothorax wel voor (wisselend) gerapporteerd bulla toename, zelfs bij "snelle stijging". Alle studies vonden plaats onder gesimuleerde condities.^{25,26,27} Mogelijk spelen hier de relatief geringe druk veranderingen in vergelijking met bv duiken een rol.

Het bestaan van pulmonale hypertensie is wel een kwestie. In het bijzonder bij ernstig COPD. Daar hoogten > 2500m a.s.l. op zich (bij "gezonden"), zeker bij lang verblijf, al leiden tot een stijging in PAP_s^{28,29,30} en daarmee tot (verdere) rechter hart overbelasting kunnen leiden, nog naast het effect van

koude lucht op de pulmonale vaatweerstand. Studies over invloed van hoogte > 2500 m a.s.l. op COPD-patiënten met PAH zijn niet voorhanden.

Bij COPD-patiënten wordt in verschillende studies een hogere mortaliteit geconstateerd bij populaties die hoogte leven t.o.v. populatie op zee die zeeniveau leven ^{9,10}.

Een verminderde ventilatoire functie kan het maximale adem minuten volume ($\dot{V}_{E_{max}}$) dermate beperken dat een ventilatoire adaptatie [toename ademarheid] aan hoogte niet mogelijk is door gebrek of afwezigheid van ademreserve (breathing reserve: BR). Bovendien zullen COPD-patiënten bij toegenomen \dot{V}_E een relatief veel hogere zuurstof consumptie hebben. Directe studies hierover zijn niet voor handen echter uit ergometrisch onderzoek bij COPD-patiënten blijkt indien bij inspanning nog een \dot{V}_E kan worden bereikt welke adequaat is voor adaptatie voor verblijf op hoogte er geen steilere $\dot{V}O_2/\Delta W$ curve (maat voor toegenomen O_2 consumptie per toename arbeid) wordt waargenomen, wat een uiting zou kunnen zijn van diafragma fatigue.^{31,32}

Tabel 7. Samenvatting reizen naar hoogte met een longziekte

	pathofysiologie	Mortaliteit/morbiditeit	aanbeveling	Niveau
COPD	-Inefficiënte gas wisseling, lagere S_aO_2 ⁹ geen studies >3048 m a.s.l. ¹⁰ -Bulleus parenchym toename bullae -Mogelijk mild tot matige PAH -Verminderde ventilatoire functie bij toegenomen ademarheid	Verhoogde mortaliteit ^{11,12,13}	- Bij $FEV_1 < 1,5L$ e/o $S_pO_2 < 91\%$	C
			High Altitude Simulation Test [HAST]	D
			2 L O_2 /min bij exercise	D
			- Evalueer co-morbiditeit	
			-Bij PAH afraden	D
			Na spontane Pneumothorax 2 weken geen hoogte >1500m	D
Astma	- Op hoogte lagere allergeen belasting (vooral huisstofmijt): - minder T-cel activatie en eosinofilie - minder BHR - op hoogte hyperventilatie en koude lucht: hypocapnie: toename R_{aw} en BHR ^{14,15,16,17,18,19} - lucht viscositeit	Verlaagde morbiditeit	bij mild tot matig stabiel astma stijgen tot bv 5000m geen probleem	B
			bij ernstig (instabiel) astma i.h.a. >1500 m en afgelegen gebieden vermijden	C
			onderhoud medicatie continueren, noodmedicatie; L/S-ABA en GCS	C
PAH		Verhoogde mortaliteit en morbiditeit	Extra O_2 behoefte evalueren evt HAST	C
CF		verhoogde mortaliteit en morbiditeit	Extra O_2 behoefte evalueren evt HAST	C
			fysiotherapie, mucolytica	C
			antibiotica continueren NB antibiotica minder effectief op hoogte	B
OSA CSA OHS	versterking van periodic breathing door verschuiving van het apneu setpoint naar Rechts	Versterkte apneu duur toename CSA	bij OSA gebruik NIV (w.o. CPAP) bij CSA en OHS hoogteverblijf ontraden	

2. Welke longfunctie parameters/testen voorspellen mortaliteit/morbiditeit m.n. hypoxie?

Uitgebreide literatuur search liet onvoldoende zien of longfunctie gerelateerd is aan risico bepaling bij bergsport. Wel zijn verhoogde mortaliteit en morbiditeit bij COPD patiënten gevonden bij verblijf op hoogte^{9,10,28,30,33}.

3. Welke beeldvormende onderzoeken voorspellen mortaliteit/morbiditeit? En in welke mate? Gebaseerd op welke evidence?

Uitgebreide literatuur search liet onvoldoende zien t.a.v. beeldvorming gerelateerd aan risico bepaling bij bergsport. Ook hier weer kan worden beredeneerd dat Röntgendiagnostiek (bv HRCT) in staat is om parenchymateuze afwijkingen op te sporen. Gezien de vaak trage drukveranderingen (i.t.t. bij vliegen) zullen bullae en blebs alsmede cavernen minder snel leiden tot pneumothorax. RCT's en andere literatuur met betrekking tot risico's bij bergsport ontbreekt.

4. Welke evidence is er voor goedkeuren/ontraden van hooggebergte bij

- pleurale aandoeningen w.o. pneumothorax,
- parenchymateuze aandoeningen
- vasculaire aandoeningen
- astma
- COPD
- OSA CSA OHS

Bij de eerste 5 van de genoemde categorieën kon geen literatuur worden gevonden met evidence voor de genoemde vraagstelling. Ook hier weer geldt een logische pathofysiologische benadering van de bij de verschillende ziektebeelden spelende beperkingen met betrekking tot adaptatie aan hypobare omstandigheden.

Opgemerkt dient te worden dat spirometrie voornamelijk informatie geeft over de ventilatoire capaciteit/compensatie mogelijkheden van een patiënt terwijl diffusie voornamelijk informatie geeft over de respiratoire beperking. Categoriseren van patiënten is daarmee al een probleem.

Bij OSA CSA OHS geeft een HAST wel informatie over het mogelijk optreden van hypoxie dan wel versterking van de apneuduur tijdens verblijf op hoogte⁴². OSA kan, indien geen CPAP wordt toegepast, leiden tot versterkte symptomen en hoger risico op de bekende complicaties: verhoogde sympathicustonus, hypertensie, hartritmestoornissen, verminderde cerebrale doorbloeding. Bloch et al⁴² beschreven eveneens een additioneel therapeutisch effect van acetazolamide (Aza) bij OSA-patiënten in hun review. Zij verwezen daarbij naar de studies van Nussbaumer-Ochsner et al^{43,44,45}. Aza zou daarbij vooral werken op de CSA component: door hyperventilatie op hoogte, als compensatie mechanisme, wordt de Alveolaire ventilatie (\dot{V}_A) hoger, de PaCO_2 lager, waardoor het apneupunt (\dot{V}_{E_0}) op de X-as (Figuur 2 blz 28) naar links verschuift.

Otero et al beschrijven bij patiënten met coronair lijden een duidelijke associatie tussen hoogte, coronairlijden en OSA/CSA: mannen met coronair lijden hadden op hogere hoogte een toegenomen kans op zowel OSA als CSA dan bij lagere hoogte. Bij vrouwen was dit minder uitgesproken. De OSA was daarbij sterker gecorreleerd aan obesitas.

Literatuur

1. Ahmedzai S et al. British Thoracic Society Standards of Care. Managing passengers with stable oxidative disease planning air travel: British thoracic society recommendations. *Thorax* 2011;66, Suppl 1:i1-30.
2. Aerospace Medical Association, Medical guidelines Task Force. Medical guidelines for air travel, 2nd edition. *Aviat space Environ Med* 2003; 74: A1-19.
3. American thoracic society. Standards for the diagnosis and management of Patients with COPD 2004.
4. BCS guidelines David Smith, William Toff, Michael Joy, Nigel Dowdall, Raymond Johnston, Liz Clark, Simon Gibbs, Nick Boon, David Hackett, Chris Aps, Mark Anderson, John Cleland. Fitness to fly for passengers with cardiovascular disease, *Heart* 2010 96 ii1-ii16 doi 10.1136
5. CCS guidelines C Simpson, D Ross, P Dorian, et al. CCS Consensus Conference 2003: Assessment of the cardiac patient for fitness to drive and fly – Executive summary. *Can J Cardiol* 2004;20(13):1313-1323.
6. A.M. Luks and E.R. Swenson Travel to high altitude with pre-existing lung disease *Eur Respir J* 2007; 29: 770–792.
7. Luks A.M. Physiology in Medicine: A physiologic approach to prevention and treatment of acute high-altitude illnesses *J Appl Physiol* 118: 509–519, 2015.
8. Luks AM, Swenson ER, Bärtsch E Acute high-altitude sickness Number 5 in the Series “Sports-related lung disease” *Eur Respir Rev* 2017; 26: 160096
9. Cote TR, Stroup DF, Dwyer DM, Horan JM, Peterson DE. Chronic obstructive pulmonary disease mortality. A role for altitude. *Chest* 1993; 103: 1194–1197.
10. Moore LG, Rohr AL, Maisenbach JK, Reeves JT. Emphysema mortality is increased in Colorado residents at high altitude. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 225–228.
11. Renzetti AD Jr, McClement JH, Litt BD. The Veterans Administration cooperative study of pulmonary function. 3 Mortality in relation to respiratory function in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1966; 41: 115–129.
12. Graham WG, Houston CS. Short-term adaptation to moderate altitude. Patients with chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 1978; 240: 1491–1494.
13. Finkelstein S, Tomashefski JF, Shillito FH. Pulmonary mechanics at altitude in normal and obstructive lung disease patients. *Aerosp Med* 1965; 36: 880–884.
14. Boner AL, Peroni DG, Piacentini GL, Venge P. Influence of allergen avoidance at high altitude on serum markers of eosinophil activation in children with allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 1021–1026.
15. Grootendorst DC, Dahlen SE, Van Den Bos JW, et al. Benefits of high altitude allergen avoidance in atopic adolescents with moderate to severe asthma, over and above treatment with high dose inhaled steroids. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 400–408
16. Charpin D, Kleisbauer JP, Lanteaume A, et al. Asthma and allergy to house-dust mites in populations living in high altitudes. *Chest* 1988; 93: 758–761.
17. Charpin D, Birnbaum J, Haddi E, et al. Altitude and allergy to house-dust mites. A paradigm of the influence of environmental exposure on allergic sensitization. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 983–986.
18. Velzen van E, van den Bos JW, Benckhuijsen JA, van Essel T, de Bruijn R, Aalbers R. Effect of allergen avoidance at high altitude on direct and indirect bronchial hyperresponsiveness and markers of inflammation in children with allergic asthma. *Thorax* 1996; 51: 582–584.
19. Valletta EA, Comis A, Del Col G, Spezia E, Boner AL. Peak expiratory flow variation and bronchial hyperresponsiveness in asthmatic children during periods of antigen avoidance and reexposure. *Allergy* 1995; 50:366–369.
20. Finkelstein S, Tomashefski JF, Shillito FH. Pulmonary mechanics at altitude in normal and obstructive lung disease patients. *Aerosp Med* 1965; 36: 880–884.
21. Dillard TA, Rajagopal KR, Slivka WA, Berg BW, Mehm WJ, Lawless NP. Lung function during moderate hypobaric hypoxia in normal subjects and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Aviat Space Environ Med* 1998; 69: 979–985.
22. Astin TW, Penman RW. Airway obstruction due to hypoxemia in patients with chronic lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1967; 95: 567–575.
23. Koskela HO, Koskela AK, Tukiaineu HO. Bronchoconstriction due to cold weather in COPD. The roles of direct airway effects and cutaneous reflex mechanisms. *Chest* 1996; 110: 632–636.
24. Libby DM, Briscoe WA, King TK. Relief of hypoxia related bronchoconstriction by breathing 30 per cent oxygen. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123: 171–175.
25. Parker GW, Stonehill RB. Further considerations of the roentgenologic evaluation of flying personnel at simulated altitude. *Aeromed Acta* 1961; 32: 501–504.
26. Tomashefski JF, Feeley DR, Shillito FH. Effects of altitude on emphysematous blebs and bullae. *Aerosp Med* 1966;37: 1158–1162.
27. Yanda RL, Herschensohn HL. Changes in lung volumes of emphysema patients upon short exposures to simulated altitude of 18,000 feet. *Aerosp Med* 1964; 35: 1201–1203.
28. Monge-M C., Encinas E., Heraud C., and Hurtado A. (1928). *La Enfermedad de los Andes (Síndromes Eritrémicos)*. Imprenta Americana, Lima
29. Hackett PH, Rennie D. The incidence, importance, and prophylaxis of acute mountain sickness. *Lancet*. 1976 7996:1149–1155. .
30. Hurtado A Chronic mountain sickness *JAMA* 1942 120:1278-82

31. Mador MJ, Kufel TJ, Pineda LA, Sharma GK. Diaphragmatic fatigue and high-intensity exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 118–123.
32. Lewis MI, Belman MJ, Monn SA, Elashoff JD, Koerner SK. The relationship between oxygen consumption and work rate in patients with airflow obstruction. *Chest* 1994; 106: 366–372.
33. Penalzoa D., and Sime F. (1971). Chronic cor pulmonale due to loss of altitude acclimatization (chronic mountain sickness). *Am. J. Med.* 50:728–743
34. Storm van Leeuwen W, Varekamp H, Bien L. Asthma, bronchiale und klima. [Bronchial asthma and climate.] *Klinische Wochenschrift* 1924; 3: 520–523.
35. Vargas MH, Sienra-Monge JJ, Diaz-Mejia G, DeLeon-Gonzalez M. Asthma and geographical altitude: an inverse relationship in Mexico. *J Asthma* 1999; 36: 511–517.
36. Gourgoulianis KI, Brelas N, Hatziparasides G, Papayianni M, Molyvdas PA. The influence of altitude in bronchial asthma. *Arch Med Res* 2001; 32: 429–431.
37. Golan Y, Onn A, Villa Y, et al. Asthma in adventure travelers: a prospective study evaluating the occurrence and risk factors for acute exacerbations. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2421–2426.
38. Simon HU, Grotzer M, Nikolaizik WH, Blaser K, Schoni MH. High altitude climate therapy reduces peripheral blood lymphocyte activation, eosinophilia, and bronchial obstruction in children with house-dust mite allergic asthma. *Pediatr Pulmonol* 1994; 17: 304–311.
39. Peroni DG, Boner AL, Vallone G, Antolini I, Warner JO. Effective allergen avoidance at high altitude reduces allergen-induced bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1442–1446.
40. Newhouse MT, Becklake MR, Macklem PT, McGregor M. Effect of alterations in end-tidal CO₂ tension on flow resistance. *J Appl Physiol* 1964; 19: 745–749.
41. van den Elshout FJ, van Herwaarden CL, Folgering HT. Effects of hypercapnia and hypocapnia on respiratory resistance in normal and asthmatic subjects. *Thorax* 1991; 46: 28–32
42. Bloch KE, Latshang TD, Ulrich S. Patients with Obstructive Sleep Apnea at Altitude. *High altitude medicine & biology.* 2015 Vol 16: 2, 110-16.
43. Nussbaumer-Ochsner Y, Latshang TD, Ulrich S, Kohler M, Thurnheer R, and Bloch KE. (2012a). Patients with obstructive sleep apnea syndrome benefit from acetazolamide during an altitude sojourn: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Chest* 141:131–138.
44. Nussbaumer-Ochsner Y, Schuepfer N, Ulrich S, and Bloch KE.(2010). Exacerbation of sleep apnoea by frequent central events in patients with the obstructive sleep apnoea syndrome at altitude: A randomised trial. *Thorax* 65:429–435.
45. Nussbaumer-Ochsner Y, Ursprung J, Siebenmann C, Maggiorini M, and Bloch KE. (2012b). Effect of short-term acclimatization to high altitude on sleep and nocturnal breathing. *Sleep* 35:419–423.
46. Otero L, Hidalgo P, González R Morillo CA. Association of Cardiovascular Disease and Sleep Apnea at Different Altitudes *High Alt Med Biol.* 2016 Dec;17(4):336-341. Epub 2016 Aug 16

5. Welke therapeutisch mogelijkheden zijn er bij bergsport gerelateerde pulmonale pathologie en wat is hiervoor de evidence

Medicatie welke bij bergziekte maar in engere zin hoogteziekte AMS (HACE en HAPE) worden toegepast wordt in de tabel 8. aangegeven en waar mogelijk ook verder toegelicht aan de hand van de literatuur ^{1,2,3}.

Tabel 8. Medicatie bij AMS

	dosering	mechanisme	toediening	indicatie	Niveau
Azetazolamine*	A 2d 125 mg P 2,5mg/kg 2 dd	CO ₂ anhydrase inhibitie	O	preventief AMS, HACE en ook HAPE	1A 1C
	A 2 d 250 mg/ P 2,5mg/kg 2 dd		O	behandeling	1A 1C
Dexamethason	A 2 d 4mg P: NA	glucocorticoid oedeemremming	O IV IM	preventief AMS, HACE	1A
	A 4 d 4mg AMS A start 1 d 8 mg +4 d 4 mg HACE P 4 d 0.15mg/kg			behandeling AMS, HACE e nook HAPE	
Ibuprofen	200 – 400 mg	Prostaglandinesynthetaseremmer	O	HACE preventie/ behandeling	2A
Nifedipine SR	2 d 30 mg of 3 d 20 mg	Ca antagonist: spasmyolyse vaatwand	O	HAPE preventie/ behandeling	1A/D
Sildenafil***	3 d 50 mg	PDE5 remmer remming cGMP type 5	O	HAPE preventie	2A
Tadalafil***	2 d 10 mg	PDE5 remmer remming cGMP type 5	O	HAPE preventie	2A
Bosentan (Tracleer®)	2 d 62.5 mg	non selectieve endotheline receptor antagonist			2A
IJzer suppletie			IV	HAPE preventie	2B
Nitraat rijke voeding (supplementen)				HAPE preventie	2A
Ginkgo Biloba (Tavonin®)	3 d 40 mg	werking onbekend verbeteren rheologie? Vervormbaarheid erythrocyten?	O	HAPE en HACE preventie	D
Gabapentine (Neurontin®)	opbouwend van 1 tot 3 dd 400mg in 3-4 dagen	GABA analogon binding aan een auxiliaire sub- eenheid (α_2 - δ) van spannings- afhankelijke calcium kanalen op centrale neuronen; vermindert afgifte glutamaat, oradrenaline en substance-P.	O	HACE therapie en preventie	C
Magnesium citraat	onbekend	valt niet onder geregistreerde geneesmiddelen	O		C
Salmeterol**	2 d 125µg		inhalad	HAPE preventie	
Antioxidants	Dr Vogel	valt niet onder geregistreerde geneesmiddelen	O		D
Sumatriptan (Imigran®)	50- 100 mg sup 25 mg	Selectieve vasculaire 5-HT1- receptoragonist=>vasodilatatie van bepaalde craniale bloedvaten			C

A=adult; AMS=acute mountain sickness; HACE=high altitude cerebral edema; HAPE=high altitude pulmonary edema; IM= intra muscular; IV=intra venous O=oral; P= pediatric; SR=sustained release;* Acetazolamide als *adjunct* bij dexamethasone bij HACE maar dexamethason blijft basis behandeling ** niet als monotherapie maar als add on, *** deze medicatie niet combineren met nifedipine. O, oraal; IV, intraveneus; IM, intramusculair.

Acetazolamide [Aza], een CO₂ anhydrase inhibitor, bewezen effectief bij AMS preventie en behandeling. Hoger doseren dan 500 mg dd klinisch niet effectiever wel meer bijwerkingen.^{1,2,3} Dit in tegenstelling tot de review uit 2000 waarin gesteld werd dat Aza pas werkzaam zou zijn vanaf 750 mg dd⁴. De precieze werking van Aza bij HACE en AMS blijft onduidelijk, aanvankelijk mechanisme werd gedacht in nefrogene excretie van bicarbonaat leidend tot metabole acidose met hyperventilatie, met als gevolg compenseren van de door hyperventilatie ontstane respiratoire alkalose, waardoor chemoreceptoren weer eerder gaan reageren op hypoxische stimuli op hoogte, echter, onderzoek op mens en dier hebben aangetoond dat het positieve effect op AMS hiermee onvoldoende verklaard⁵. Echter de etiologie van AMS is eveneens onverklaard: zowel de hypothese dat AMS wordt veroorzaakt door hypoxie gemedieerde milde HACE als de vasogene oedeem theorie met “lekkage” van de bloed-hersen barrière blijken ongegrond. De directie inhiberende invloed op de perifere chemoreceptoren [bv glomus caroticum] van Aza en daarmee remmende werking op de minuut ventilatie, is wel overtuigend aangetoond^{6,7,8}. Invloed van Aza op de centrale chemoreceptoren is alleen aangetoond bij intrathecale toediening, terwijl er bij orale of intra veneuze toediening bij katten en honden geen verandering in de liquor cerebro-spinalis werd gezien^{9,10,11}

Een ander effect van Aza: toename van de cerebrale doorbloeding is aangetoond bij doses >1000mg per dag¹², echter de mate waarin dat optreedt is onvoldoende, zeker bij de geadviseerde therapeutische dosis^{13,14}

Dexamethason [Dxa] heeft in meerdere studies en meta-analyses laten zien werkzaam te zijn bij AMS vnl in de zin van behandeling en preventie van HACE en HAPE^{3,15,16,17,18,19,20}

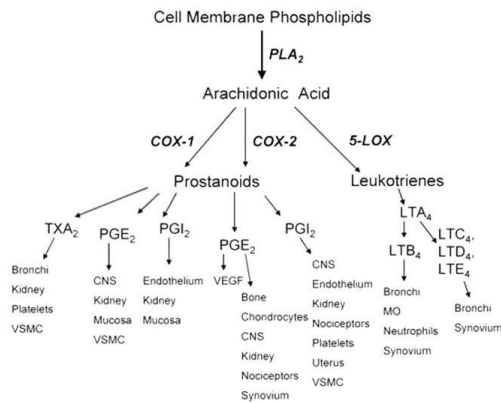
De werking van dit fluororo- gluco-corticosteroid berust vnl. op oedeem vermindering. De mineralo-corticosteroïde werking is te verwaarlozen. In de lever door vnl. CYP3A4 in o.a. 6β-hydroxy-dexamethason gemetaboliseerd en geconjugeerd. Eliminatie: vnl. met de urine, tevens met de feces. T_{½ plasma} = 3–6 uur. Vanwege een lange T_{½ biologisch} (36–72 uur) is dexamethason in het bijzonder geschikt in gevallen waarin een continue glucocorticoid werking is gewenst, de meer-maal daagse dosering (veelvuldig toegepast) is daarmee omstreden!

Nifedipine [Nfd] een calcium antagonist, voornamelijk werkend op spasmyolyse van de vaatwand, heeft vnl effect bij HAPE^{2,3}. In de laatste update¹ (2019) wordt nifedipine als voornamelijk preventief middel beschreven met betrekking tot pulmonaal oedeem (HAPE). Ook geeft men aan dat het kan worden toegepast in therapeutische zin indien afdalen, extra O₂ of portable hyperbare therapie niet mogelijk is. Deshwal et al² geven echter aan dat, voor de behandeling HAPE, nifedipine geen toegevoegd voordeel oplevert met betrekking tot afname hypoxie, radiologische bevindingen of opname duur.

Ibuprofen: zou werken op de mogelijke invloed van N. trigeminus en het vrijkomen van vasoactieve mediators met oedeemvorming, op het ontstaan van High Altitude hoofdpijn^{21,22}. Een meta-analyse van 3 RCT's placebo gecontroleerd liet een significante verbetering zien in Lake Louise Score voor Ibuprofen. Ibuprofen is evenals andere NSAIDs effectief gebleken bij de behandeling van AMS. Dit komt onder meer naar voren uit een uitgebreide meta-analyse^{23,24}

De werking van NSAID's wordt gedacht in de remming van een deel van de arachidonzuur cyclus en dan met name de cyclooxygenase “ pathway” (cox 1 en 2) , zie onderstand figuur.

ARACHIDONZUUR METABOLISME



Naar: Totten J. 2006

Hoe de precieze aangrijping ten aanzien van AMS optreedt is onbekend, mogelijk remming van de prostaglandine synthese? De werkzaamheid lijkt echter wel evident.

Sildenafil en Tadalafil

Nitric oxide (NO) reguleert ondermeer vasodilatatie, immunoregulatie, thrombocyten aggregatie, glucose homeostase spiercontractie en mitochondriale functies. Mensen uit woongebieden op zeeniveau [laaglanders] laten een verminderde concentratie aan NO in de expiratie lucht zien bij verblijf op hoogte, in vergelijking met de lokale bevolking [hooglanders] hetgeen bij langer verblijf op hoogte toeneemt. NO speelt daarmee een mogelijke rol in de adaptatie op hoogte. Een hoog gehalte aan NO in uitgedemde lucht en in plasma is met name gemeten bij Tibetanen. Men veronderstelt dat dit verklaard waarom zij beter geadapted aan hypoxie^{25,26,27,28,29,30,31}. Geadviseerd wordt deze medicamenten niet te combineren met nifedipine³

Voedselproducten en supplementen

Er bestaan aanwijzingen dat voedselproducten/supplementen met hoog nitraat gehalte, bijvoorbeeld bietensap (hoog nitraatgehalte), leidt tot sneller spierherstel gemeten middels ATP resynthese en inspanningstolerantie^{32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42}.

IJzer suppletie heeft een aangetoond effect op verlaging van de PAP_s terwijl depletie leidt tot verhoging van de PAP_s. Deze effecten worden toegeschreven aan hypoxie induceerbare transcriptie factoren (HITF): een hoog ijzergehalte destabiliseert en een laag ijzergehalte stabiliseert HITF. HITF reguleert de cellulaire inflammatie als response op hypoxie. Normaliter zorgt het "oxygen dependent hydroxylase enzyme" (ODH) voor de degradatie / downregulatie van HITF. Onder hypoxische omstandigheden is ODH hiertoe niet in staat.^{43,44,45,46,47}

Literatuur

1. Luks AM, McIntosh SE, Grissom CK, Auerbach PS, Rodway GW; Schoene RB, Zafren K, Hackett PH, Wilderness Medical Society Consensus Guidelines for the Prevention and Treatment of Acute Altitude Illness Wilderness & Environmental Medicine, 21, 146–155 2010 **AND**
Luks AM, Auerbach PS; Freer L, Grissom CK, Keyes LE, McIntosh SE, Rodway GW, Schoene RB, Zafren K, Hackett PH, WILDERNESS MEDICAL SOCIETY PRACTICE GUIDELINES Wilderness Medical Society Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Acute Altitude Illness: 2019 Update Wilderness & Environmental Medicine, 21, 146–155 (2010)

2. Deshwal R, Iqbal M, Basnet S. Nifedipine for the treatment of high altitude pulmonary edema. *Wilderness Environ Med.* 2012;23(1):7–10.
3. Bartsch P, Maggiorini M, Ritter M, Noti C, Vock P, Oelz O. Prevention of high-altitude pulmonary edema by nifedipine. *N Engl J Med.* 1991;325:1284–1289.
4. M. Luks AM *Physiology in Medicine: A physiologic approach to prevention and treatment of acute high-altitude illnesses* *J Appl Physiol* 118: 509–519, 2015
5. Luks AM, Swenson ER, Bärtsch E Acute high-altitude sickness Number 5 in the Series “Sports-related lung disease” *Eur Respir Rev* 2017; 26: 160096
6. Dumont L, Mardirosoff C, Tramèr MR. Efficacy and harm of pharmacological prevention of acute mountain sickness: quantitative systematic review. *BMJ* 2000;321:267–72
7. Leaf DE, Goldfarb DS Mechanisms of action of acetazolamide in the prophylaxis and treatment of acute mountain sickness, *J Appl Physiol* 102: 1313–1322, 2007
8. Teppema LJ, Bijl H, Gourabi BM, Dahan A. The carbonic anhydrase inhibitors methazolamide and acetazolamide have different effects on the hypoxic ventilatory response in the anaesthetized cat. *J Physiol* 574: 565–572, 2006
9. Teppema LJ, Dahan A. Acetazolamide and breathing. Does a clinical dose alter peripheral and central CO₂ sensitivity? *Am J Respir Crit Care Med* 160: 1592–1597, 1999
10. Teppema LJ, Rochette F, Demedts M. Ventilatory response to carbonic anhydrase inhibition in cats: effects of acetazolamide in intact vs. peripherally chemodenervated animals. *Respir Physiol* 74: 373–382, 1988
11. Hasan FM, Kazemi H. Dual contribution theory of regulation of CSF HCO₃⁻ in respiratory acidosis. *J Appl Physiol* 40: 559–567, 1976.
12. Maren TH. Effect of varying CO₂ equilibria on rates of HCO₃⁻ formation in cerebrospinal fluid. *J Appl Physiol* 47: 471–477, 1979
13. Vogh BP, Maren TH. Sodium, chloride, and bicarbonate movement from plasma to cerebrospinal fluid in cats. *Am J Physiol* 228: 673–683, 1975
14. Friberg L, Kastrop J, Rizzi D, Jensen JB, Lassen NA. Cerebral blood flow and end-tidal PCO₂ during prolonged acetazolamide treatment in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 258: H954–H959, 1990
15. Grossmann WM, Koeberle B. The dose-response relationship of acetazolamide on the cerebral blood flow in normal subjects. *Cerebrovasc Dis* 10: 65–69, 2000.
14. Huang SY, McCullough RE, McCullough RG, Micco AJ, Manco- Johnson M, Weil JV, Reeves JT. Usual clinical dose of acetazolamide does not alter cerebral blood flow velocity. *Respir Physiol* 72: 315–326, 1988.
15. O’Hara R, Serres J, Dodson W, Wright B, Ordway J The use of dexamethasone in support of high-altitude ground operations and physical performance: review of the literature. *J Spec Oper Med.* 2014 Winter;14(4):53-8.
16. Powell E, Wade M. Efficacy of NSAIDs for the prevention of acute mountain sickness: a systematic review and meta-analysis.
17. Pandit A, Karmacharya P, Pathak R, Giri S, Aryal MR. Dexamethasone for the prevention of acute mountain sickness: systematic review and meta-analysis. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2014 Sep 29;4(4).
18. Tang E, Chen Y, Luo Y. Review Clinical practice: Acute high-altitude illnesses. *Int J Cardiol.* 2014 May 1;173(2):133-8
19. Bärtsch P, Swenson ER. Clinical practice: Acute high-altitude illnesses. *Review N Engl J Med.* 2013 Jun 13;368(24):2294-302.
20. Jones BE1, Stokes S, McKenzie S, Nilles E, Stoddard GJ. Management of high altitude pulmonary edema in the Himalaya: a review of 56 cases presenting at Pheriche medical aid post (4240 m). *Wilderness Environ Med.* 2013 Mar; 24(1): 32–36. .
21. Sanchez del Rio M, Moskowitz MA. High altitude headache. Lessons from headaches at sea level. *Adv Exp Med Biol.* 1999;474:145–153
22. Hartmann G, Tschöp M, Fischer R. High altitude increases circulating interleukin-6, interleukin-1 receptor antagonist, and C-reactive protein. *Cytokine.* 2000;12(3):246–252)
23. Pandit, A, Karmacharya P, Pathak R, Smith G, Aryal, MR. Efficacy of NSAIDs for the prevention of acute mountain sickness: a systematic review and meta-analysis *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2014; 4(4): 10.3402
24. Shah NM, Hussain S, Cooke M, O’Hara JP, Mellor A. Wilderness medicine at high altitude: recent developments in the field. *Open Access J Sports Med.* 2015 Sep 24;6:319-28.
25. Droma Y, Hanaoka M, Ota M, et al. Positive association of the endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms with high-altitude pulmonary edema. *Circulation.* 2002;106(7):826–830.
26. Levett DZ, Fernandez BO, Riley HL, et al. The role of nitrogen oxides in human adaptation to hypoxia. *Sci Rep.* 2011;1:109.
27. Erzurum SC, Ghosh S, Janocha AJ, et al. Higher blood flow and circulating NO products offset high-altitude hypoxia among Tibetans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(45):17593–17598.
28. Ghofrani HA, Reichenberger F, Kohstall MG, et al. Sildenafil increased exercise capacity during hypoxia at low altitudes and at Mount Everest base camp: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Ann Intern Med.* 2004;141(3):169–177.
29. Jacobs KA, Kressler J, Stoutenberg M, Roos BA, Friedlander AL. Sildenafil has little influence on cardiovascular hemodynamics or 6-km time trial performance in trained men and women at simulated high altitude. *High Alt Med Biol.* 2011;12(3):215–222.

30. Olfert IM, Loeckinger A, Trembl B, et al. Sildenafil and bosentan improve arterial oxygenation during acute hypoxic exercise: a controlled laboratory trial. *Wilderness Environ Med.* 2011;22(3):211–221.
31. Bates MG, Thompson AA, Baillie JK, et al. Sildenafil citrate for the prevention of high altitude hypoxic pulmonary hypertension: double blind, randomized, placebo-controlled trial. *High Alt Med Biol.* 2011;12(3): 207–214.
32. Wylie LJ, Kelly J, Bailey SJ, et al. Beetroot juice and exercise: pharmacodynamic and dose-response relationships. *J Appl Physiol* (1985). 2013;115(3):325–336.
33. Larsen FJ, Weitzberg E, Lundberg JO, Ekblom B. Effects of dietary nitrate on oxygen cost during exercise. *Acta Physiol.* 2007;191(1): 59–66.
34. Masschelein E, Van Thienen R, Wang X, Van Schepdael A, Thomis M, Hespel P. Dietary nitrate improves muscle but not cerebral oxygenation status during exercise in hypoxia. *J Appl Physiol* (1985). 2012;113(5): 736–745.
35. Vanhatalo A, Fulford J, Bailey SJ, Blackwell JR, Winyard PG, Jones AM. Dietary nitrate reduces muscle metabolic perturbation and improves exercise tolerance in hypoxia. *J Physiol.* 2011;589(pt 22): 5517–5528.
36. Kelly J, Vanhatalo A, Bailey SJ, et al. Dietary nitrate supplementation: effects on plasma nitrite and pulmonary O₂ uptake dynamics during exercise in hypoxia and normoxia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2014;307(7):R920–R930.
37. Muggeridge DJ, Howe CC, Spendiff O, et al. The effects of a single dose of concentrated beetroot juice on performance in trained flatwater kayakers. *Int J Sport Nutr Exer Metab.* 2013;23(5):498–506.
38. Vanhatalo A, Jones AM, Blackwell JR, Winyard PG, Fulford J. Dietary nitrate accelerates postexercise muscle metabolic recovery and O₂ delivery in hypoxia. *J Appl Physiol.* 2014;117(12):1460–1470.
39. Larsen FJ, Schiffer TA, Borniquel S, et al. Dietary inorganic nitrate improves mitochondrial efficiency in humans. *Cell Metab.* 2011;13(2): 149–159.
40. Bailey SJ, Fulford J, Vanhatalo A, et al. Dietary nitrate supplementation enhances muscle contractile efficiency during knee-extensor exercise in humans. *J Appl Physiol* (1985). 2010;109(1):135–148.
41. Ferguson SK, Hirai DM, Copp SW, et al. Impact of dietary nitrate supplementation via beetroot juice on exercising muscle vascular control in rats. *J Physiol.* 2013;591(2):547–557.
42. Baumgartner RW, Bärtsch P, Maggiorini M, Waber U, Oelz O. Enhanced cerebral blood flow in acute mountain sickness. *Aviat Space Environ Med.* 1994;65(8):726–729 .
43. Smith TG, Balanos GM, Croft QP, et al. The increase in pulmonary arterial pressure caused by hypoxia depends on iron status. *J Physiol.* 2008;586(pt 24):5999–6005.
44. Smith TG, Talbot NP, Privat C, et al. Effects of iron supplementation and depletion on hypoxic pulmonary hypertension: two randomized controlled trials. *JAMA.* 2009;302(13):1444–1450.
45. Epstein AC, Gleadle JM, McNeill LA, et al. C. elegans EGL-9 and mammalian homologs define a family of dioxygenases that regulate HIF by prolyl hydroxylation. *Cell.* 2001;107(1):43–54.
46. Knowles HJ, Raval RR, Harris AL, Ratcliffe PJ. Effect of ascorbate on the activity of hypoxia-inducible factor in cancer cells. *Cancer Res.* 2003;63(8):1764–1768.
47. Talbot NP, Smith TG, Privat C, et al. Intravenous iron supplementation may protect against acute mountain sickness: a randomized, doubleblinded, placebo-controlled trial. *High Alt Med Biol.* 2011;12(3): 265–269.

Aanbevelingen voor verblijf op hoogte / bergsport

1. Patiënten met COPD met normale arteriële bloedgaswaarden op zeeniveau zonder desaturatie bij inspanning (looptest) kunnen zonder extra O₂ therapie tot 2400 m reizen (geëxtrapoleerd vanuit de luchtvaart) **(Niveau C)**
Over reizen boven de 2500 m zijn geen literatuurgegevens (RCT's) bekend.
2. Verblijf op “high altitude” (1500-3500 m) leidt bij COPD-patiënten tot hogere mortaliteit **(Niveau B)**
3. Bij COPD-patiënten met FEV₁ < 1500 ml leidt verblijf op hoogte (>1500 m) mogelijk tot verhoogd risico op ventilatoire beperking en respiratoire beperking **(Niveau C)**
4. Patiënten met COPD met abnormale arteriële bloedgaswaarden op zeeniveau zouden een HASTest kunnen ondergaan om de S_pO₂ op hoogte te kunnen inschatten, echter reizen naar hoogten > 1000 m (F_iO₂ equivalent s.l. ca 18%) kunnen al snel leiden tot ernstige/ verdere desaturatie. **(Niveau C)**
Over de lange of korte termijneffecten met of zonder extra zuurstof zijn geen literatuurgegevens (RCT's) bekend

5. Bij desaturatie [S_pO_2] tijdens inspanning is een HASTest aan te bevelen en wordt de hoogte limiet bepaald door de F_iO_2 waarbij de saturatie nog > 85% blijft in rust, echter i.h.a. reizen naar hooggelegen gebieden ontraden. NB geen aanbeveling t.a.v. inspanning **(Niveau D)**
6. Patiënten met ernstig COPD ($FEV_1 < 30\%$ van voorspeld) dienen hun longarts te raadplegen voorafgaand aan de reis. Naast een “pre-travel assessment”, kunnen aanvullingen op de normale medicatie en een noodvoorziening prednisolon overwogen worden **(Niveau D)**
7. Bij CF-patiënten kan men “de richtlijnen voor COPD extrapoleren” **(Niveau D)**
8. Bij acute exacerbaties (astma en COPD) dient de eigen bronchus verwijdende medicatie gegeven worden, liefst via voorzetkamer (of evt. de rescue medicatie).
De dosering wordt herhaald tot klachten afnemen **(Niveau C)**
9. Patiënten met (stabiel) astma behoeven geen beperkingen te worden aangeraden voor het reizen naar hoogten, ook niet > 2500 m **(Niveau B)**
10. Patiënten met instabiel astma zouden in het hooggebergte (>1500 m) afgelegen gebieden moet vermijden. **(Niveau D)**
11. Bij astmapatiënten met name bij lang verblijf op hoogte (ca 1500 m a.s.l.) een positief effect gezien op morbiditeit. ^{34,35,36,37,38,39,40,41.} **(Niveau B)**
12. Pulmonale arteriële hypertensie (PAP_s) wordt versterkt op hoogte **(Niveau 2A)**
13. Bij het optreden van AMS (HAPE/ HACE) is als belangrijkste maatregel zo snel mogelijk afdalen aangewezen **(Niveau 2A)**
Daarbij kan intussen extra zuurstof worden gegeven. **(Niveau B)**
14. Bij “gevoelige personen” kan HAPE vóórkomen door langzame stijging tot 300 m/d bij verblijf boven 2500 m. **(Niveau C)**
15. Indien hoogte gewenning niet lukt of mogelijk is kan profylaxe gegeven worden met nifedipine of tadalafil bij lang verblijf op hoogte > 2500 m > 5 dagen of dexamethason bij kort verblijf bv < 5 dagen. **(Niveau B)**
Nifedipine of sildenafil of tadalafil worden geadviseerd tot afdalen mogelijk is. **(Niveau C)**
16. Patiënten die op zeeniveau hypoxemisch zijn en een pulmonale vaataandoening hebben, wordt een HAST geadviseerd alvorens naar hoogte te gaan **(Niveau D)**
17. Patiënten met pulmonale hypertensie in NYHA klasse I en II kunnen zonder O_2 verblijven op hoogte tot 2400 m (geëxtrapoleerd v.u. luchtvaart) **(Niveau D)**
18. Patiënten met pulmonale hypertensie in NYHA klasse III-IV zouden met O_2 moeten kunnen verblijven op hoogte tot 2400 m. (vergelijkbaar met cabine druk in vliegtuig), de hoeveelheid zuurstof suppletie zou met behulp van een High Altitude Simulation test (HAST) kunnen worden ingeschat **(Niveau C)**
19. Patiënten met CSA en OHS zouden verblijf op hoogte moeten vermijden. **(Niveau D)**
Bij CSA bestaat een hoge kans op “cardiovasculaire achtergrond” waarbij verhoogde mortaliteit is beschreven; bij OHS bestaat een te grote kans op progressie van de (type 2) respiratoire insufficiëntie.

10 Methodiek van aanbevelingen

De werkgroep heeft op basis van ervaring getracht klinisch relevante conclusies en aanbevelingen op te stellen. Daar het hier gaat om een position paper (en geen richtlijn), komen de aanbevelingen voort uit de literatuur en dienen deze altijd tegen licht van incidentie en risico's afgewogen te worden in de klinische praktijk. Door diverse specialisten aangeleverde onderwerpen (uitgangsvragen) zijn hierbij uitdrukkelijk betrokken. De conclusies en aanbevelingen zijn geformuleerd na overleg binnen de werkgroep en met externe adviseurs, ze worden t.z.t. tegelijk met de position paper door de leden van de goedkeurende wetenschappelijke vereniging geaccordeerd.

Herziening van de position paper

De commissie richtlijnen (en 'position papers') van de NVALT ziet erop toe dat de position paper elke 5 jaar wordt geactualiseerd. Indien gewenst, op een kortere termijn plaatsvinden.

Lijst van gebruikte afkortingen

ADMA	asymmetric di-methyl- arginine
AMA:	Aerospace Medical Association
AMS:	acute mountain sickness
ATA:	atmosfeer absoluut
ATP:	adenosine tri fosfaat
ATS:	American Thoracic Society
Aza:	azetazolamine, diamox
BCS:	British Cardiologic Society
BNP/ NTproBNP:	brain-natriuretic-peptide
BR:	breathing reserve
BTS:	British Thoracic Society
CTEPH:	chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie
CCS:	Canadian Cardiologic Society
CF:	cystic Fibrosis
CMS:	chronic mountain sickness
COX:	cycloxygenase
CP:	carbonyl proteins
CPAP:	continuous positive airway pressure
CSA:	centrale slaap apneu
CVD:	centraal veneuze druk
CYP3A4:	cytochroom P3 A4
DAN:	Divers Alert Network
DCI:	decompression illness
Dxa:	dexamethason
EAA:	extrinsieke allergische alveolitis
ERS:	European Respiratory Society
FEF ₂₅₋₇₅	forced expiratory flow tussen 25 en 75% rest van VC
FEV ₁ :	geforceerde uitademing in een seconde
FiO ₂ :	zuurstof fractie van de inspiratie lucht
(F)VC:	(geforceerde) vitale capaciteit
GMP:	guanine mono fosfaat
HACE:	high altitude cerebral edema
HAPE:	high altitude pulmonary edema
HAST:	High Altitude Simulation Test
Hb:	hemoglobine
hPa:	hecto pascal
(HR)CT:	(high resolution) computer tomografie
HIF:	hypoxie induceerbare transcriptie factoren
ICS:	inhalatie corticosteroid
IPF:	idopathisch pulmonale fibrose
kPa:	kilo pascal
LABA:	long acting Beta agonist
LAM:	Lymfangioleiomyomatosis
LAMA:	long acting muscarinic antagonist
LCH:	Langhans cell histiocytosis
LLS:	Lake Louis Score
LOX:	lipoxygenase
LT:	leukotrienen
m. a.s.l.	meters boven zee niveau
SABO:	sectie ademhalingsstoornissen onder bijzondere omstandigheden
SpO ₂	transcutane zuurstof saturatie
LLN:	lower limit of normal
MEF ₇₅	mid expiratoire flow bij 75 % rest van VC

MEF ₅₀	mid expiratoire flow bij 50 % rest van VC
MEF ₂₅	mid expiratoire flow bij 25 % rest van VC
NGAL:	neutrofiel gelatinase associated lipocalcin
Nfd:	nifedipine
NO:	stikstof monoxide
NOB:	Nederlandse Onderwatersport Bond
NSAID:	non steroid anti inflammatory drug
NVALT:	Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose
NVD:	Nederlandse vereniging voor duikgeneeskunde
NYHA:	New York heart association
ODH:	oxygen dependent hydroxylase enzyme
OHS:	obesitas hypoventilatie syndroom
OSA:	obstructieve slaap apneu
PADI:	Professional Association of Diving Instructors
PAH:	pulmonale arteriële hypertensie
PAP _s	systolische pulmonale arteriële druk
PAVM's:	Pulmonale arterioveneuze malformaties
P _B :	barometerdruk
PD ₂₀ :	drempel waarde (dosis) waarbij daling FEV ₁ > 20%
PaCO ₂ :	arteriele koolzuurdruk
PaO ₂ :	arteriële zuurstofdruk
PAO ₂ :	partiele alveolaire zuurstofdruk
PiO ₂	inspiratoire partiele zuurstof druk
PG:	prostaglandine
PLA	phospholipase A
RCT:	randomized controlled trial
REM:	rapid eye movement
SCUBA:	self contained underwater breathing apparatus
s_{GAW}	specifieke luchtweg geleiding
SPUMS:	south pacific underwater medicine society
s_{RAW}	specifieke luchtweg weerstand
SSI:	SCUBA Schools International
TLCO:	diffusie capaciteit voor CO
TBC:	tuberculose
TXA:	thromboxane
UHMS:	Undersea and Hyperbaric Medical Society
\dot{V}_{E0}	apneu punt (in dit kader voor PaCO ₂)
\dot{V}_A	alveolaire ventilatie
\dot{V}_E	expiratoir ademminuut volume
$\dot{V}O_2$:	zuurstof opname in liters per minuut
$\dot{V}O_2/\Delta W$	toename zuurstof opname per toename in belasting (Watt)
$\dot{V}CO_2$:	koolzuur afgifte in liters per minuut
VATS:	video assisted thoraco-scopie
VEGF:	vascular endothelial growth factor